

TRADUZIONE

Brevetto Europeo n° EP 3 828 173

Domanda di Brevetto Europeo n° 20191747.3

Depositata in data 9 Marzo 2015

5 Titolo: **“PIRAZOLI SOSTITUITI COME INIBITORI DELLA CALLICREINA
PLASMATICA UMANA”**

Titolare: **BioCryst Pharmaceuticals, Inc.**, con sede in 4505 Emperor Blvd. Durham, NC
27703 / STATI UNITI

10 **DESCRIZIONE**

CONTESTO

Le serin proteasi costituiscono il gruppo di enzimi proteolitici più ampio e ampiamente studiato. I loro ruoli fondamentali nei processi fisiologici si estendono su aree così diverse come la coagulazione del sangue, la fibrinolisi, l'attivazione del complemento, la riproduzione, la
15 digestione e il rilascio di peptidi fisiologicamente attivi. Molti di questi processi vitali iniziano con la scissione di un singolo legame peptidico o di pochi legami peptidici nella proteina precursore o peptidi. Reazioni proteolitiche sequenziali limitate o cascate sono coinvolte nella coagulazione del sangue, nella fibrinolisi e nell'attivazione del complemento. Anche i segnali biologici per avviare queste cascate possono essere controllati e amplificati. Allo stesso modo,
20 la proteolisi controllata può arrestare o inattivare proteine o peptidi attraverso scissioni di singoli legami.

Le callicreine costituiscono un sottogruppo delle serin proteasi. Negli esseri umani, la callicreina plasmatica (*KLKBI*) non ha omologhi noti, mentre le peptidasi correlate alla callicreina tissutale (*KLK*) codificano una famiglia di quindici serin proteasi strettamente
25 correlate. La callicreina plasmatica partecipa a una serie di vie relative alla via intrinseca di

coagulazione, infiammazione e sistema del complemento.

La coagulazione è il processo mediante il quale il sangue forma i coaguli, ad esempio per fermare il sanguinamento. La fisiologia della coagulazione è piuttosto complessa in quanto comprende due vie iniziali separate, che convergono in una via comune finale che porta alla
5 formazione di coaguli. Nella via finale comune, la protrombina viene convertita in trombina, che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina, quest'ultima essendo l'elemento costruttivo principale dei polimeri di fibrina reticolati che formano un tappo emostatico. Delle due vie iniziali a monte della via comune finale, una è nota come attivazione da contatto o via intrinseca e l'altra è nota come fattore tissutale o via estrinseca.

10 La via intrinseca inizia con la formazione di un complesso primario sul collagene da parte del chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK), della precallieina e dell'FXII (Fattore XII; fattore di Hageman). La precallieina viene convertita in callicreina e FXII viene attivato per diventare FXIIa. FXIIa converte quindi il Fattore XI (FXI) in FXIa e FXIa a sua volta attiva il Fattore IX (FIX), che con il suo cofattore FVIIIa forma il complesso "tenasi", che
15 attiva il Fattore X (FX) in FXa. È FXa a essere responsabile della conversione della protrombina in trombina all'interno della via comune finale.

La precallieina, il precursore inattivo della callicreina plasmatica, è sintetizzata nel fegato e circola nel plasma legata a HMWK o come zimogeno libero. La precallieina viene scissa dal fattore XII attivato (FXIIa) per rilasciare callicreina plasmatica attivata (PK). La
20 callicreina plasmatica attivata mostra attività di endopeptidasi verso i legami peptidici dopo l'arginina (preferita) e la lisina. PK genera quindi FXIIa aggiuntivo in un ciclo di feedback che a sua volta attiva il fattore XI (FXI) in FXIa per connettersi alla via comune. Sebbene l'attivazione iniziale della via intrinseca avvenga attraverso una piccola quantità di FXIIa che attiva una piccola quantità di PK, è la successiva attivazione a feedback di FXII da parte della PK a
25 controllare l'entità dell'attivazione della via intrinseca e quindi la coagulazione a valle.

Hathaway, W. E., et al. (1965) Blood 26:521-32.

La callicreina plasmatica attivata scinde anche HMWK per rilasciare il potente peptide vasodilatatore bradichinina. È anche in grado di scindere una serie di proteine precursori inattive per generare prodotti attivi, come la plasmina (dal plasminogeno) e l'urochinasi (dalla prourochinasi). La plasmina, un regolatore della coagulazione, scinde proteoliticamente la fibrina in prodotti di degradazione della fibrina che inibiscono l'eccessiva formazione di fibrina.

I pazienti che sono stati affetti da infarto miocardico acuto (IM) mostrano evidenze cliniche di essere in uno stato di ipercoagulabilità (promozione dei coaguli). Questa ipercoagulabilità è paradossalmente ulteriormente aggravata in coloro che ricevono una terapia fibrinolitica. Nei pazienti sottoposti a tale trattamento si osserva un aumento della generazione di trombina, misurata mediante i livelli di trombina-antitrombina III (TAT), rispetto ai livelli già elevati osservati in quelli che ricevono eparina da sola. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) Circulation 98:2527-33. È stato proposto che l'aumento della trombina derivi dall'attivazione mediata dalla plasmina della via intrinseca mediante attivazione diretta di FXII da parte della plasmina.

Non solo l'ipercoagulabilità indotta dalla fibrinolisi porta a un aumento dei tassi di riocclusione, ma è anche probabilmente responsabile, almeno in parte, del mancato raggiungimento della fibrinolisi completa del coagulo (trombo), una delle principali carenze della terapia fibrinolitica [Keeley, E. C. et al. (2003) Lancet 361: 13-20]. Un altro problema nella terapia fibrinolitica è il conseguente rischio elevato di emorragia intracranica. Menon, V. et al. (2004) Chest 126:549S-575S; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) Lancet 343:311-22. Quindi, una terapia anticoagulante aggiuntiva che non aumenta il rischio di sanguinamento, ma inibisce la formazione di nuova trombina, sarebbe di grande beneficio.

Pertanto, sussiste la necessità di sviluppare inibitori della PK che possano portare l'equilibrio tra fibrinolisi/trombosi del trombo occluso verso la dissoluzione, promuovendo in tal

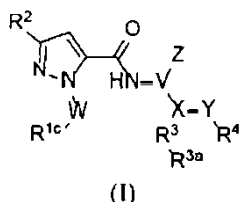
modo la riperfusione e attenuando anche lo stato di ipercoagulabilità, impedendo così al trombo di riformarsi e riuoccludere il vaso.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Vengono forniti composti, composizioni farmaceutiche comprendenti i composti e
5 metodi utili per inibire la callicreina plasmatica e trattare o prevenire malattie e condizioni correlate alla callicreina plasmatica. I composti e i loro sali farmaceuticamente accettabili sono utili come inibitori della callicreina plasmatica umana.

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula I, l'ambito dell'invenzione è definito

10 nelle rivendicazioni:



in cui:

V è arile o eteroarile opzionalmente sostituito;

W è arile o eteroarile opzionalmente sostituito;

15 X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(alogeno), -C[alchile(C₁-C₈)], -C[carbociclilalchile](C₄-C₈), -C[alchile(C₁-C₈) sostituito], -C[alchenile(C₂-C₈)], -C[alchenile(C₂-C₈) sostituito], -C[alchinile(C₂-C₈)], -C[alchilnile(C₂-C₈) sostituito], -C[arilalchile(C₁-C₈)], C(O)N, CH₂N, N, C(O), P(O), -O-, S(O)N, o S(O)₂N; a condizione che:

20 se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -
C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], - C[-
C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-
SO₂NR^cR^d], -C(alogeno), -C[alchile(C₁-C₈)], -C[carbocicilalchile](C₄-C₈)], -
5 C[alchile(C₁-C₈) sostituito], -C[alchenile(C₂-C₈)], -C[alchenile(C₂-C₈) sostituito], -
C[alchinile(C₂-C₈)], -C[alchinile(C₂-C₈) sostituito], o -C[arilalchile(C₁-C₈)], allora è
presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -
R³-R^{3a} rappresenta H;

10 se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R⁴; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -
CH₂NH-R⁴, - CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-
15 R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -
N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclice-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -
OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴
è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal
20 gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile,
arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -
SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂, cicloalchile(C₃-C₈), (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_r NR^aR^b,
(CH₂)_rC(O)R^a, NR^aC(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d,
NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-alchile(C₁-C₆),
25 NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a SCH₂R^a, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a,

$O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, e $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; o in alternativa Z è un eterociclo aromatico a 5 o 6 elementi contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S;

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, -
C(=NH)NH₂, -CONR^aR^b, -alchile(C_1-C_6)CONR^aR^b, -SO₂CH₃, formile, acile, -NH₂, -
5 C(=NH)NH(OH), -C(=NH)NH(C(O)O-alchile(C_1-C_6)), -C(=NH)NH(C(O)O-
alogenoalchile(C_1-C_6)), -C(=NH)NH(C(O)S-alchile(C_1-C_6)), -
C(=NH)NH(C(O)(OCHalchile(C_1-C_6))OC(O)alchile(C_1-C_6)), arile opzionalmente
sostituito o eteroarile opzionalmente sostituito;

R^2 rappresenta alogeno, alchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8), fluoroalchile(C_1-
10 C_6), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

R^3 , quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile
o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal
gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile,
15 arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -
SO₂alchile(C_1-C_6), -SO₂NH₂, cicloalchile(C_3-C_8), (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_r NR^aR^b,
(CH₂)_rC(O)R^a, NR^aC(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d,
NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-alchile(C_1-C_6),
NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a, SCH₂R^a, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a,
20 $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ o $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; o in alternativa R^{3a} è un eterociclo aromatico a 5 o
6 elementi contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito,
cicloalchile (C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-
 C_8)alchile(C_1-C_6), -CH₂OH, -CH(alchile(C_1-C_6))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C_1-C_6))₂,
25 arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile,

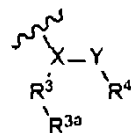
eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;

o -

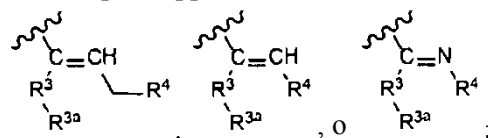
(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare -NR^a- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;

ciascun R^a e R^b è indipendentemente H, alchile(C₁-C₈), alchenile(C₂-C₈), alchinile(C₂-C₈), arilalchile(C₁-C₈), carbociclilalchile(C₃-C₈), -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)(OR^c) o -SO₂NR^cR^d;

ciascun R^c e R^d è indipendentemente H, alchile(C₁-C₈), alchenile(C₂-C₈), alchinile(C₂-C₉), carbociclilalchile(C₄-C₈), arile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito, -C(=O)alchile(C₁-C₈), -S(O)_nalchile(C₁-C₈) o arilalchile(C₁-C₈); o quando R^c e R^d sono legati a un atomo di azoto comune, allora possono formare un anello eterociclico da 3 a 7 elementi in cui opzionalmente un atomo di carbonio di detto anello carbociclico può essere sostituito con -O-, -S- o -NR^a-;



può rappresentare



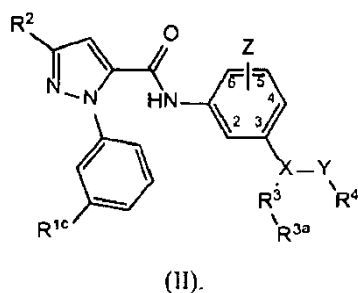
n è 2 o 3;

r è indipendentemente per ciascuna occorrenza 0, 1, 2 o 3;

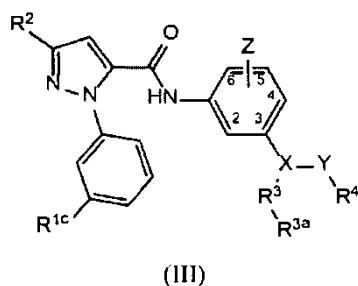
p è indipendentemente per ciascuna occorrenza 0, 1 o 2; e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula II:



In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula III:



in cui:

- 5 X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-
R⁴, - CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -
N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-
10 C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -
SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente
sostituita;

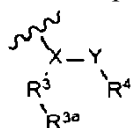
Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃,
alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -
NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

- 15 R^{1c} rappresenta alogeno, amimnoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -
SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

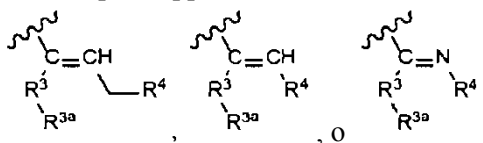
R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal
gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile,

arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

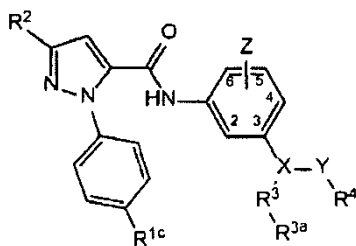
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

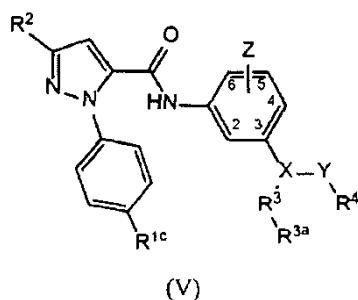


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula IV:



(IV).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula V:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

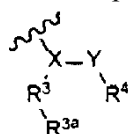
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

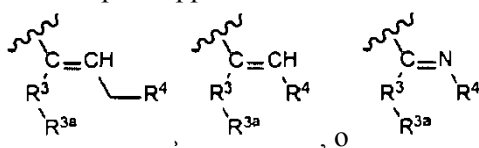
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile,

eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;
o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da
5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH-
fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e

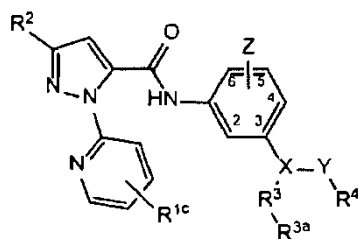
5



può rappresentare



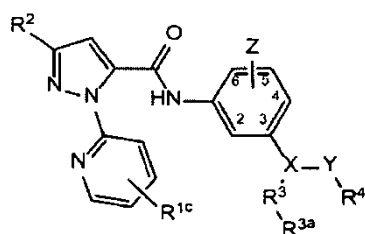
In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula VI:



(VI).

10

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula VII:



(VII)

in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-
R⁴, - CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -
N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-

15

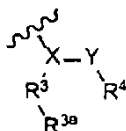
C_8)alchile(C_1-C_6)] R^4 , -eterociclile- R^4 , -OR⁴, -OCH₂- R^4 , -OC(O)- R^4 , -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C_1-C_6) di -(alchile(C_1-C_6))- R^4 è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -SO₂alchile(C_1-C_6), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C_3-C_8);

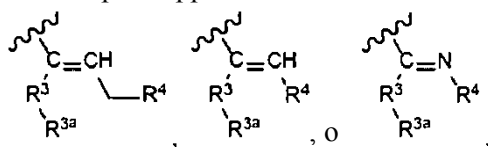
R^{1c} rappresenta alogeno, amimnoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -SO₂alchile(C_1-C_6) e -SO₂NH₂;

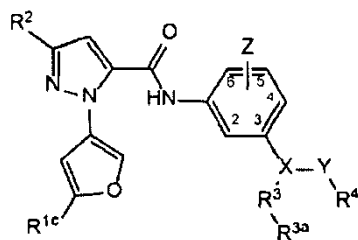
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), -CH₂OH, -C-H(alchile(C_1-C_6))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C_1-C_6))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C_1-C_6), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

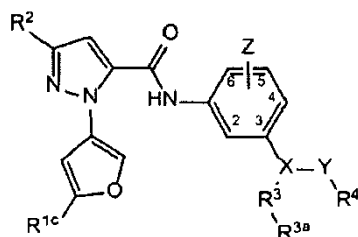


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula VIII:



(VIII).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula IX:



(IX)

5 in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R₄, -CH₂C(O)-R₄, -CH₂NH-
R₄, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R₄, -CR^aR^b-R₄, -NH-R₄, -NHCH₂-R₄, -NHC(O)-R₄, -
N(alchile(C₁-C₆))-R₄, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R₄, -N((CH₂)₂OH)-R₄, -N[cicloalchile(C₃-
10 C₈)alchile(C₁-C₆)]R₄, -eterociclile-R₄, -OR₄, -OCH₂-R₄, -OC(O)-R₄, -OC(O)NR^aR^b, -
SCH₂R₄ o -SR₄, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R₄ è opzionalmente
sostituita;

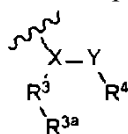
Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃,
alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -
15 NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amimnoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -
SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

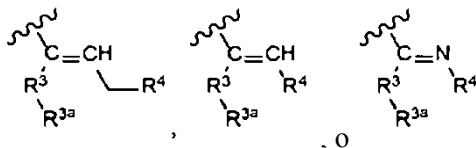
R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal

gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

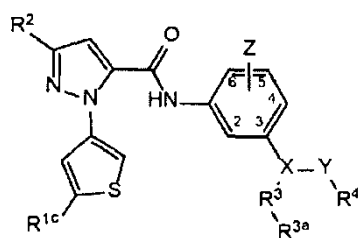
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare -NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

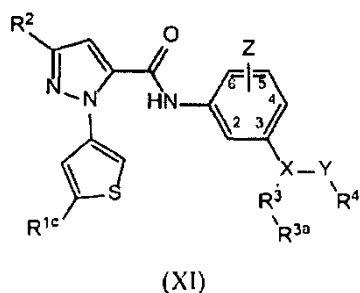


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula X:



(X).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XI:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

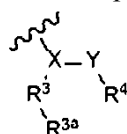
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

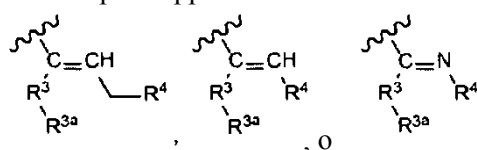
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile,

eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;
o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da
5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH-
fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e

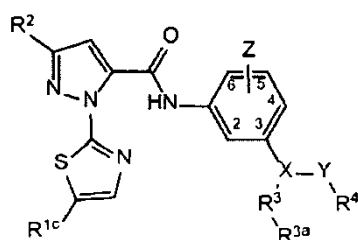
5



può rappresentare



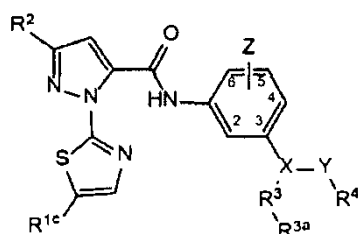
In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XII:



(XII).

10

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XIII:



(XIII)

in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-
R⁴, - CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -
N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-

15

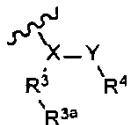
C_8)alchile(C_1-C_6)] R^4 , -eterociclile- R^4 , -OR⁴, -OCH₂- R^4 , -OC(O)- R^4 , -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C_1-C_6) di -(alchile(C_1-C_6))- R^4 è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -SO₂alchile(C_1-C_6), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C_3-C_8);

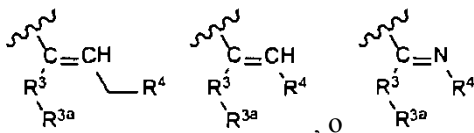
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -SO₂alchile(C_1-C_6) e -SO₂NH₂;

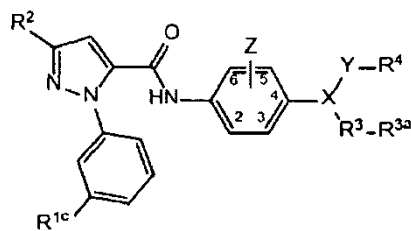
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), -CH₂OH, -CH(alchile(C_1-C_6))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C_1-C_6))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C_1-C_6), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

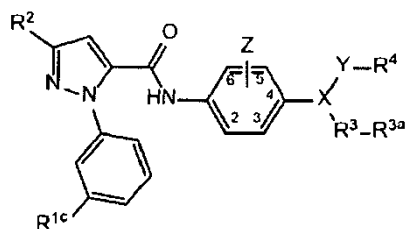


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XIV:



(XIV).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XV:



(XV)

5 in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-
R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -
N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-
10 C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -
SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente
sostituita;

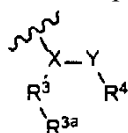
Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃,
alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -
15 NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -
SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

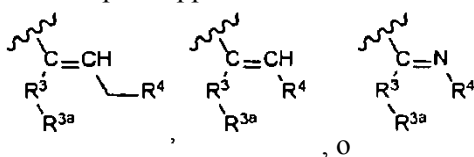
R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal
gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile,

arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

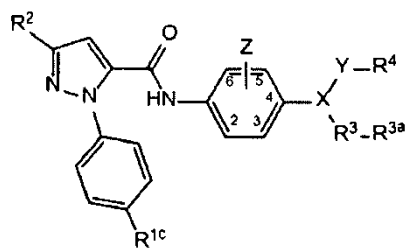
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

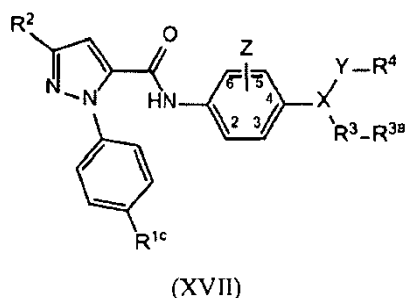


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XVI:



(XVI).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XVII:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂Nalchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

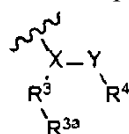
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

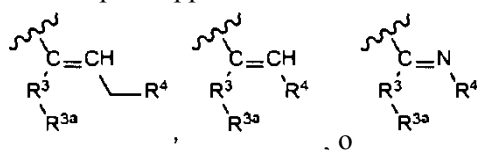
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₇)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile,

eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;
o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da
5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH-
fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e

5



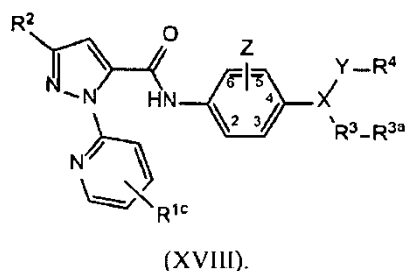
può rappresentare



la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è
R, S o una miscela di R e S.

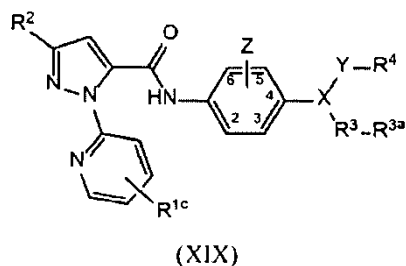
10

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XVIII:



(XVIII).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XIX:



(XIX)

in cui:

15

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-
R⁴, - CH₂Nalchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -

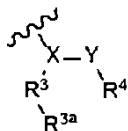
$N(\text{alchile}(C_1-C_6))-R^4$, $-N(\text{alchile}(C_1-C_6))CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[\text{cicloalchile}(C_3-C_8)\text{alchile}(C_1-C_6)]R^4$, $-\text{eterociclile}-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ o $-SR^4$, in cui la frazione $\text{alchile}(C_1-C_6)$ di $-(\text{alchile}(C_1-C_6))-R^4$ è opzionalmente sostituita;

5 Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, $\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $\text{alcossi}(C_1-C_6)$, arile , arilossi , ammino , $\text{amminoalchile}(C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, ciano , $-NHC(O)\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-SO_2\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$ o $\text{cicloalchile}(C_3-C_8)$;

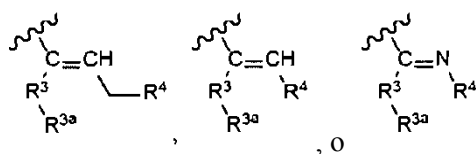
R^{1c} rappresenta alogeno, $\text{amminoalchile}(C_1-C_6)$, $\text{alcossi}(C_1-C_6)$, ciano , $-SO_2CH_3$, formile , acile o arile opzionalmente sostituito;

10 R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, $\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $\text{alcossi}(C_1-C_6)$, arile , arilossi , ammino , $\text{amminoalchile}(C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, ciano , $-NHC(O)\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-SO_2\text{alchile}(C_1-C_6)$ e $-SO_2NH_2$;

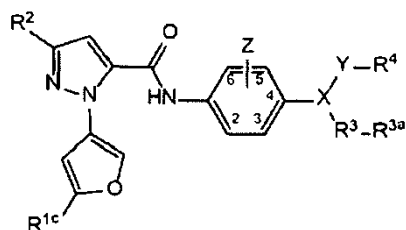
15 R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, $\text{alchile}(C_1-C_6)$ opzionalmente sostituito, $\text{cicloalchile}(C_3-C_8)$ opzionalmente sostituito, $\text{eterocicilalchile}(C_1-C_6)$, $\text{cicloalchile}(C_3-C_8)\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-CH_2OH$, $-CH(\text{alchile}(C_1-C_6))OH$, $-CH(NH_2)CH(\text{alchile}(C_1-C_6))_2$, arile opzionalmente sostituito, $\text{arilalchile}(C_1-C_6)$ opzionalmente sostituito, eteroarile , $\text{eteroarilalchile}(C_1-C_6)$ opzionalmente sostituito, $-CH_2\text{Salchile}(C_1-C_6)$, ammino o ciano ; o $-CH_2-$ fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare $-NH-$ fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

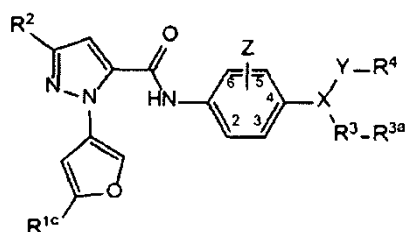


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XX:



(XX).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXI:



(XXI)

5

in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R₄, -CH₂C(O)-R₄, -CH₂NH-
R₄, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R₄, -CR^aR^b-R₄, -NH-R₄, -NHCH₂-R₄, -NHC(O)-R₄, -
10 N(alchile(C₁-C₆))-R₄, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R₄, -N((CH₂)₂OH)-R₄, -N[cicloalchile(C₃-
C₈)alchile(C₁-C₆)]R₄, -eterociclile-R₄, -OR₄, -OCH₂-R₄, -OC(O)-R₄, -OC(O)NR^aR^b, -
SCH₂R₄ o -SR₄, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R₄ è opzionalmente
sostituita;

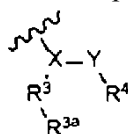
Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃,
15 alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -
NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -

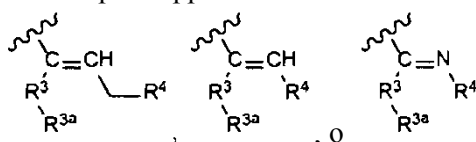
SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

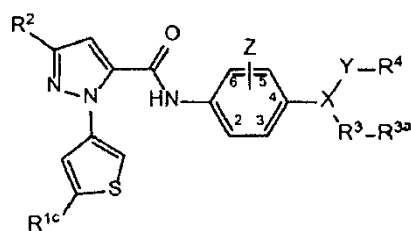
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

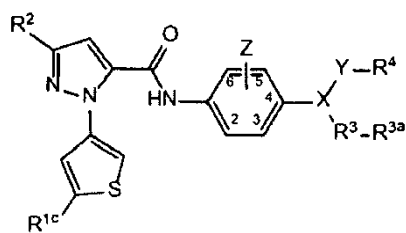


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXII:



(XXII).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXIII:



(XXIII)

in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

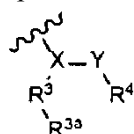
Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

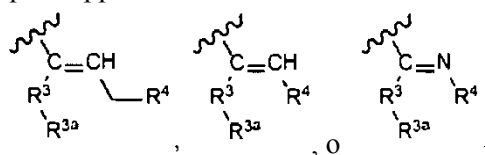
R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterocicilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile,

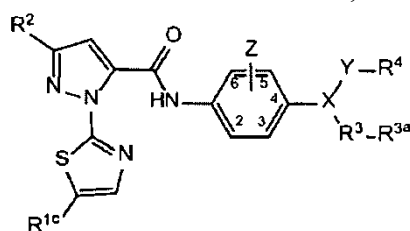
eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;
o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da
5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH-
fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare

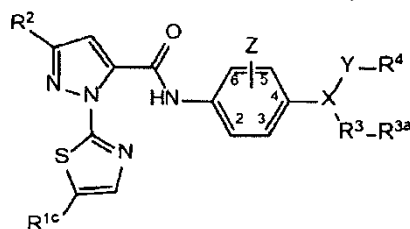


In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXIV:



(XXIV).

10 In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXV:



(XXV)

in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure
-O-; -Y-R₄, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-
15 R⁴, - CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -
N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-

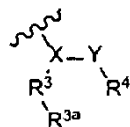
C_8)alchile(C_1-C_6)] R^4 , -eterociclile- R^4 , -OR⁴, -OCH₂- R^4 , -OC(O)- R^4 , -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C_1-C_6) di -(alchile(C_1-C_6))- R^4 è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -SO₂alchile(C_1-C_6), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C_3-C_8);

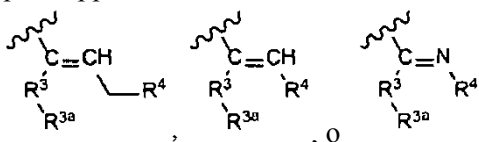
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -SO₂alchile(C_1-C_6) e -SO₂NH₂;

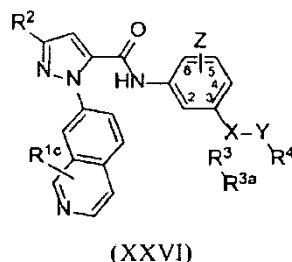
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterocicilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), -CH₂OH, -CH(alchile(C_1-C_6))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C_1-C_6))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C_1-C_6), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile; e



può rappresentare



In altre forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXVI:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), -C(NH₂) o -C(NR^aR^b);

5 -Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente
10 sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

15 R^{1c} rappresenta alogeno, amimnoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile, -NH₂ o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂; e

20 R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CHalchile(C₁-C₆))₂,

arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare -NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile.

In determinati aspetti, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica, comprendente un composto dell'invenzione o un suo sale farmaceuticamente accettabile e un supporto farmaceuticamente accettabile.

In determinati aspetti, l'invenzione fornisce un metodo per trattare o prevenire una malattia o condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica. Il metodo comprende la fase di somministrazione a un soggetto che ne abbia necessità di una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, trattando o prevenendo così la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica. In una forma di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è scelta dal gruppo costituito da ictus, infiammazione, danno da riperfusione, infarto miocardico acuto, trombosi venosa profonda, condizione di trattamento post fibrinolitico, angina, edema, angioedema, angioedema ereditario, sepsi, artrite, emorragia, perdita di sangue durante bypass cardiopolmonare, malattia infiammatoria intestinale, diabete mellito, retinopatia, retinopatia diabetica, edema maculare diabetico, degenerazione maculare diabetica, edema maculare correlato all'età, degenerazione maculare correlata all'età, retinopatia proliferativa, neuropatia, ipertensione, edema cerebrale, aumento dell'escrezione di albumina, macroalbuminuria e nefropatia.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Sono stati segnalati inibitori della callicreina plasmatica e sono utili in metodi

terapeutici e composizioni adatte all'uso nell'eliminazione o nella riduzione di varie forme di ischemia, incluse ma non limitate a perdita di sangue perioperatoria, ischemia cerebrale, insorgenza della risposta infiammatoria sistemica e/o ri-perfusione lesioni, ad esempio, danno da ri-perfusione associato a ischemia cerebrale o ischemia cerebrale focale. La perdita di sangue perioperatoria deriva da procedure chirurgiche invasive che portano all'attivazione da contatto dei componenti del complemento e dei sistemi di coagulazione/fibrinolisi. Gli inibitori della callicreina possono essere utilizzati per ridurre o prevenire la perdita di sangue perioperatoria e una risposta infiammatoria sistemica in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche invasive, in particolare interventi cardiotoracici. Gli inibitori della callicreina possono essere utilizzati anche per ridurre o prevenire l'ischemia cerebrale e l'ictus e/o il danno da ri-perfusione associato all'ischemia cerebrale. Possono anche prevenire deficit neurologici e cognitivi associati a ictus, perdita di sangue e ischemia cerebrale, ad esempio, Eventi non associati all'intervento chirurgico. Ulteriori esempi di applicazioni per gli inibitori della callicreina includono la cardiocirurgia pediatrica, il trapianto di polmone, la protesi totale d'anca e il trapianto di fegato ortotopico, per ridurre o prevenire l'ictus durante queste procedure, nonché per ridurre o prevenire l'ictus durante l'innesto di bypass coronarico (CABG) e ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).

Definizioni

Il termine "alchile" come qui utilizzato è un termine della tecnica e si riferisce a gruppi alifatici saturi, inclusi gruppi alchile a catena lineare, gruppi alchile a catena ramificata, gruppi cicloalchile (alicyclici), gruppi cicloalchile alchil-sostituiti e gruppi alchile cicloalchil-sostituiti. In determinate forme di realizzazione, un alchile a catena lineare o ramificata ha circa 30 o meno atomi di carbonio nella sua catena principale (ad esempio C₁-C₃₀ per catena lineare, C₃-C₃₀ per catena ramificata) e, in alternativa, circa 20 o meno. In una forma di realizzazione, il termine "alchile" si riferisce a un gruppo alchile a catena lineare C₁-C₁₀. In una forma di

realizzazione, il termine "alchile" si riferisce a un gruppo alchile a catena lineare C₁-C₆. In una forma di realizzazione, il termine "alchile" si riferisce a un gruppo alchile a catena ramificata C₃-C₁₂. In una forma di realizzazione, il termine "alchile" si riferisce a un gruppo alchile a catena ramificata C₃-C₈. I cicloalchili hanno da circa 3 a circa 10 atomi di carbonio nella loro struttura ad anello, e in alternativa circa 5, 6 o 7 atomi di carbonio nella struttura ad anello.

Il termine "eterociclice" come usato nel presente documento si riferisce a un radicale di un sistema ad anello non aromatico, inclusi, ma non limitati a, anelli monociclici, biciclici e triciclici, che possono essere completamente saturi o che possono contenere una o più unità di insaturazione, a scanso di equivoci, il grado di insaturazione non si traduce in un sistema ad anello aromatico e avente da 3 a 12 atomi includenti almeno un eteroatomo, come azoto, ossigeno o zolfo. A scopo di esemplificazione, che non dovrebbe essere interpretata come limitante l'ambito di questa invenzione, i seguenti sono esempi di anelli eterociclici: aziridinile, azirinile, ossiranile, tiiranile, tiirenile, diossiranile, diazirinile, azetile, ossetanile, ossetile, tietanile, tiietile, diazetidinile, diossetanile, diossetenile, ditietanile, ditietile, furile, diossalanile, pirrolile, ossazolile, tiazolile, imidazolile, ossadiazolile, tiadiazolile, triazolile, triazinile, isotiazolile, isossazolile, tiofenile, pirazolile, tetrazolile, piridile, piridazinile, pirimidinile, pirazinile, triazinile, tetrazinile, chinolinile, isochinolinile, chinossalinile, quinazolinile, piridopirazinile, benzossazolile, benzotiofenile, benzimidazolile, benzotiazolile, benzossadiazolile, benzotiadiazolile, indolile, benzotriazolile, naftiridinile, azepine, azetidinile, morfolinile, ossopiperidinile, ossopirrolidinile, piperazinile, piperidinile, pirrolidinile, chinicludine, tiomorfolinile, tetraidropiranile e tetraidrofuranile.

Il termine "eteroatomo" è riconosciuto nella tecnica e include un atomo di qualsiasi elemento diverso da carbonio o idrogeno. Gli eteroatomi illustrativi includono boro, azoto, ossigeno, fosforo, zolfo e selenio e in alternativa ossigeno, azoto o zolfo.

Il termine "cicloalchilalchile" come qui usato si riferisce a un gruppo alchile sostituito

con uno o più gruppi cicloalchile.

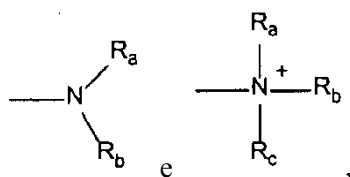
Il termine "eterocicloalchilalchile" come qui utilizzato si riferisce a un gruppo alchile sostituito con uno o più gruppi eterocicloalchile (vale a dire eterocicliche).

Il termine "alchenile" come qui usato indica un radicale idrocarburico a catena lineare o
5 ramificata contenente da 2 a 10 atomi di carbonio e contenente almeno un doppio legame carbonio-carbonio formato dalla rimozione di due idrogeni. Esempi rappresentativi di alchenile includono, ma non sono limitati a, etenile, 2-propenile, 2-metil-2-propenile, 3-butenile, 4-pentenile, 5-esenile, 2-eptenile, 2-metil-1-eptenile, e 3-decenile.

Il termine "alchinile" come qui usato indica un radicale idrocarburico a catena lineare o
10 ramificata contenente da 2 a 10 atomi di carbonio e contenente almeno un triplo legame carbonio-carbonio. Esempi rappresentativi di alchinile includono, ma non sono limitati ad acetilenile, 1-propinile, 2-propinile, 3-butenile, 2-pentinile e 1-butenile.

Il termine "alchilene" è riconosciuto nel settore e come qui utilizzato si riferisce a un biradiale ottenuto rimuovendo due atomi di idrogeno di un gruppo alchile, come definito sopra.
15 In una forma di realizzazione un alchilene si riferisce a un alcano disostituito, vale a dire un alcano sostituito in due posizioni con sostituenti come alogeno, azoturo, alchile, aralchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, idrossile, alcossile, ammino, nitro, solfidrile, immينو, ammido, fosfonato, fosfinato, carbonile, carbossile, silile, etere, alchiltio, solfonile, solfonammido, chetone, aldeide, estere, eterocicliche, frazioni aromatiche o eteroaromatiche, fluoroalchile (come
20 trifluorometile), ciano o simili. Vale a dire, in una forma di realizzazione, un "alchile sostituito" è un "alchilene".

Il termine "ammino" è un termine della tecnica e come usato nel presente contesto si riferisce ad ammine sia non sostituite sia sostituite, ad esempio una frazione che può essere rappresentata dalle formule generali:



in cui R_a , R_b e R_c rappresentano ciascuno indipendentemente un idrogeno, un alchile, un alchenile, $-(CH_2)_x-R_d$, o R_a e R_b presi insieme all'atomo N a cui sono attaccati completano un eterociclo avente da 4 a 8 atomi nella struttura ad anello; R_d rappresenta un arile, un cicloalchile, un cicloalchenile, un eterociclile o un policiclile; e x è zero o un numero intero compreso tra 1 e 8. In determinate forme di realizzazione, solo uno tra R_a o R_b può essere un carbonile, ad esempio, R_a , R_b e l'azoto insieme non formano un'imide. In altre forme di realizzazione, R_a e R_b (e facoltativamente R_c) rappresentano ciascuno indipendentemente un idrogeno, un alchile, un alchenile o $-(CH_2)_x-R_d$. In una forma di realizzazione, il termine "ammino" si riferisce a -
10 NH_2 .

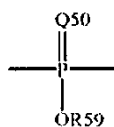
Il termine "acile" è un termine della tecnica e come qui usato si riferisce a qualsiasi gruppo o radicale della forma $RCO-$ dove R è qualsiasi gruppo organico, ad esempio alchile, arile, eteroarile, aralchile ed eteroaralchile. Gruppi acile rappresentativi includono acetile, benzoile e malonile.

15 Il termine "amminoalchile" come qui utilizzato si riferisce a un gruppo alchile sostituito con uno o più gruppi ammino. In una forma di realizzazione, il termine "amminoalchile" si riferisce a un gruppo amminometile.

Il termine "amminoacile" è un termine della tecnica e come usato nel presente contesto si riferisce a un gruppo acile sostituito con uno o più gruppi ammino.

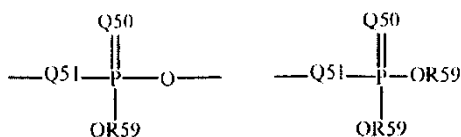
20 Il termine "amminotionile" come qui utilizzato si riferisce a un analogo di un amminoacile in cui l'O di $RC(O)-$ è stato sostituito da zolfo, quindi è della forma $RC(S)-$.

Il termine "fosforile" è un termine della tecnica e come usato nel presente contesto può in generale essere rappresentato dalla formula:



in cui Q50 rappresenta S o O, e R59 rappresenta idrogeno, un alchile inferiore o un arile; ad esempio, $-\text{P}(\text{O})(\text{OMe})-$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. Quando viene utilizzato per sostituire, ad esempio, un alchile, il gruppo fosforile del fosforilalchile può essere rappresentato dalle formule

5 generali:



in cui Q50 e R59, ciascuno indipendentemente, sono definiti sopra, e Q51 rappresenta O, S o N; ad esempio, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OMe}$ o $-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. Quando Q50 è S, la frazione fosforile è un "fosforotioato".

10 Il termine "amminofosforile" come qui utilizzato si riferisce a un gruppo fosforile sostituito con almeno un gruppo ammino, come qui definito; ad esempio, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NMe}_2$.

Il termine "carbonile" come qui utilizzato si riferisce a $-\text{C}(\text{O})-$.

Il termine "tiocarbonile" come qui utilizzato si riferisce a $-\text{C}(\text{S})-$.

15 Il termine "alchilfosforile" come qui utilizzato si riferisce ad un gruppo fosforile sostituito con almeno un gruppo alchile, come qui definito; ad esempio, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{Me}$.

Il termine "alchiltio" come qui utilizzato si riferisce ad alchil-S-.

Il termine "arile" è un termine della tecnica e come qui utilizzato si riferisce a include gruppi idrocarburici aromatici monociclici, biciclici e policiclici, ad esempio, benzene, naftalene, antracene e pirene. L'anello aromatico può essere sostituito in una o più posizioni
20 dell'anello con uno o più sostituenti, come alogeno, azoturo, alchile, aralchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, idrossile, alcossile, ammino, nitro, solfidrile, immino, ammido, fosfonato, fosfinato, carbonile, carbossile, silile, etere, alchiltio, solfonile, solfonammido, chetone, aldeide, estere, eterocicliche, frazioni aromatiche o eteroaromatiche, fluoroalchile (come trifluometile),

ciano o simili. Il termine "arile" include anche sistemi di anelli policiclici aventi due o più anelli ciclici in cui due o più atomi di carbonio sono comuni a due anelli adiacenti (gli anelli sono "anelli fusi") in cui almeno uno degli anelli è un idrocarburo aromatico, ad esempio, gli altri anelli ciclici possono essere cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, eteroarili e/o eterociclici. In una forma di realizzazione, il termine "arile" si riferisce a un gruppo fenile.

Il termine "eteroarile" è un termine artistico e come qui utilizzato si riferisce a un gruppo aromatico monociclico, biciclico e policiclico avente uno o più eteroatomi nella struttura ad anello, ad esempio pirrolo, furano, tiofene, imidazolo, ossazolo, tiazolo, triazolo, pirazolo, piridina, pirazina, piridazina e pirimidina e simili. L'"eteroarile" può essere sostituito in una o più posizioni dell'anello con uno o più sostituenti come alogeno, azoturo, alchile, aralchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, idrossile, alcossile, ammino, nitro, solfidrile, immino, ammido, fosfonato, fosfinato, carbonile, carbossile, silile, etere, alchiltio, solfonile, solfonammido, chetone, aldeide, estere, eterociclice, frazioni aromatiche o eteroaromatiche, fluoroalchile (come trifluorometile), ciano o simili. Il termine "eteroarile" include anche sistemi di anelli policiclici aventi due o più anelli ciclici in cui due o più atomi di carbonio sono comuni a due anelli adiacenti (gli anelli sono "anelli fusi") in cui almeno uno degli anelli è un gruppo aromatico avente uno o più eteroatomi nella struttura ad anello, ad esempio, gli altri anelli ciclici possono essere cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, eteroarili e/o eterociclici.

Il termine "aralchile" o "arilalchile" è un termine della tecnica e come qui utilizzato si riferisce a un gruppo alchile sostituito con un gruppo arile.

Il termine "eteroaralchile" o "eteroarilalchile" è un termine della tecnica e come qui usato si riferisce a un gruppo alchile sostituito con un gruppo eteroarile.

Il termine "alcossi" come qui utilizzato indica un gruppo alchile, come qui definito, aggiunto alla frazione molecolare originaria attraverso un atomo di ossigeno. Esempi rappresentativi di alcossi includono, tuttavia senza limitazioni, metossi, etossi, propossi, 2-

propossi, butossi, terz-butossi, pentilossi ed esilossi.

Il termine "arilossi" come utilizzato nel presente contesto indica un gruppo arile, come definito nel presente contesto, aggiunto alla frazione molecolare progenitrice attraverso un atomo di ossigeno.

5 Il termine "eteroarilossi" come qui usato indica un gruppo eteroarile, come qui definito, aggiunto alla frazione molecolare originaria attraverso un atomo di ossigeno.

Il termine "carbociclile" come utilizzato nel presente contesto indica un radicale idrocarburo monociclico o multiciclico (ad esempio, biciclico, triciclico, eccetera) contenente da 3 a 12 atomi di carbonio che è completamente saturo o ha uno o più legami insaturi, e per
10 evitare dubbi, il grado di insaturazione non si traduce in un sistema ad anello aromatico (ad esempio fenile). Esempi di gruppi carbociclile includono 1-ciclopropile, 1-ciclobutile, 2-ciclopentile, 1-ciclopentenile, 3-cicloesile, 1-cicloesenile e 2-ciclopentenilmetile.

Il termine "ciano" è un termine della tecnica e come qui utilizzato si riferisce a -CN.

Il termine "fluoroalchile" come qui utilizzato si riferisce a un gruppo alchile, come qui
15 definito, in cui alcuni o tutti gli idrogeni sono sostituiti con fluoro.

Il termine "alogeno" è un termine della tecnica e come qui usato si riferisce a -F, -Cl, -Br o -I.

Il termine "idrossi" è un termine della tecnica e come qui utilizzato si riferisce a -OH.

Determinati composti contenuti nelle composizioni della presente invenzione possono
20 esistere in particolari forme geometriche o stereoisomeriche. Inoltre, i composti della presente invenzione possono anche essere otticamente attivi. La presente invenzione contempla tutti questi composti, inclusi *cis*- e *trans*-isomeri, (*R*)- e (*S*)-enantiomeri, diastereoisomeri, (*D*)-isomeri, (*L*)-isomeri, le loro miscele racemiche, e altre loro miscele, come rientranti nell'ambito dell'invenzione. Atomi di carbonio asimmetrici aggiuntivi possono essere presenti in un
25 sostituyente come un gruppo alchile. Tutti tali isomeri, nonché loro miscele, sono intesi per

essere inclusi nella presente invenzione.

Se, ad esempio, si desidera un particolare enantiomero del composto della presente invenzione, può essere preparato mediante sintesi asimmetrica o per derivazione con un ausiliario chirale, dove la miscela diastereomerica risultante viene separata e il gruppo ausiliario
5 scisso per fornire gli enantiomeri desiderati puri. In alternativa, quando la molecola contiene un gruppo funzionale basico, come ammino, o un gruppo funzionale acido, come carbossile, i sali diastereomerici sono formati con un acido o una base otticamente attivi appropriati, seguiti dalla risoluzione dei diastereomeri così formati mediante cristallizzazione frazionata o mezzi cromatografici ben noti nella tecnica e successivo recupero degli enantiomeri puri.

10 Si comprenderà che "sostituzione" o "sostituito con" include la condizione implicita che tale sostituzione sia conforme alla valenza consentita dell'atomo sostituito e del sostituito, e che la sostituzione risulti in un composto stabile, ad esempio, che non subisce spontaneamente trasformazioni come riorganizzazione, frammentazione, decomposizione, ciclizzazione, eliminazione o altre reazioni.

15 Il termine "sostituito" è anche contemplato per includere tutti i sostituenti consentiti di composti organici. In un aspetto generale, i sostituenti consentiti includono sostituenti aciclici e ciclici, ramificati e non ramificati, carbociclici ed eterociclici, aromatici e non aromatici di composti organici. Sostituenti illustrativi includono, ad esempio, quelli descritti qui sopra. I sostituenti ammessi possono essere uno o più e uguali o diversi per composti organici
20 appropriati. Per gli scopi della presente invenzione, gli eteroatomi come l'azoto possono avere sostituenti idrogeno e/o qualsiasi sostituito consentito di composti organici qui descritto che soddisfi le valenze degli eteroatomi. La presente invenzione non intende essere limitata in alcun modo dai sostituenti consentiti di composti organici.

25 Per gli scopi dell'invenzione, gli elementi chimici sono definiti secondo la Tavola periodica degli elementi, versione CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67^a edizione,

1986-87, copertina interna.

Altri termini di chimica utilizzati nel presente contesto vengono utilizzati secondo l'uso tradizionale nella tecnica, come esemplificato da The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms [a cura di Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, incorporato in questa sede
5 come riferimento]. Salvo diversa definizione, tutti i termini tecnici e scientifici utilizzati nel presente contesto hanno lo stesso significato comunemente inteso dall'esperto della tecnica alla quale appartiene la presente invenzione.

Il termine "sale farmaceuticamente accettabile" come qui utilizzato include sali derivati da acidi inorganici oppure organici inclusi, ad esempio, acido cloridrico, bromidrico, solforico,
10 nitrico, perclorico, fosforico, formico, acetico, lattico, maleico, fumarico, succinico, tartarico, glicolico, salicilico, citrico, metansolfonico, benzensolfonico, benzoico, malonico, trifluoroacetico, tricloroacetico, naftalen-2-solfonico e altri acidi. Le forme di sali farmaceuticamente accettabili possono includere forme in cui il rapporto tra le molecole che comprendono il sale non è di 1:1. Ad esempio, il sale può comprendere più di una molecola di
15 acido inorganico oppure organico per molecola di base, come due molecole di acido cloridrico per molecola di composto di Formula I. Come altro esempio, il sale può comprendere meno di una molecola di acido inorganico oppure organico per molecola di base, come due molecole di composto di Formula I per molecola di acido tartarico.

I termini "supporto" e "supporto farmaceuticamente accettabile" come usati nel presente
20 contesto si riferiscono a un diluente, adiuvante, eccipiente o veicolo con cui un composto viene somministrato o formulato per la somministrazione. Esempi non limitativi di tali supporti farmaceuticamente accettabili includono liquidi, come acqua, soluzione salina e oli; e solidi, come gomma d'acacia, gelatina, pasta di amido, talco, cheratina, silice colloidale, urea e simili. Inoltre possono essere utilizzati agenti adiuvanti, stabilizzanti, addensanti, lubrificanti,
25 aromatizzanti e coloranti. Altri esempi di supporti farmaceutici adatti sono descritti in

Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin, qui incorporato come riferimento nella sua interezza.

Il termine "trattare" come qui usato indica prevenire, arrestare o rallentare la progressione o eliminare una malattia o condizione in un soggetto. In una forma di realizzazione

5 "trattare" indica arrestare o rallentare la progressione o eliminare una malattia o condizione in un soggetto. In una forma di realizzazione, "trattare" indica ridurre almeno una manifestazione oggettiva di una malattia o condizione in un soggetto.

Il termine "quantità efficace" come qui utilizzato si riferisce a una quantità che è sufficiente a ottenere un effetto biologico desiderato.

10 Il termine "quantità terapeuticamente efficace" come qui usato si riferisce a una quantità che è sufficiente a ottenere un effetto terapeutico desiderato.

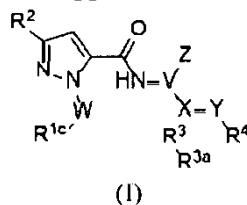
Il termine "inibire" come qui usato indica la diminuzione di una quantità o misura oggettivamente misurabile. In varie forme di realizzazione, "inibire" indica diminuire di almeno il 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 per cento rispetto al controllo pertinente. In una forma

15 di realizzazione "inibire" indica diminuire del 100 per cento, vale a dire arrestare o eliminare.

Il termine "soggetto" come qui utilizzato si riferisce a un mammifero. In varie forme di realizzazione, un soggetto è un topo, ratto, coniglio, gatto, cane, maiale, pecora, cavallo, mucca o primate non umano. In una forma di realizzazione, un soggetto è un essere umano.

Composti

20 In alcuni aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula I:



in cui:

V è arile o eteroarile opzionalmente sostituito;

W è arile o eteroarile opzionalmente sostituito;

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR¹], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(alogeno), -C[alchile(C₁-C₈)], -C[carbocicilalchile](C₄-C₈), -C[alchile(C₁-C₈) sostituito], -C[alchenile(C₂-C₈)], -C[alchenile(C₂-C₈) sostituito], -C[alchinile(C₂-C₈)], -C[alchilnile(C₂-C₈) sostituito], -C[arilalchile(C₁-C₈)], C(O)N, CH₂N, N, C(O), P(O), -O-, S(O)N, o S(O)₂N; a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(alogeno), -C[alchile(C₁-C₈)], -C[carbocicilalchile](C₄-C₈), -C[alchile(C₁-C₈) sostituito], -C[alchenile(C₂-C₈)], -C[alchenile(C₂-C₈) sostituito], -C[alchinile(C₂-C₈)], -C[alchilnile(C₂-C₈) sostituito], o -C[arilalchile(C₁-C₈)], allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -R³-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R⁴; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴,

-N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

5 Z è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂, cicloalchile(C₃-C₈), (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_r NR^aR^b, (CH₂)_rC(O)R^a, NR^aC(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d,
10 NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-alchile(C₁-C₆), NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a, SCH₂R^a, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a e S(CH₂)₂(CH₂)_rR^a; o in alternativa Z è un eterociclo aromatico a 5 o 6 elementi contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S;

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -
15 C(=NH)NH₂, -CONR^aR^b, -alchile(C₁-C₆)CONR^aR^b, -SO₂CH₃, formile, acile, -NH₂, -C(=NH)NH(OH), -C(=NH)NH(C(O)O-alchile(C₁-C₆)), -C(=NH)NH(C(O)O-alogenoalchile(C₁-C₆)), -C(=NH)NH(C(O)S-alchile(C₁-C₆)), -C(=NH)NH(C(O)(OCHalchile(C₁-C₆))OC(O)alchile(C₁-C₆)), arile opzionalmente sostituito o eteroarile opzionalmente sostituito;

20 R² rappresenta alogeno, alchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈), fluoroalchile(C₁-C₆), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

R³, quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

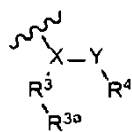
25 Z è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile,

arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂, cicloalchile(C₃-C₈), (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_r, NR^aR^b, (CH₂)_rC(O)R^a, NR⁸C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-alchile(C₁-C₆), NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a, SCH₂R^a, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, or S(CH₂)₂(CH₂)_rR^a; o in alternativa R^{3a} è un eterociclo aromatico a 5 o 6 elementi contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S;

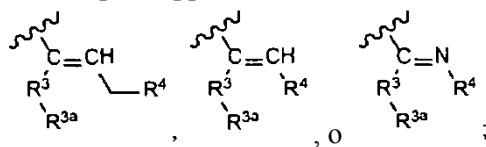
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CHalchile(C₁-C₆)₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare -NR^a- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;

ciascun R^a e R^b è indipendentemente H, alchile(C₁-C₈), alchenile((C₂-C₈), alchinile(C₂-C₈), arilalchile(C₁-C₈), carbociclilalchile(C₃-C₈), -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)(OR^c), o -SO₂NR^cR^d;

ciascun R^c e R^d è indipendentemente H, alchile(C₁-C₈), alchenile(C₂-C₈), alchinile(C₂-C₈), carbociclilalchile(C₄-C₈), arile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito, -C(=O)alchile(C₁-C₈), -S(O)_nalchile(C₁-C₈), o arilalchile(C₁-C₈); o quando R^c e R^d sono legati a un atomo di azoto comune, allora possono formare un anello eterociclico da 3 a 7 elementi in cui opzionalmente un atomo di carbonio di detto anello eterociclico può essere sostituito con -O-, -S- o -NR^a-;



può rappresentare



n è 2 o 3;

5 r è indipendentemente per ciascuna occorrenza 0, 1, 2 o 3;

p è indipendentemente per ciascuna occorrenza 0, 1 o 2; e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è

R , S o una miscela di R e S .

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R^4 .

10 In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-CHNHCH_2-$.

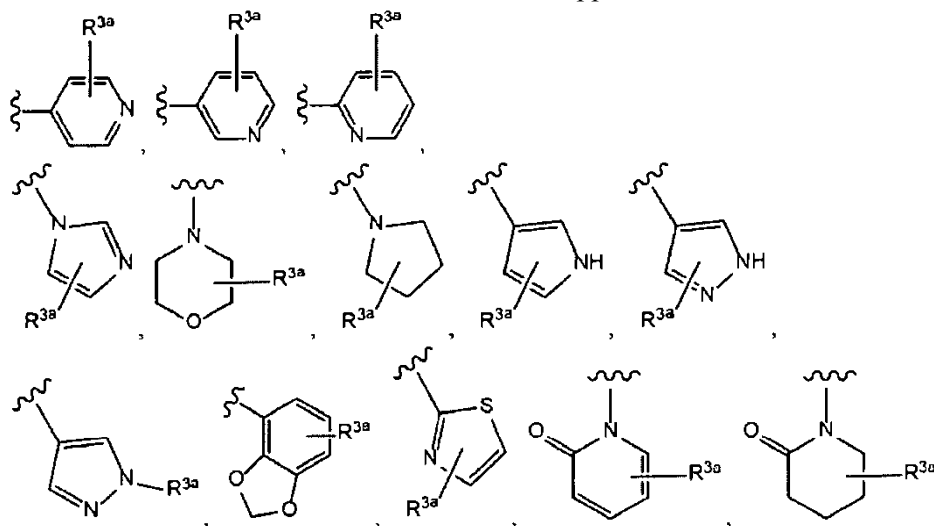
In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-C(OH)CH_2CH_2-$.

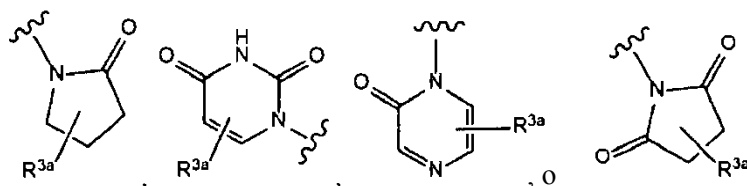
In determinate forme di realizzazione, $--X-Y-$ rappresenta $-CHOCH_2-$.

In determinate forme di realizzazione, R^3 rappresenta fenilene- R^{3a} .

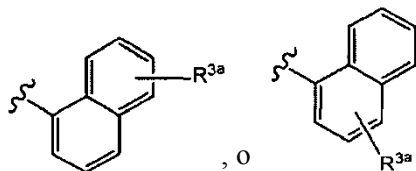
In determinate forme di realizzazione, $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

15

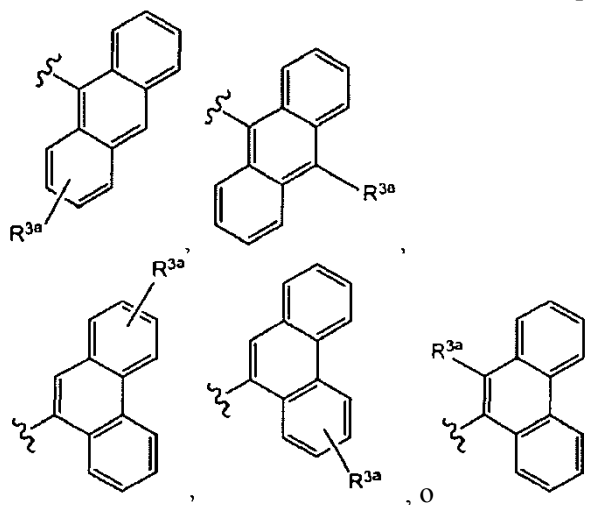




In determinate forme di realizzazione, -R³-R^{3a} rappresenta



In determinate forme di realizzazione, -R³-R^{3a} rappresenta



In determinate forme di realizzazione, R^{3a} è assente.

In determinate forme di realizzazione, R⁴ è ciclopropile.

In determinate forme di realizzazione, R³ è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

10 In determinate forme di realizzazione, R³ è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

In determinate forme di realizzazione, R³ è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CN.

In determinate forme di realizzazione, Z è assente.

In determinate forme di realizzazione, Z rappresenta fluoro.

In determinate forme di realizzazione, Z rappresenta cloro.

15 In determinate forme di realizzazione, Z rappresenta 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

In determinate forme di realizzazione, Z rappresenta 6-F.

In determinate forme di realizzazione, R^{1c} rappresenta amminoetile.

In determinate forme di realizzazione, R^{1c} rappresenta ciano.

In determinate forme di realizzazione, R^{1c} rappresenta -SO₂CH₃.

5 In determinate forme di realizzazione, R² è -CH₃ o -CF₃.

In determinate forme di realizzazione, R³ è -CF₃.

In determinate forme di realizzazione, R² è *terz*-butile.

In determinate forme di realizzazione, R² è ciclopropile.

In determinate forme di realizzazione, R³ è -OCH₃.

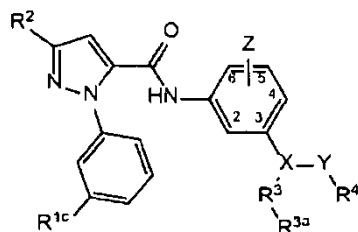
10 In determinate forme di realizzazione, R³ è -Si(CH₃)₃.

In determinate forme di realizzazione, R² è -CONH₃.

In determinate forme di realizzazione, R² è ciano.

In determinate forme di realizzazione, R² è fenile.

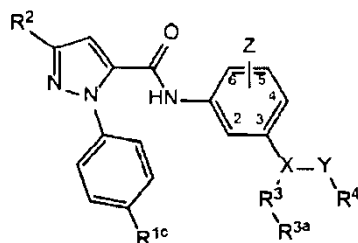
In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula II:



(II).

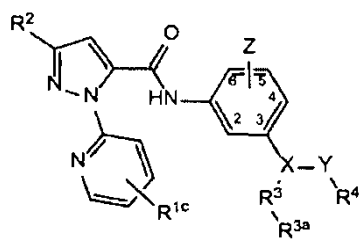
15

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula IV:



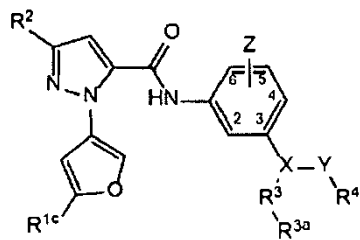
(IV).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula VI:



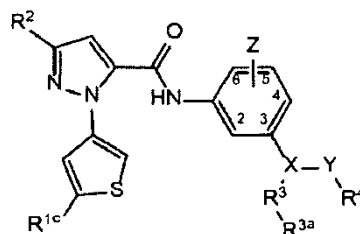
(VI).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula VIII:



(VIII).

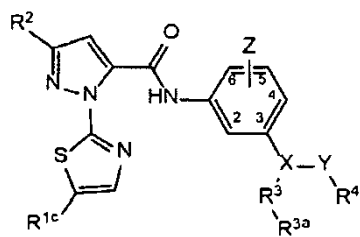
In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula X:



(X).

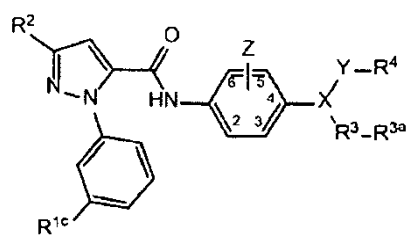
5

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XII:



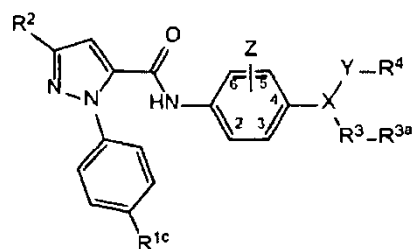
(XII).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XIV:



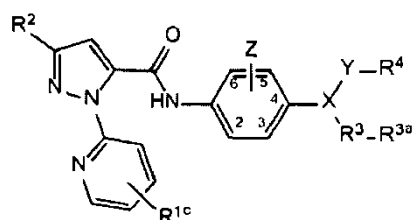
(XIV).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XVI:



(XVI).

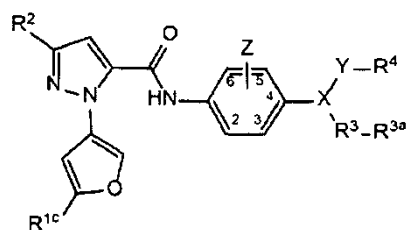
In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XVIII:



(XVIII).

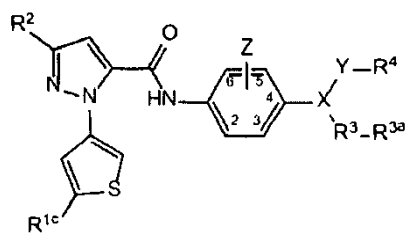
5

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XX:



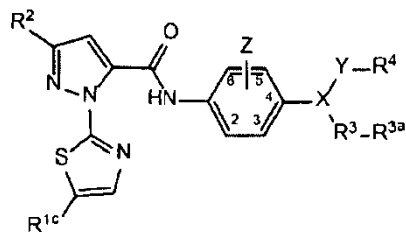
(XX).

In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXII:



(XXII).

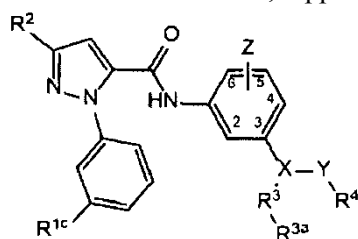
In determinate forme di realizzazione, il composto è rappresentato dalla formula XXIV:



(XXIV).

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale

5 farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula III:



(III)

in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-;

10 a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -

15 R³-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH_2N , allora $-\text{Y}-\text{R}^4$ rappresenta alchile(C_1-C_6);

se X rappresenta N, allora $-\text{Y}-\text{R}^4$ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R^4 ; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora $-\text{Y}-\text{R}^4$ è assente;

5 $-\text{Y}-\text{R}^4$, quando presente, rappresenta $-(\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{R}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{R}^4$, $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{NHCH}_2-\text{R}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6))\text{CH}_2-\text{R}^4$, $-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{OH})-\text{R}^4$, $-\text{N}[\text{cicloalchile}(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6)]\text{R}^4$, -eterociclile- R^4 , $-\text{OR}^4$, $-\text{OCH}_2-\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SCH}_2\text{R}^4$ o $-\text{SR}^4$, in cui la frazione alchile(C_1-C_6) di $-(\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6))-\text{R}^4$ è opzionalmente sostituita;

10 Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ o cicloalchile(C_3-C_8);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

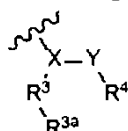
15 R^2 rappresenta alogeno, alchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8), fluoroalchile(C_1-C_6), $-\text{OCH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, ciano o fenile;

R^3 , quando presente, rappresenta $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

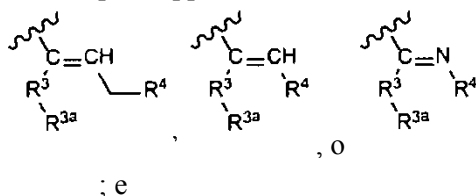
20 R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ e $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

25 R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6))\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{alchile}(\text{C}_1-\text{C}_6))_2$,

arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



può rappresentare



la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R⁴.

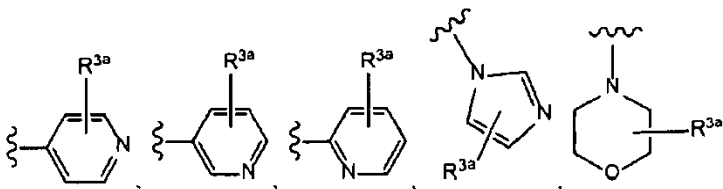
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta- CHNHCH₂-.

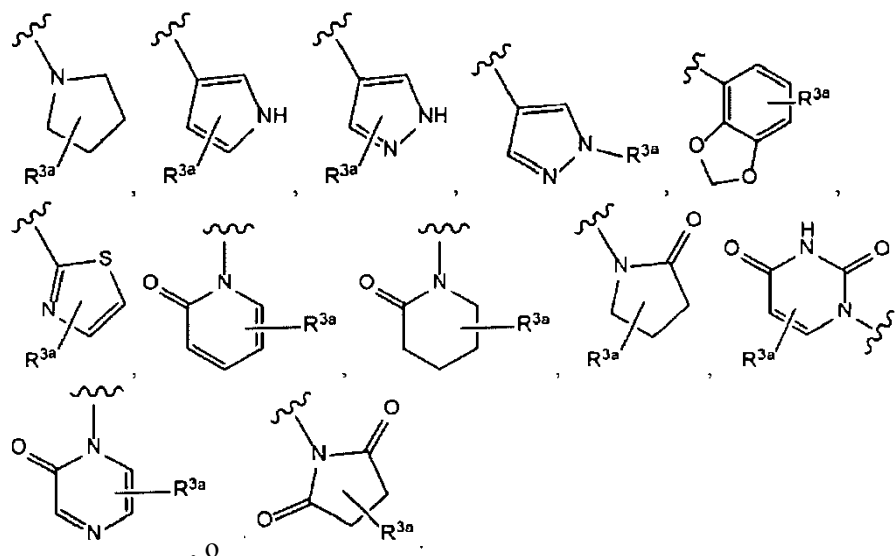
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -C(OH)CH₂CH₂-.

In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R³ rappresenta fenilene-R^{3a}.

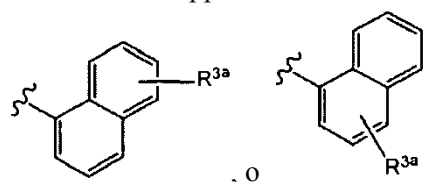
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta





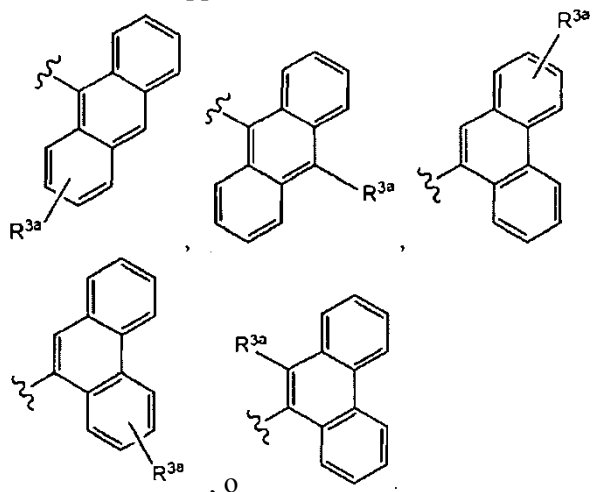
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

5 realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



10

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CH.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta -SO₂CH₃.

25 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^2 è $-CH_3$ o $-CF_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CF_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^2 è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è $-OCH_3$.

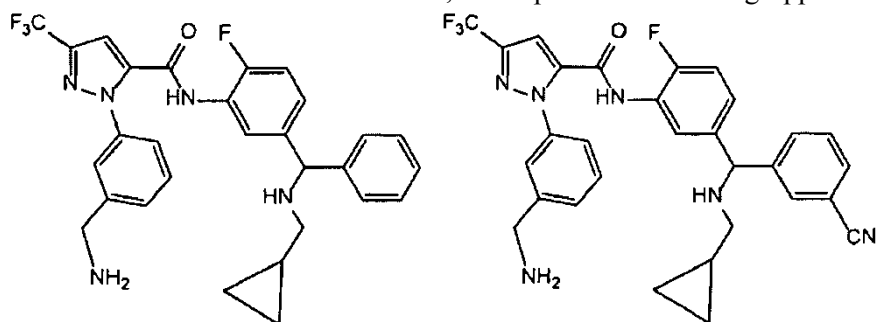
10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è $-Si(CH_3)_3$.

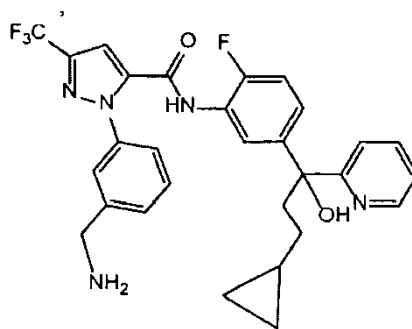
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è $-CONH_2$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R^2 è ciano.

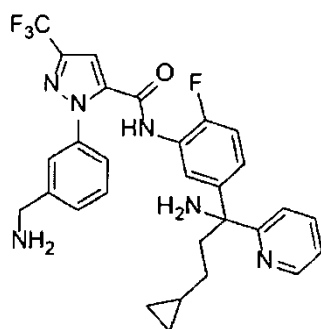
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è fenile.

In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

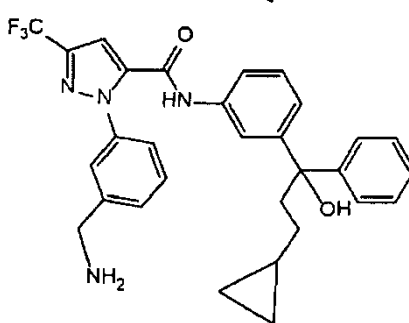
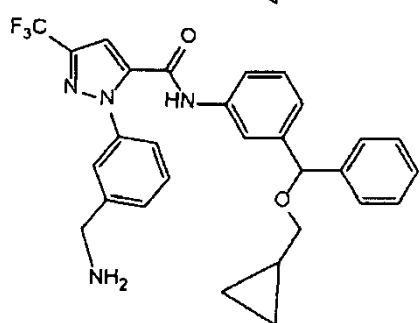
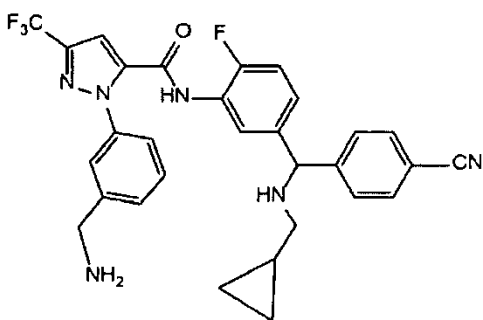
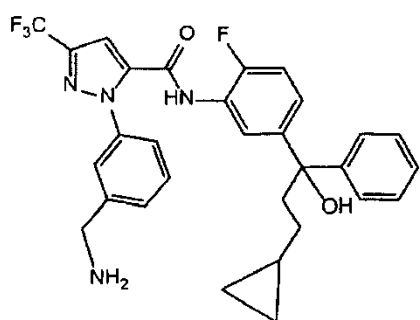
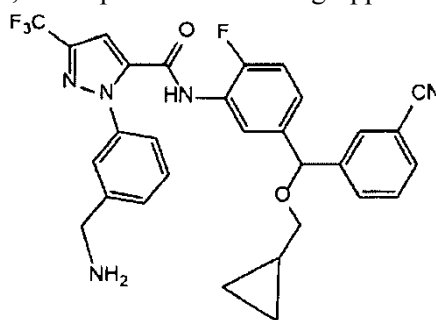
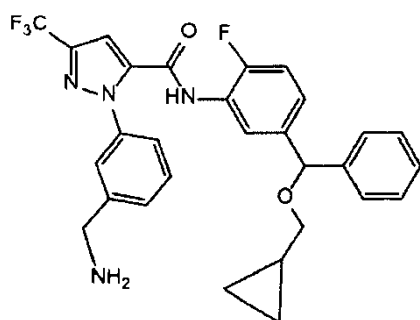


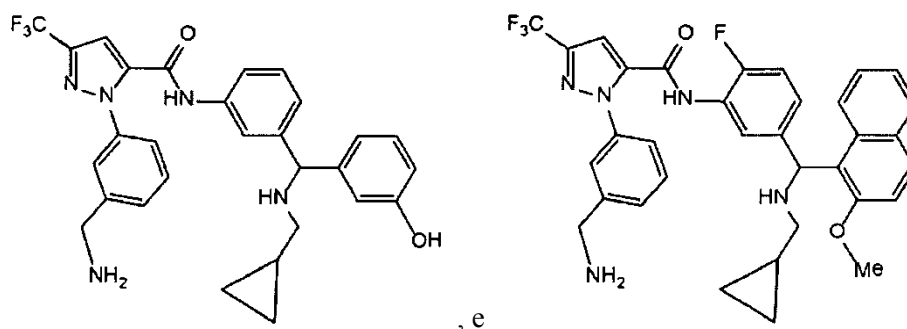


e

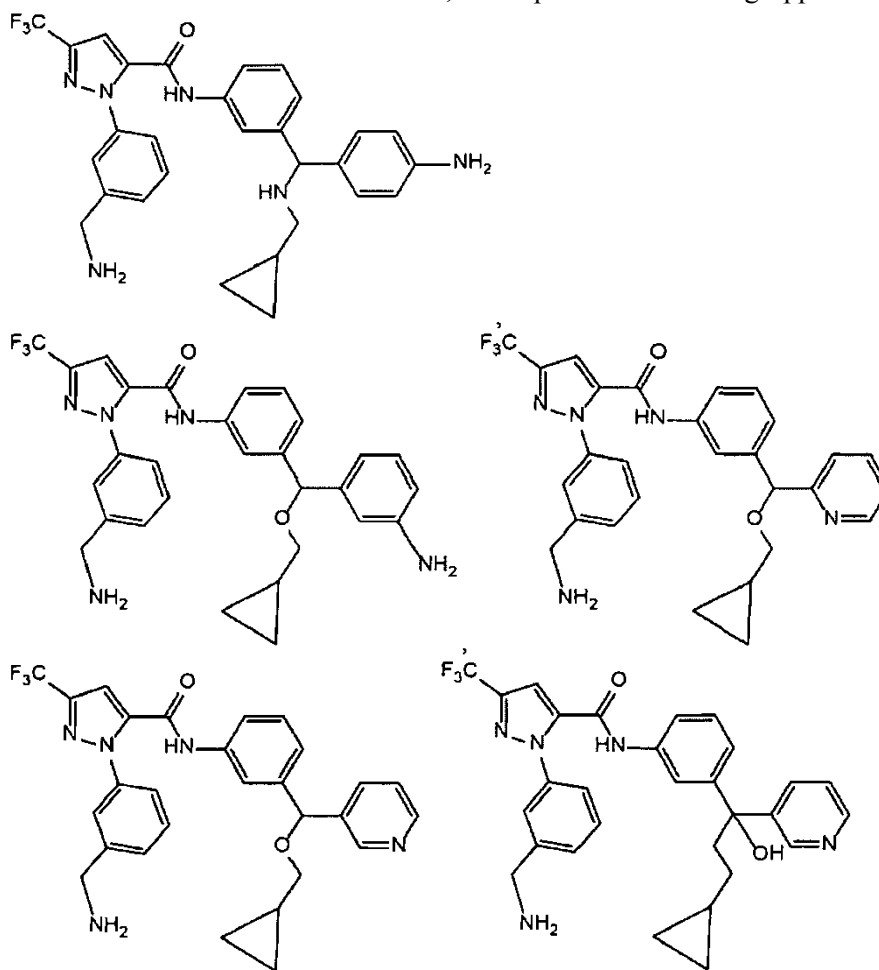


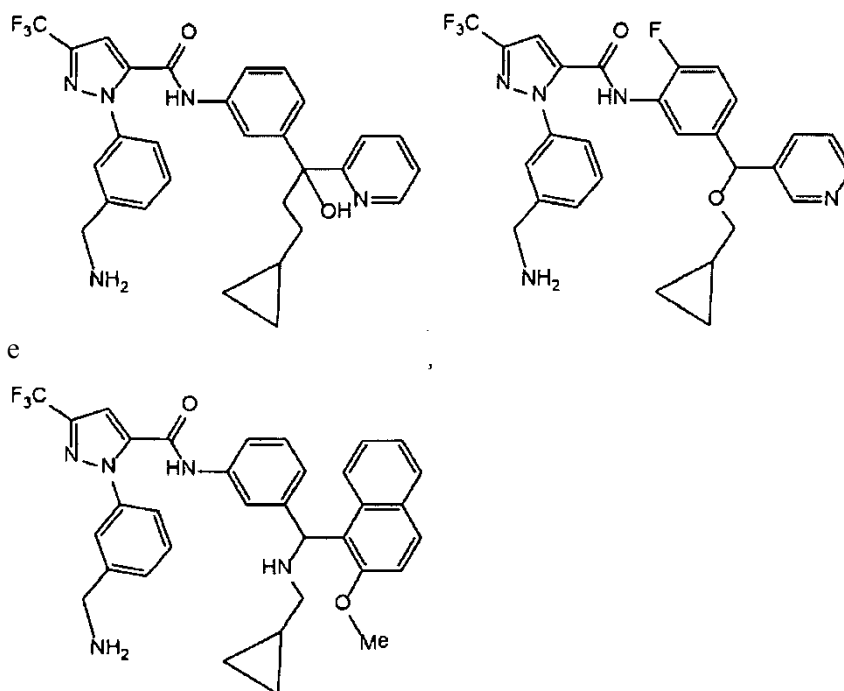
In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:





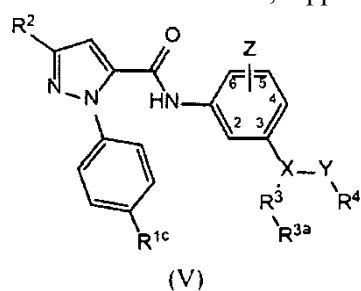
In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:





In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale

5 farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula V:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-;

10

a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -

R^3 - R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH_2N , allora $-Y-R^4$ rappresenta alchile(C_1-C_6);

se X rappresenta N, allora $-Y-R^4$ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R^4 ; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora $-Y-R^4$ è assente;

5 $-Y-R^4$, quando presente, rappresenta $-(\text{alchile}(C_1-C_6))-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N(\text{alchile}(C_1-C_6))-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NBCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N(\text{alchile}(C_1-C_6))-R^4$, $-N(\text{alchile}(C_1-C_6))CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[\text{cicloalchile}(C_3-C_8)\text{alchile}(C_1-C_6)]R^4$, $-\text{eterociclile}-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ o $-SR^4$, in cui la frazione alchile(C_1-C_6) di $-(\text{alchile}(C_1-C_6))-R^4$ è opzionalmente
10 sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), $-CF_3$, $-OCF_3$, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-SO_2\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$ o cicloalchile(C_3-C_8);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, $-SO_2CH_3$, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;
15

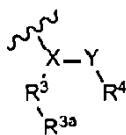
R^2 rappresenta alogeno, alchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8), fluoroalchile(C_1-C_6), $-OCH_3$, $-\text{Si}(CH_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-C(O)OH$, ciano o fenile;

R^3 , quando presente, rappresenta $-NH-$, $-O-$, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

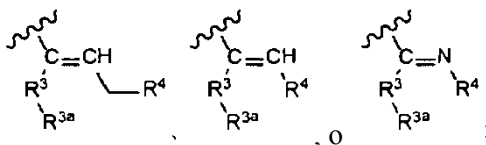
20 R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), $-CF_3$, $-OCF_3$, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)\text{alchile}(C_1-C_6)$, $-SO_2\text{alchile}(C_1-C_6)$ e $-SO_2NH_2$;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito,
25 cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-

C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂,
arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile,
eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;
o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da
5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH-
fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



può rappresentare



e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è
R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R⁴.

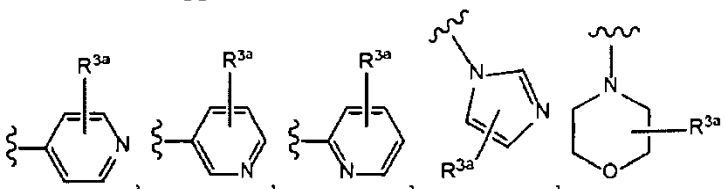
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -CHNHCH₂-.

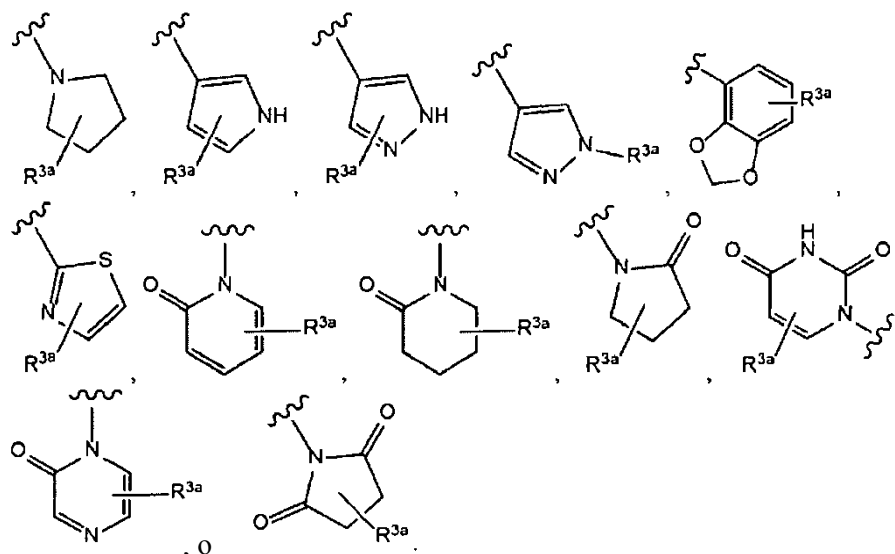
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -C(OH)CH₂CH₂-.

In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R³ rappresenta fenilene-R^{3a}.

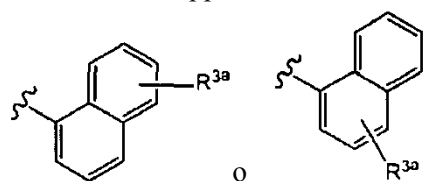
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta





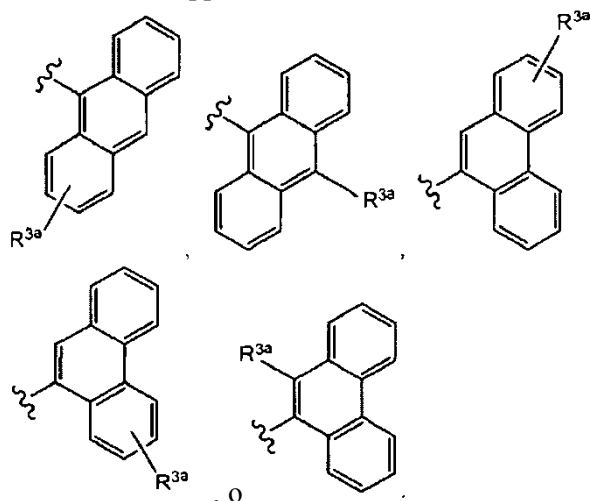
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

5 realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



10

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CH.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta -SO₂CH₃.

25 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^2 è $-CH_3$ o $-CF_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CF_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^2 è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è $-OCH_3$.

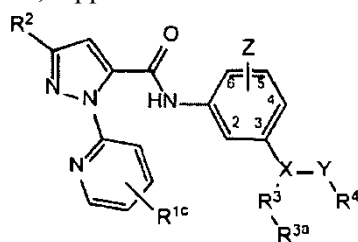
10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è $-Si(CH_3)_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è $-CONH_2$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^2 è fenile.

In altri aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente
accettabile, rappresentato dalla formula VII:



(VII)

in cui:

X rappresenta CH , $C(OH)$, $C(Oalchile(C_1-C_6))$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ oppure

-O-;

a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

5 se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -R³-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R^a; e

10 se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

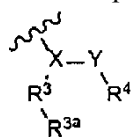
20 R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R² rappresenta alogeno, alchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈), fluoroalchile(C₁-C₆), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

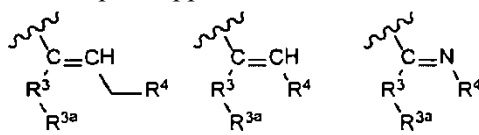
25 R³, quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), $-CF_3$, $-OCF_3$, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)alchile(C_1-C_6)$, $-SO_2alchile(C_1-C_6)$ e $-SO_2NH_2$;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), $-CH_2OH$, $-CH(alchile(C_1-C_6))OH$, $-CH(NH_2)CHalchile(C_1-C_6)_2$, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, $-CH_2Salchile(C_1-C_6)$, ammino o ciano; o $-CH_2-$ fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare $-NH-$ fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



può rappresentare



; e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R^4 .

In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-CHNHCH_2-$.

In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-C(OH)CH_2CH_2-$.

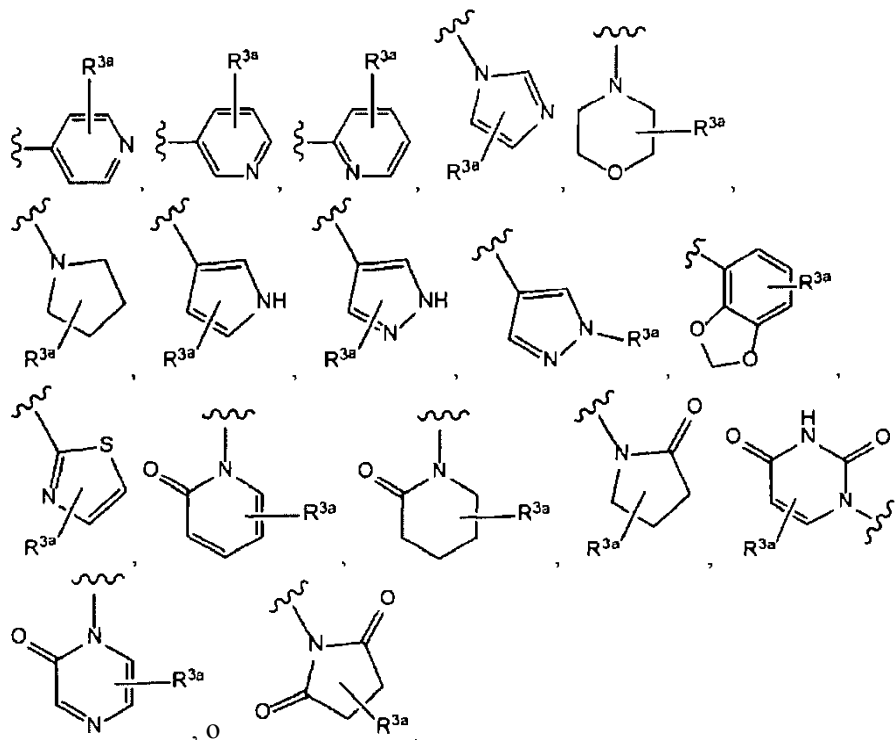
In determinate forme di realizzazione, $--X-Y-$ rappresenta $-CHOCH_2-$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^3 rappresenta fenilene- R^{3a} .

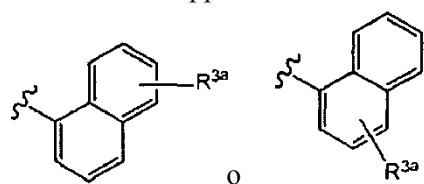
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

5

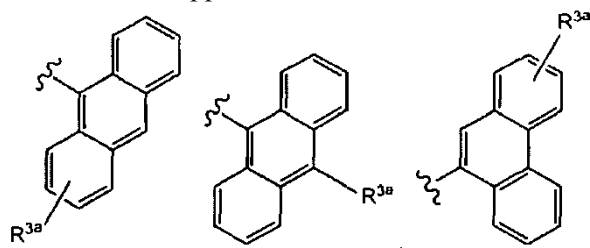


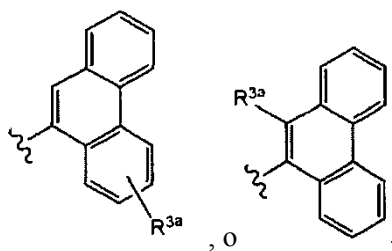
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

10



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3b}$ rappresenta





Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CN.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^{1c} rappresenta $-SO_2CH_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CH_3$ o $-CF_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CF_3$.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R^2 è $-OCH_3$.

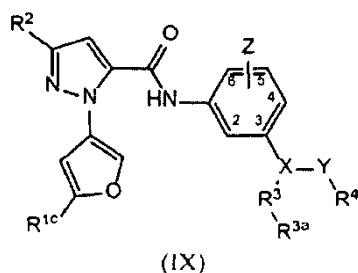
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-Si(CH_3)_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CONH_2$.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

In altri aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente
25 accettabile, rappresentato dalla formula IX:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-;

5 a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -

10 R³-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R⁴; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente; -Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

20 Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

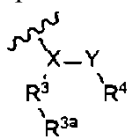
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, -
SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^2 rappresenta alogeno, alchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8), fluoroalchile(C_1-C_6), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

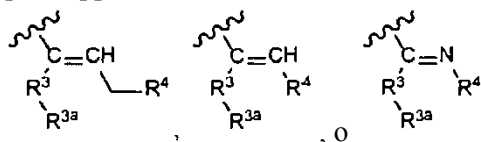
5 R^3 , quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)N-H₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -
10 SO₂alchile(C_1-C_6) e -SO₂NH₂;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), -CH₂OH, -CH(alchile(C_1-C_6))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C_1-C_6))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C_1-C_6), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



20 può rappresentare



e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è

R , S o una miscela di R e S .

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R^4 .

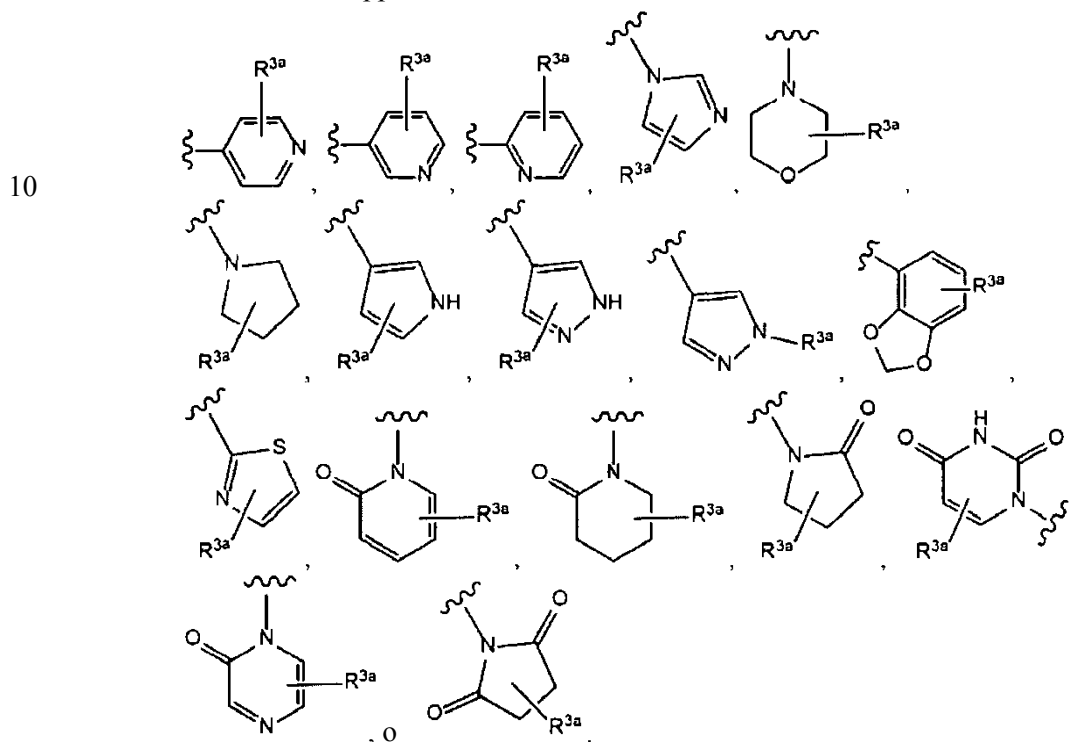
In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-CHNHCH_2-$.

In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-C(OH)CH_2CH_2-$.

5 In determinate forme di realizzazione, $--X-Y-$ rappresenta $-CHOCH_2-$.

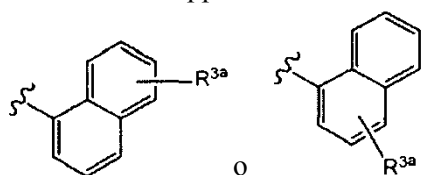
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 rappresenta fenilene- R^{3a} .

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

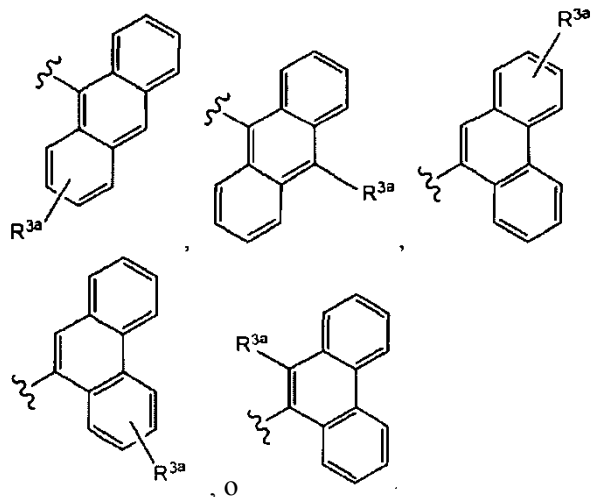


Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

15 realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^4 è ciclopropile.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CN.

15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

- 5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

- 10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta -SO₂CH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CH₃ o -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CF₃.

- 15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è ciclopropile.

- 20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -OCH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -Si(CH₃)₃.

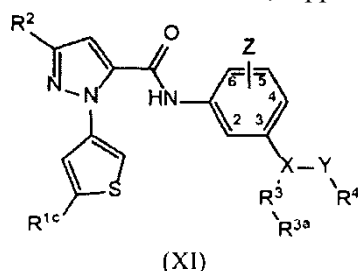
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CONH₂.

- 25 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XI:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C_1-C_6)), C(O)N, CH_2N , N, C(O) oppure -O-;

a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y- R^4 rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R^4 ;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C_1-C_6)), allora è presente -Y- R^4 ;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y- R^4 rappresenta H; o -Y- R^4 rappresenta H, e -

R^3-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH_2N , allora -Y- R^4 rappresenta alchile(C_1-C_6);

se X rappresenta N, allora -Y- R^4 rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R^4 ; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y- R^4 è assente;

-Y- R^4 , quando presente, rappresenta -(alchile(C_1-C_6))- R^4 , - $CH_2C(O)-R^4$, - CH_2NH-R^4 , - $CH_2N(alchile(C_1-C_6))-R^4$, - $CR^aR^b-R^4$, -NH- R^4 , -NH CH_2-R^4 , -NHC(O)- R^4 , -N(alchile(C_1-C_6))- R^4 , -N(alchile(C_1-C_6)) CH_2-R^4 , -N((CH_2) $_2$ OH)- R^4 , -N[cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6)] R^4 , -eterociclile- R^4 , -OR ^{4} , -O CH_2-R^4 , -OC(O)- R^4 , -OC(O)NR $^3R^b$, -

SCH_2R^4 o $-\text{SR}^4$, in cui la frazione alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) di $-(\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-R}^4$ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), arile, arilossi, ammino, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, -
5 $\text{NHC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ o cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$);

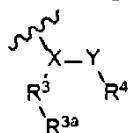
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), ciano, -
 SO_2CH_3 , formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^2 rappresenta alogeno, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$), fluoroalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{OCH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, ciano o fenile;

10 R^3 , quando presente, rappresenta $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), arile, arilossi, ammino, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, -
15 $\text{SO}_2\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ e $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) opzionalmente sostituito, cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$)alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, arile opzionalmente sostituito, arilalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) opzionalmente sostituito, $-\text{CH}_2\text{Salchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, ammino o ciano; o $-\text{CH}_2-$ fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^1 è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;

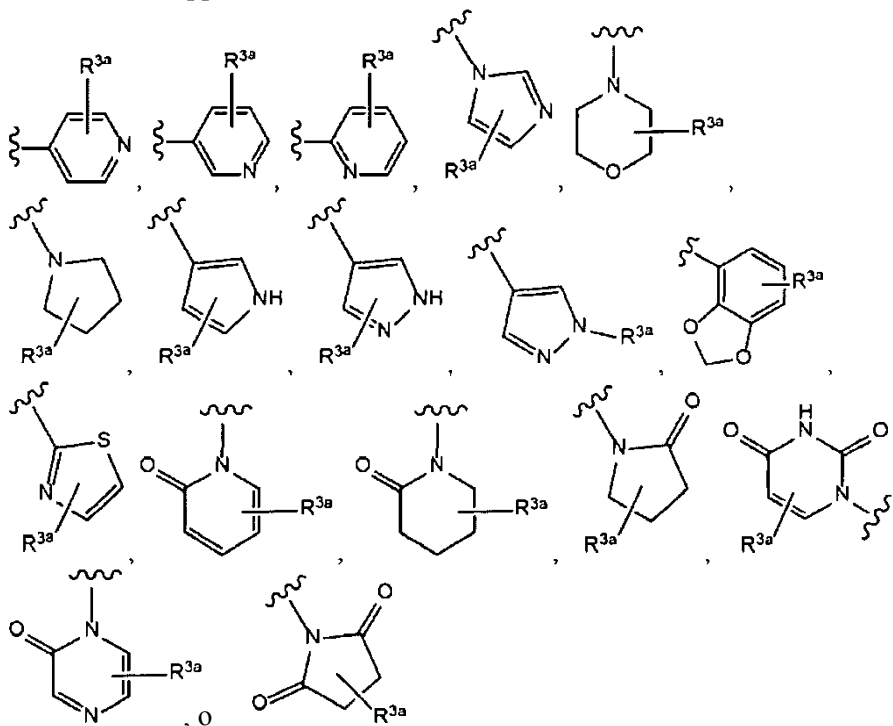


$$\begin{array}{c} \text{wavy line} \\ | \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^4 \\ | \quad | \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^{3a} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{wavy line} \\ | \\ \text{C}=\text{CH}-\text{R}^4 \\ | \quad | \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^{3a} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{wavy line} \\ | \\ \text{C}=\text{N}-\text{R}^4 \\ | \quad | \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^{3a} \end{array}, \quad \text{O}$$

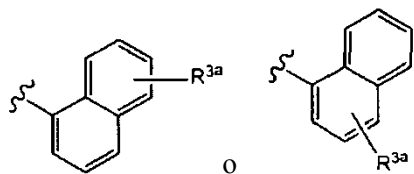
5 R , S , o una miscela di R e S .

In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta

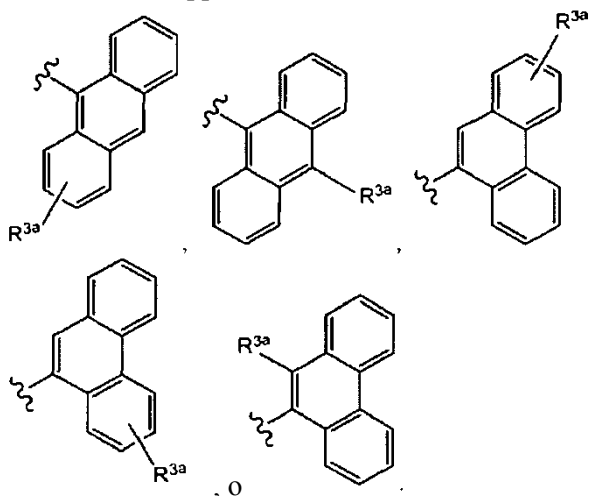


Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

5 realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-CN.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R^{1c} rappresenta -SO₂CH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CH₃ o -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CF₃.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
25 realizzazione R² è -OCH₃.

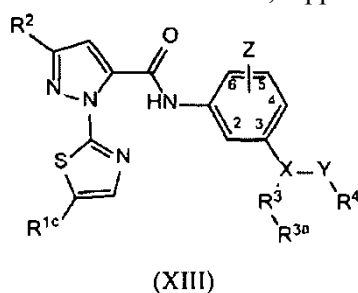
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-\text{CONH}_2$.

5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

10 In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XIII:



in cui:

X rappresenta CH , $\text{C}(\text{OH})$, $\text{C}(\text{Oalchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $\text{C}(\text{O})\text{N}$, CH_2N , N , $\text{C}(\text{O})$ oppure $-\text{O}-$;

15 a condizione che:

se X rappresenta CH , allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta $-\text{H}$ oppure $-\text{OH}$, o sono presenti sia Y sia R^4 ;

se X rappresenta $\text{C}(\text{OH})$ o $\text{C}(\text{Oalchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, allora è presente $-\text{Y-R}^4$;

se X rappresenta $\text{C}(\text{O})\text{N}$, allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta H; o $-\text{Y-R}^4$ rappresenta H, e -

20 $\text{R}^3\text{-R}^{3a}$ rappresenta H;

se X rappresenta CH_2N , allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$);

se X rappresenta N , allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta $-\text{H}$ o sono presenti sia Y sia R^4 ; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

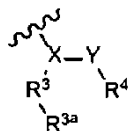
R² rappresenta alogeno, alchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈), fluoroalchile(C₁-C₆), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

R^{3a}, quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

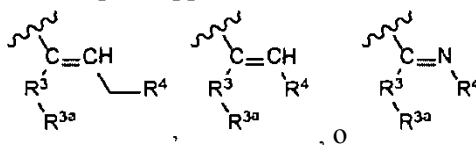
R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₇)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;

o $-CH_2-$ fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare $-NH-$ fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



5 può rappresentare



; e la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R^4 .

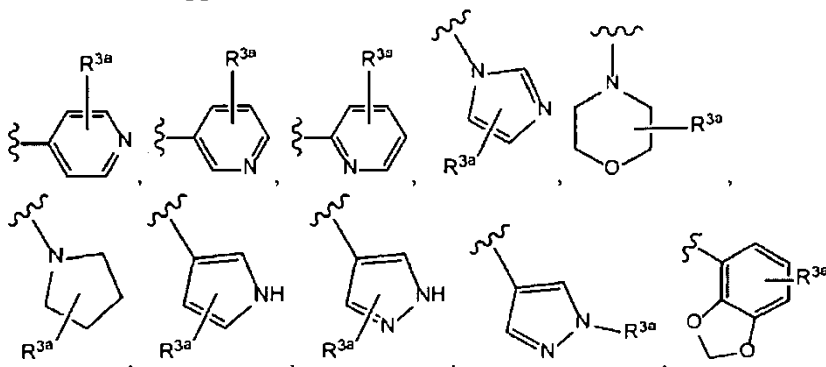
10 In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-CHNHCH_2-$.

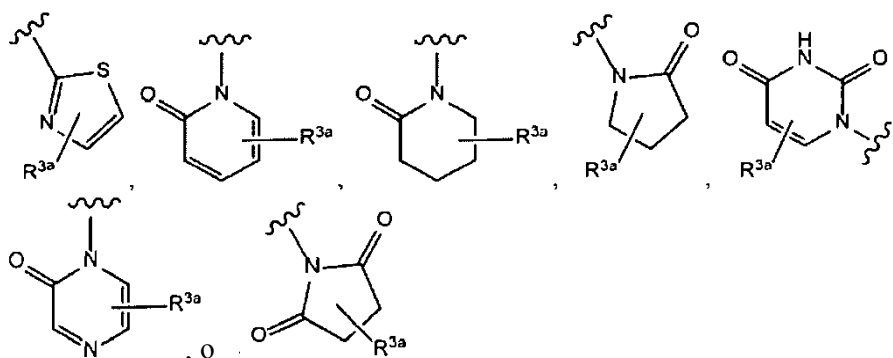
In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-C(OH)CH_2CH_2-$.

In determinate forme di realizzazione, $--X-Y-$ rappresenta $-CHOCH_2-$.

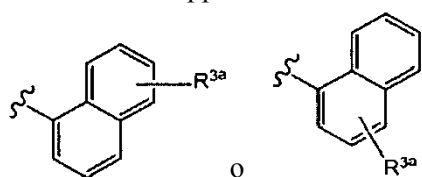
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 rappresenta fenilene- R^{3a} .

15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

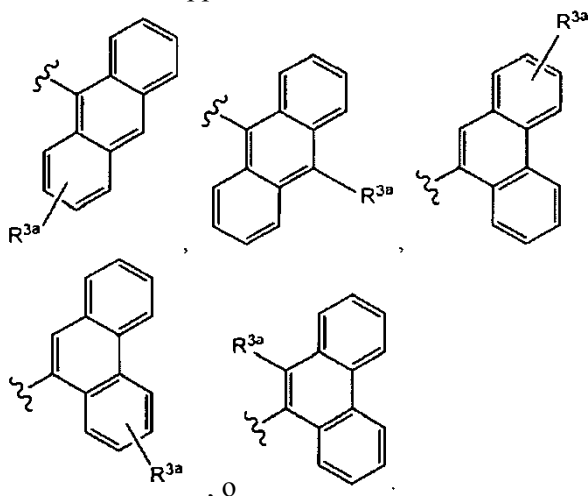




Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CN.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione Z rappresenta 6-F.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta -SO₂CH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è -CH₃ o -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
25 realizzazione R^2 è -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciclopropile.

5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-OCH_3$.

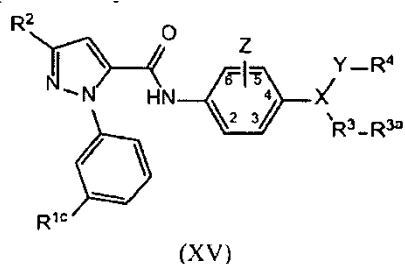
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-Si(CH_3)_3$.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CONH_2$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

15 In alcuni aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XV:



in cui:

20 X rappresenta CH , $C(OH)$, $C(Oalchile(C_1-C_6))$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ oppure $-O-$;

a condizione che:

se X rappresenta CH , allora $-Y-R^4$ rappresenta $-H$ oppure $-OH$, o sono presenti

sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -R³-R^{3a} rappresenta H;

5 se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R⁴; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴,
10 -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃,
15 alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

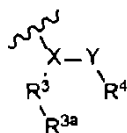
R² rappresenta alogeno, alchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈), fluoroalchile(C₁-C₆), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;
20

R^{3a}, quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

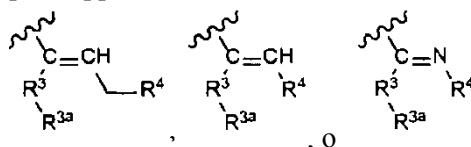
R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile,
25 arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -

SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂,
5 arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



può rappresentare



; e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è

R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R⁴.

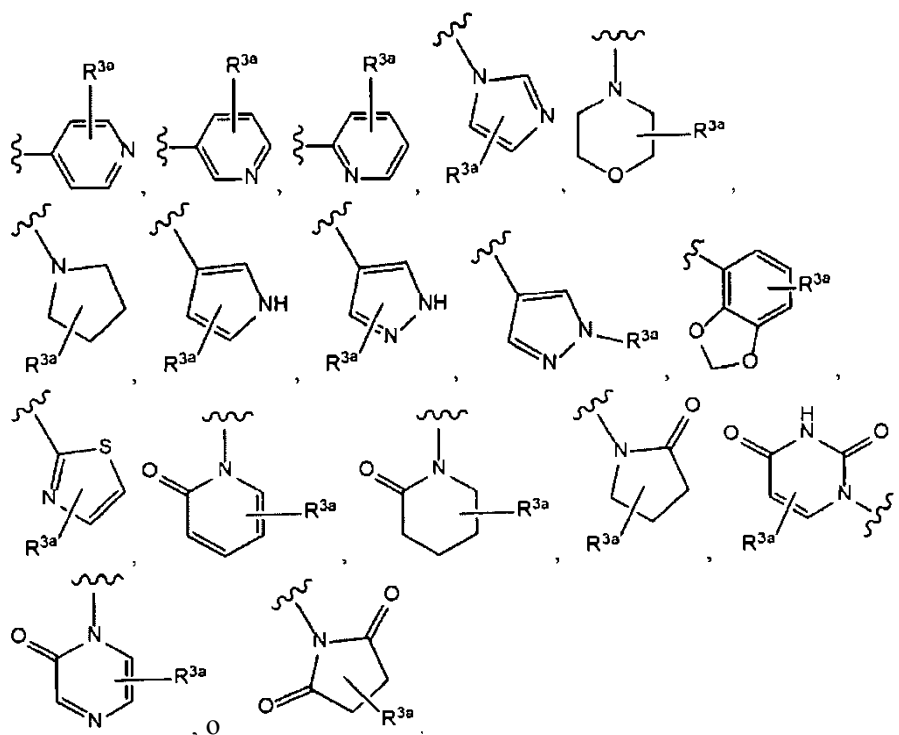
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta- CHNHCH₂-.

In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -C(OH)CH₂CH₂-.

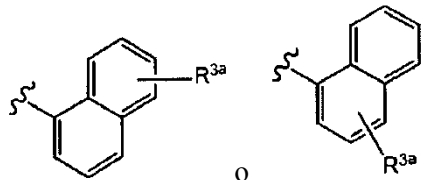
In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R³ rappresenta fenilene-R^{3a}.

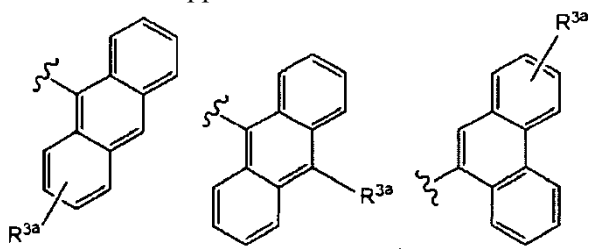
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



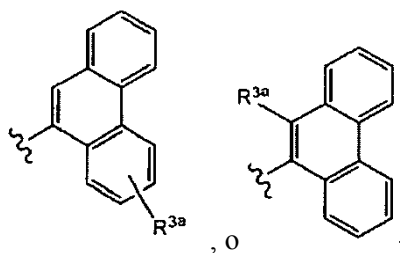
5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



10



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^{1c} rappresenta $-SO_2CH_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CH_3$ o $-CF_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CF_3$.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R^2 è $-OCH_3$.

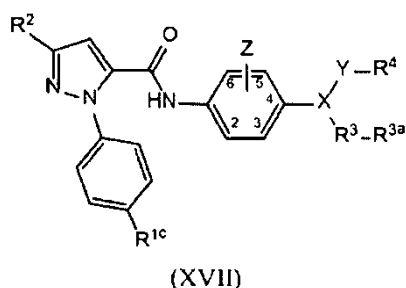
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-Si(CH_3)_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CONH_2$.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale
25 farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XVII:



in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-;

5 a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -
10 R³-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R⁴; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -
15 CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴,
-N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-
C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -
SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente
sostituita;

20 Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃,
alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -
NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

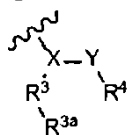
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, -
SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^2 rappresenta alogeno, alchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8), fluoroalchile(C_1-C_6), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

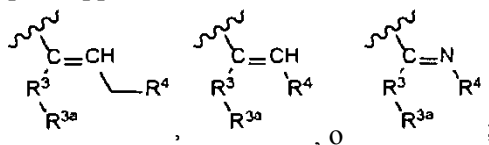
5 R^3 , quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -
10 SO₂alchile(C_1-C_6) e -SO₂NH₂;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), -CH₂OH, -CH(alchile(C_1-C_6))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C_1-C_6))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C_1-C_6), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



20 può rappresentare



e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è

R , S o una miscela di R e S .

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R^4 .

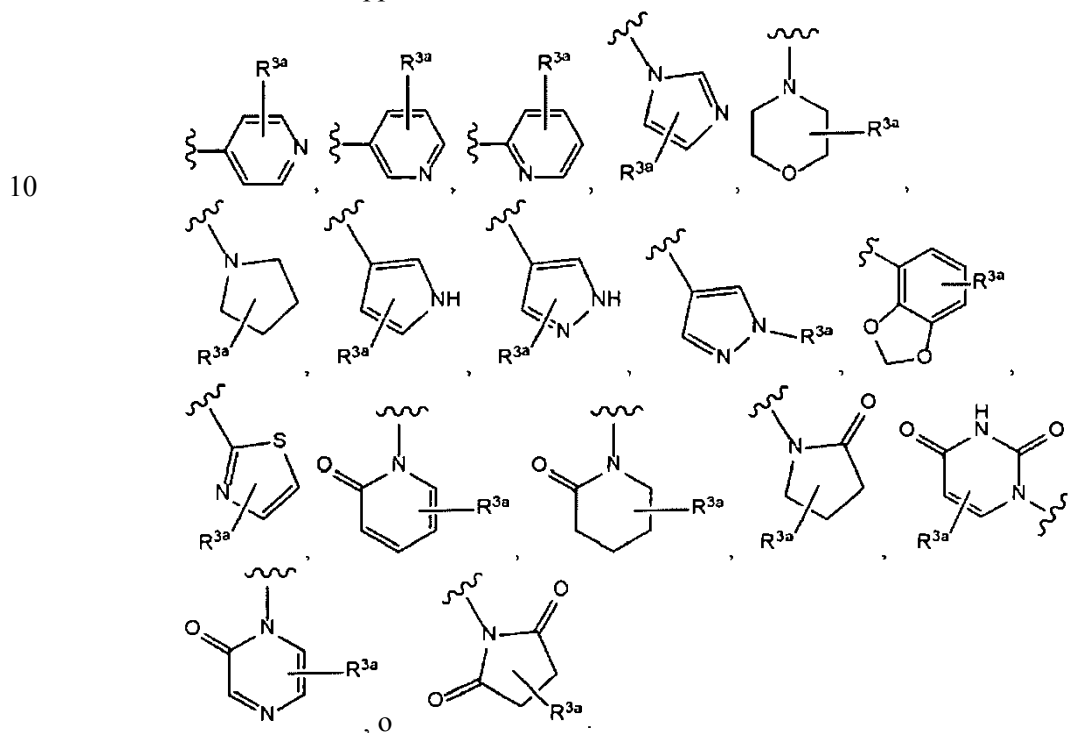
In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-CHNHCH_2-$.

In determinate forme di realizzazione, $-X-Y-$ rappresenta $-C(OH)CH_2CH_2-$.

5 In determinate forme di realizzazione, $--X-Y-$ rappresenta $-CHOCH_2-$.

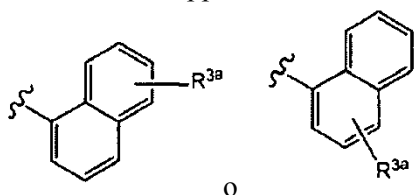
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 rappresenta fenilene- R^{3a} .

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

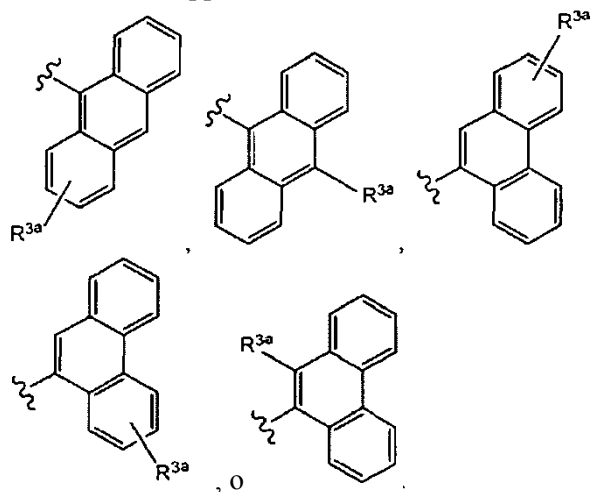


Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

15 realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^4 è ciclopropile.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CN.

15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

- 5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta ciano.

- 10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1c} rappresenta -SO₃CH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CH₃ o -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CF₃.

- 15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è ciclopropile.

- 20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -OCH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -Si(CH₃)₃.

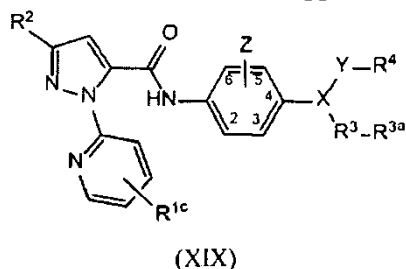
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CONH₂.

- 25 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XIX:



in cui:

X rappresenta CH , $C(OH)$, $CC(Oalchile(C_1-C_6))$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ oppure $-O-$;

a condizione che:

se X rappresenta CH , allora $-Y-R^4$ rappresenta $-H$ oppure $-OH$, o sono presenti sia Y sia R^4 ;

se X rappresenta $C(OH)$ o $C(Oalchile(C_1-C_6))$, allora è presente $-Y-R^4$;

se X rappresenta $C(O)N$, allora $-Y-R^4$ rappresenta H; o $-Y-R^4$ rappresenta H, e -

R^3-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH_2N , allora $-Y-R^4$ rappresenta alchile(C_1-C_6);

se X rappresenta N , allora $-Y-R^4$ rappresenta $-H$ o sono presenti sia Y sia R^4 ; e

se X rappresenta $C(O)$ oppure $-O-$, allora $-Y-R^4$ è assente;

$-Y-R^4$, quando presente, rappresenta $-(alchile(C_1-C_6))-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N(alchile(C_1-C_6))-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N(alchile(C_1-C_6))-R^4$, $-N(alchile(C_1-C_6))CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6)]R^4$, $-eterociclile-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, -

SCH_2R^4 o $-\text{SR}^4$, in cui la frazione alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) di $-(\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))\text{-R}^4$ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), arile, arilossi, ammino, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, -
5 $\text{NHC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ o cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$);

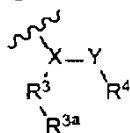
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), ciano, -
 SO_2CH_3 , formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^2 rappresenta alogeno, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$), fluoroalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{OCH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, ciano o fenile;

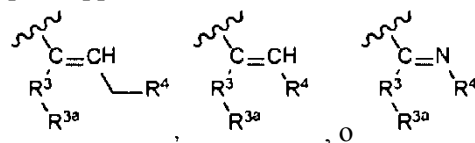
10 R^3 , quando presente, rappresenta $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), arile, arilossi, ammino, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, -
15 $\text{SO}_2\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ e $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) opzionalmente sostituito, cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$)alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, arile opzionalmente sostituito, arilalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) opzionalmente sostituito, $-\text{CH}_2\text{Salchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, ammino o ciano; o $-\text{CH}_2-$ fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



può rappresentare



; e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è

5 R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R⁴.

In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -CHNHCH₂-.

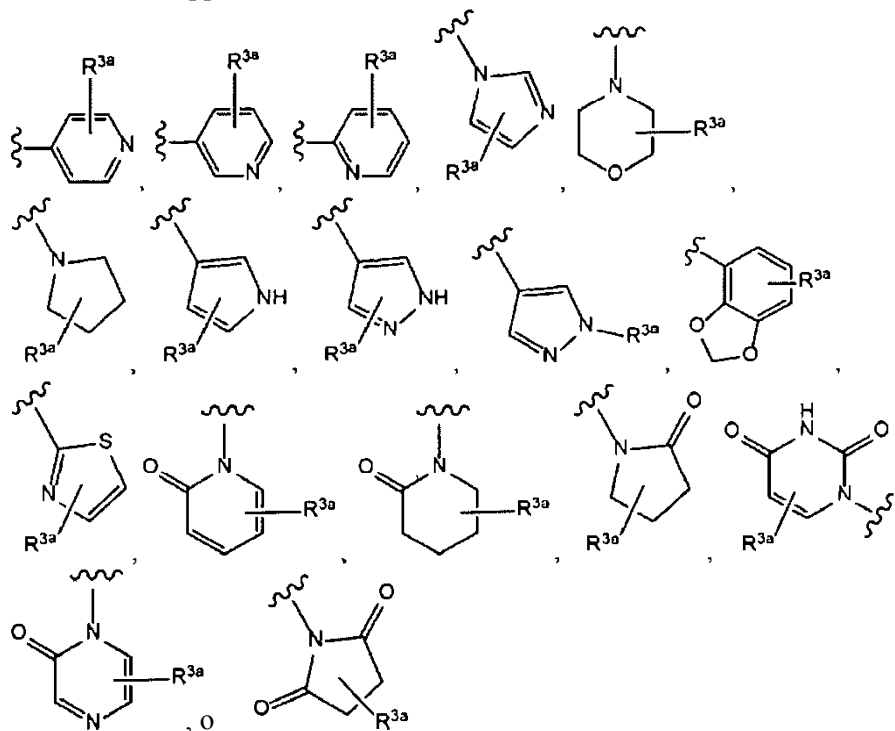
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -C(OH)CH₂CH₂-.

In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

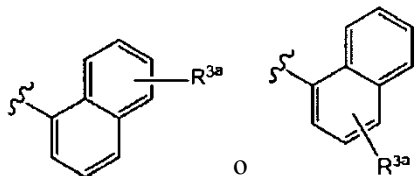
10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R³ rappresenta fenilene-R^{3a}.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta

15

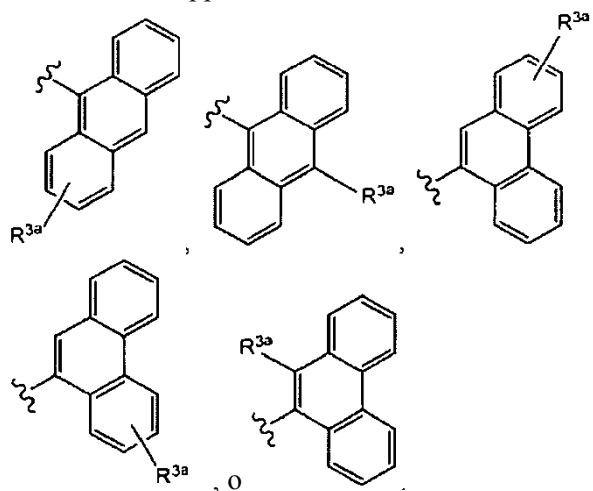


Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

5



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

10

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-NH₂.

15

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-CH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1e} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1e} rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R^{1e} rappresenta -SO₂CH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CH₃ o -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CF₃.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
25 realizzazione R² è -OCH₃.

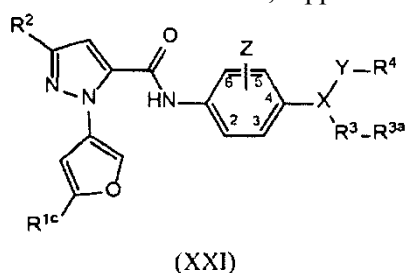
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-\text{CONH}_2$.

5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale
10 farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XXI:



in cui:

X rappresenta CH , $\text{C}(\text{OH})$, $\text{C}(\text{Oalchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $\text{C}(\text{O})\text{N}$, CH_2N , N , $\text{C}(\text{O})$ oppure $-\text{O}-$;

15 a condizione che:

se X rappresenta CH , allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta $-\text{H}$ oppure $-\text{OH}$, o sono presenti sia Y sia R^4 ;

se X rappresenta $\text{C}(\text{OH})$ o $\text{C}(\text{Oalchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, allora è presente $-\text{Y-R}^4$;

se X rappresenta $\text{C}(\text{O})\text{N}$, allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta H; o $-\text{Y-R}^4$ rappresenta H, e -

20 $\text{R}^3\text{-R}^{3a}$ rappresenta H;

se X rappresenta CH_2N , allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$);

se X rappresenta N , allora $-\text{Y-R}^4$ rappresenta $-\text{H}$ o sono presenti sia Y sia R^4 ; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchil(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R² rappresenta alogeno, alchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈), fluoroalchile(C₁-C₆), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

R³, quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;

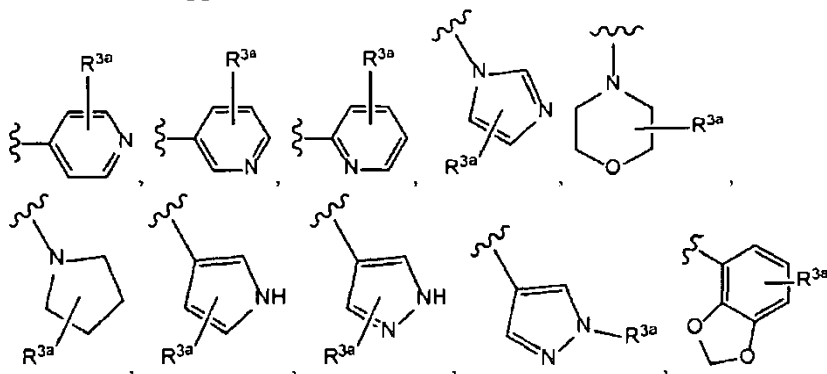
$$\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{X} - \text{Y} \\ | \quad | \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^{3a} \end{array}$$
$$\begin{array}{ccc} \text{wavy line} & \text{wavy line} & \text{wavy line} \\ | & | & | \\ \text{C}=\text{CH} & \text{C}=\text{CH} & \text{C}=\text{N} \\ | & | & | \\ \text{R}^3 & \text{R}^3 & \text{R}^3 \\ | & | & | \\ \text{R}^{3a} & \text{R}^{3a} & \text{R}^{3a} \end{array}$$

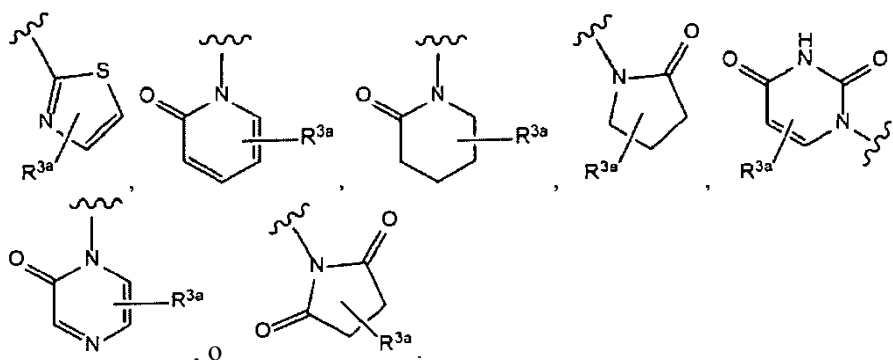
R, S o una miscela di R e S .

10 In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta- CHNHCH₂-.

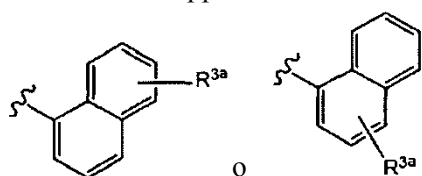
In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta

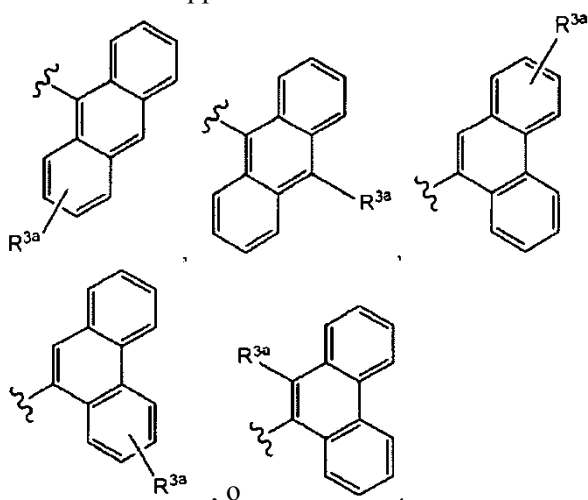




Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R⁴ è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta fluoro.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione Z rappresenta 6-F.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1e} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1e} rappresenta ciano.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1e} rappresenta -SO₂CH₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è -CH₃ o -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
25 realizzazione R^2 è -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciclopropile.

5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-OCH_3$.

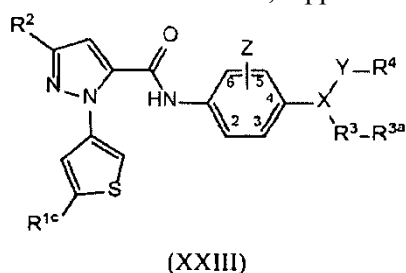
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-Si(CH_3)_3$.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CONH_2$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

15 In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XXIII:



in cui:

20 X rappresenta CH , $C(OH)$, $C(Oalchile(C_1-C_6))$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ oppure $-O-$;

a condizione che:

se X rappresenta CH , allora $-Y-R^4$ rappresenta $-H$ oppure $-OH$, o sono presenti

sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -R³-R^{3a} rappresenta H;

5 se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R⁴; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

10 -Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

15 Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

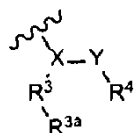
20 R² rappresenta alogeno, alchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈), fluoroalchile(C₁-C₆), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

R³, quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

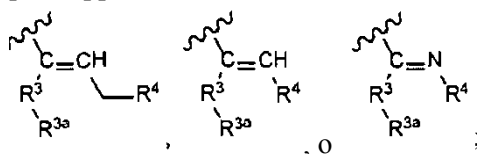
25 R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -

SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂;

R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₁-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C₁-C₆))₂,
5 arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R³ è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



può rappresentare



e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è

15 R, S, o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R⁴.

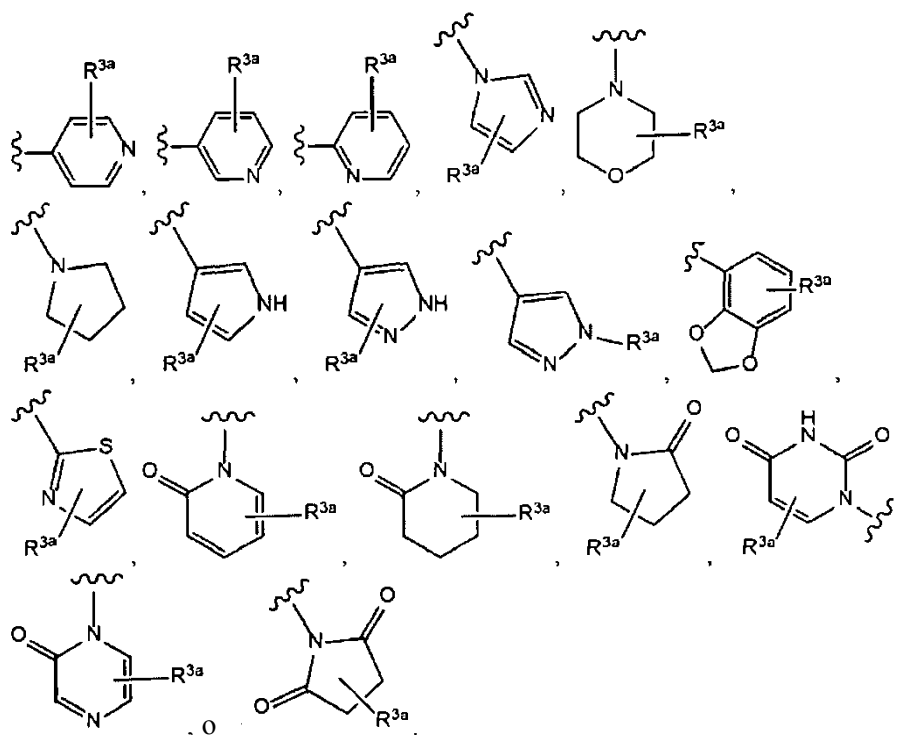
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -CHNHCH₂-.

In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -C(OH)CH₂CH₂-.

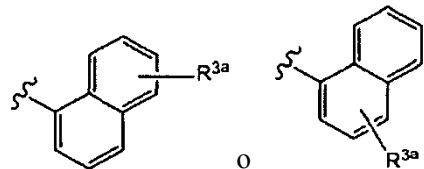
In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R³ rappresenta fenilene-R^{3a}.

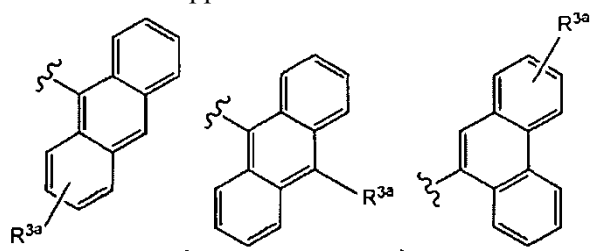
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



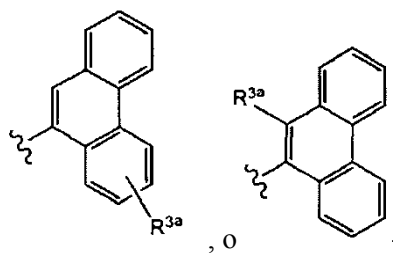
5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



10



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CH.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta cloro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione R^1 rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^1 rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^1 rappresenta $-SO_2CH_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CH_3$ o $-CF_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CF_3$.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R^2 è $-OCH_3$.

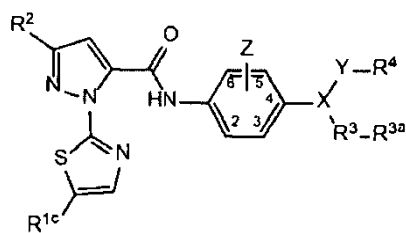
Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-Si(CH_3)_3$.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è $-CONH_2$.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale
25 farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula XXV:



(XXV)

in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(O)N, CH₂N, N, C(O) oppure -O-;

5 a condizione che:

se X rappresenta CH, allora -Y-R⁴ rappresenta -H oppure -OH, o sono presenti sia Y sia R⁴;

se X rappresenta C(OH) o C(Oalchile(C₁-C₆)), allora è presente -Y-R⁴;

se X rappresenta C(O)N, allora -Y-R⁴ rappresenta H; o -Y-R⁴ rappresenta H, e -

10 R³-R^{3a} rappresenta H;

se X rappresenta CH₂N, allora -Y-R⁴ rappresenta alchile(C₁-C₆);

se X rappresenta N, allora -Y-R⁴ rappresenta -H o sono presenti sia Y sia R⁴; e

se X rappresenta C(O) oppure -O-, allora -Y-R⁴ è assente;

-Y-R⁴, quando presente, rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR³R^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

20 Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

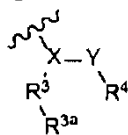
R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C_1-C_6), alcossi(C_1-C_6), ciano, -
SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^2 rappresenta alogeno, alchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8), fluoroalchile(C_1-C_6), -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, ciano o fenile;

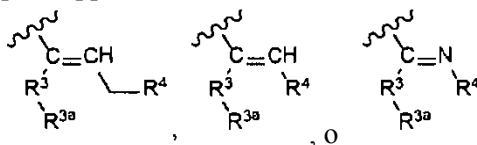
5 R^3 , quando presente, rappresenta -NH-, -O-, arile, eteroarile, fenile, carbociclile o eterociclile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C_1-C_6), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C_1-C_6), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C_1-C_6), -
10 SO₂alchile(C_1-C_6) e -SO₂NH₂;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), -CH₂OH, -CH(alchile(C_1-C_6))OH, -CH(NH₂)CH(alchile(C_1-C_6))₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C_1-C_6), ammino o ciano; o -CH₂- fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare - NH- fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile;



20 può rappresentare



; e la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è R, S o una miscela di R e S.

In determinate forme di realizzazione, X rappresenta CH e sono presenti sia Y sia R⁴.

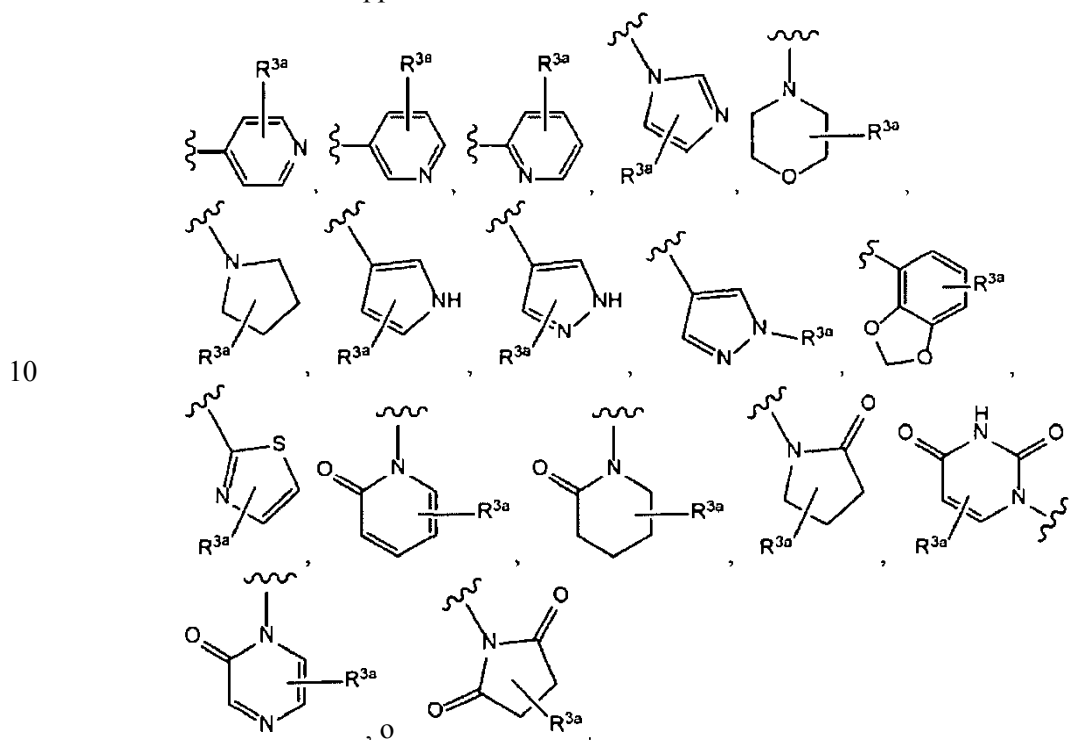
In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -CHNHCH₂-.

In determinate forme di realizzazione, -X-Y- rappresenta -C(OH)CH₂CH₂-.

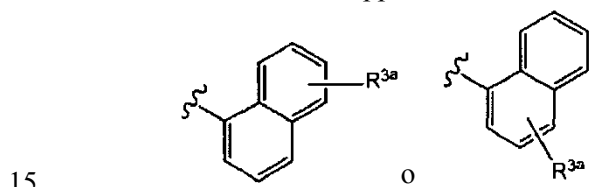
In determinate forme di realizzazione, --X-Y- rappresenta -CHOCH₂-.

5 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R³ rappresenta fenilene-R^{3a}.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta

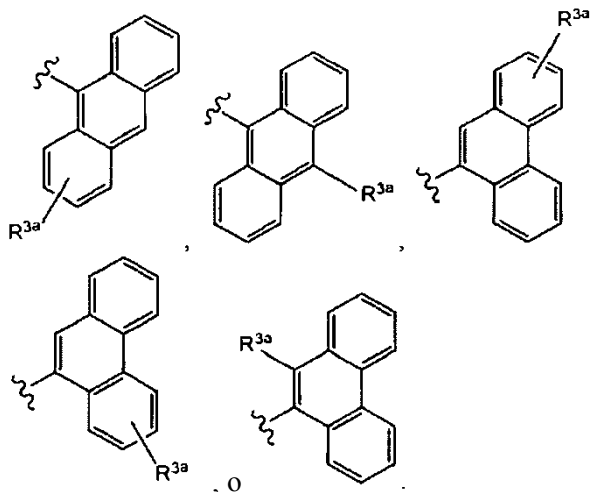


Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione -R³-R^{3a} rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^{3a} è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^4 è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-OH.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione, R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-NH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione R^3 è fenile e R^{3a} è orto, meta o para-CH.

15 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione Z è assente.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione Z rappresenta fluoro.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
realizzazione Z rappresenta cloro.

20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di

realizzazione Z rappresenta 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈).

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione Z rappresenta 6-F.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
5 realizzazione R^{1e} rappresenta amminoetile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1e} rappresenta ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^{1e} rappresenta -SO₂CH₃.

10 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CH₃ o -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CF₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
15 realizzazione R² è *terz*-butile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è ciclopropile.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -OCH₃.

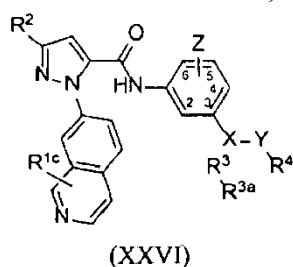
20 Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -Si(CH₃)₃.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R² è -CONH₂.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di
25 realizzazione R² è ciano.

Secondo una qualsiasi delle precedenti forme di realizzazione, in determinate forme di realizzazione R^2 è fenile.

In determinati aspetti, la descrizione fornisce un composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula (XXVI):



in cui:

X rappresenta CH , $C(OH)$, $-C(NH_2)$ o $-C(NR^aR^b)$;

$-Y-R^4$, quando presente, rappresenta $-(alchile(C_1-C_6))$ - R^4 , $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N(alchile(C_1-C_6))$ - R^4 , $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N(alchile(C_1-C_6))$ - R^4 , $-N(alchile(C_1-C_6))CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6)]R^4$, $-eterociclile-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ o $-SR^4$, in cui la frazione $alchile(C_1-C_6)$ di $-(alchile(C_1-C_6))$ - R^4 è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, $alchile(C_1-C_6)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $alcossi(C_1-C_6)$, arile, arilossi, ammino, $amminoalchile(C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)alchile(C_1-C_6)$, $-SO_2alchile(C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$ o $cicloalchile(C_3-C_8)$;

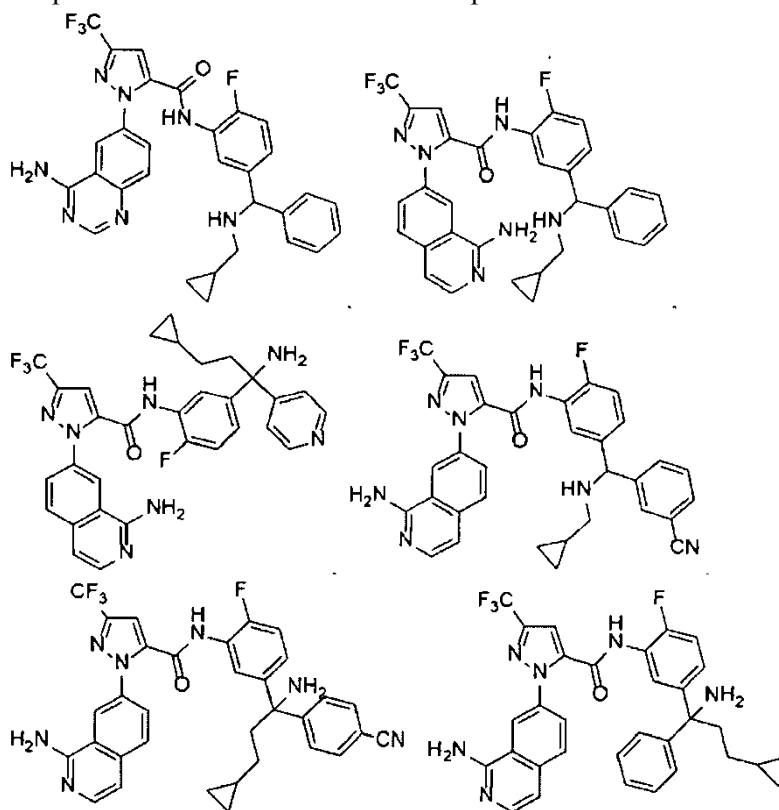
R^{1e} rappresenta alogeno, $amimnoalchile(C_1-C_6)$, $alcossi(C_1-C_6)$, ciano, $-SO_2CH_3$, formile, acile, $-NH_2$ o arile opzionalmente sostituito;

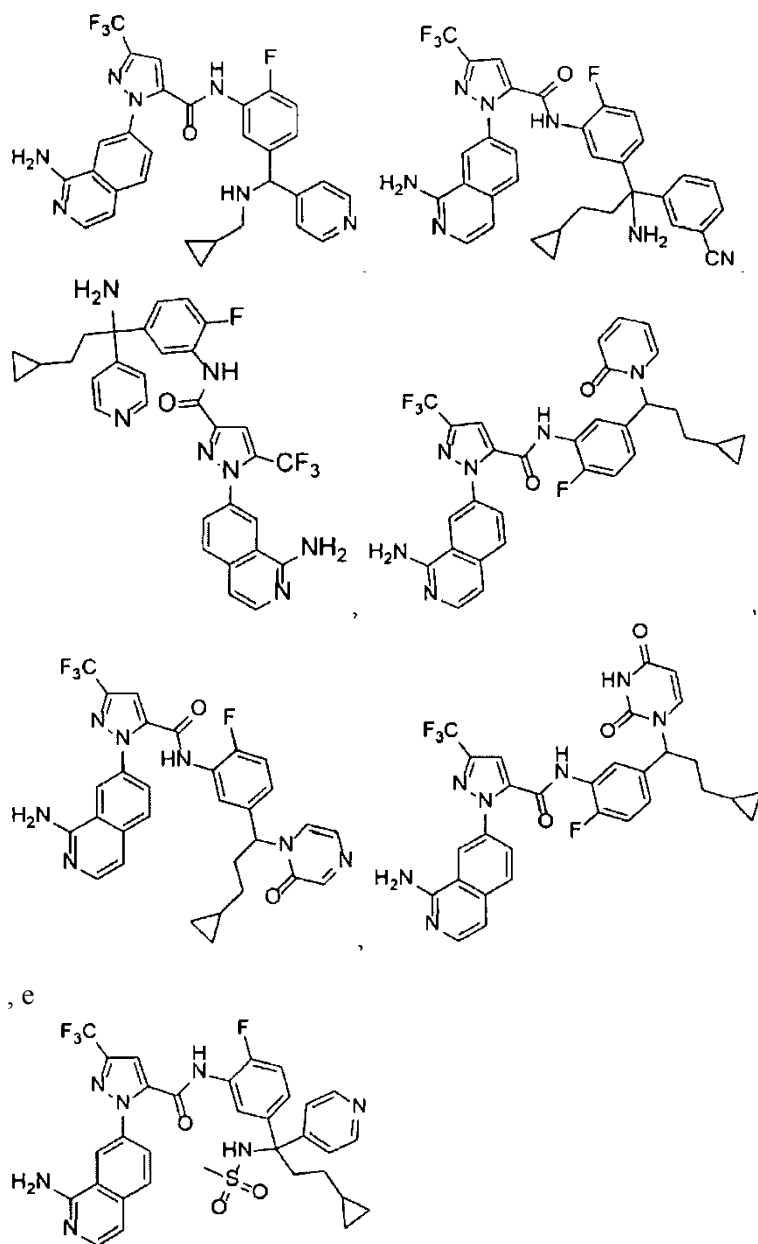
R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, $alchile(C_1-C_6)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $alcossi(C_1-C_6)$, arile, arilossi, ammino, $amminoalchile(C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)alchile(C_1-C_6)$, $-SO_2alchile(C_1-C_6)$ e $-SO_2NH_2$; e

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C_3-C_8) opzionalmente sostituito, eterociclilalchile(C_1-C_6), cicloalchile(C_3-C_8)alchile(C_1-C_6), $-CH_2OH$, $-CH(alchile(C_1-C_6))OH$, $-CH(NH_2)CHalchile(C_1-C_6)_2$, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C_1-C_6) opzionalmente sostituito, $-CH_2Salchile(C_1-C_6)$, ammino o ciano; o $-CH_2-$ fuso alla posizione 4 dell'anello portante Z per formare un anello eterociclico da 5 a 7 elementi con sostituenti opzionali; o, quando R^3 è fenile, può rappresentare $-NH-$ fuso alla posizione *orto* rispetto a X su quel fenile.

In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da (solo

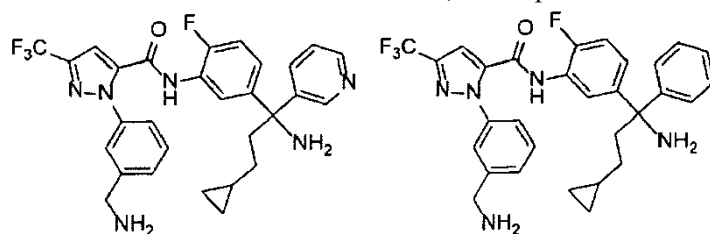
10 quegli esempi con un anello di fenile sull'azoto pirazolo secondo l'invenzione):

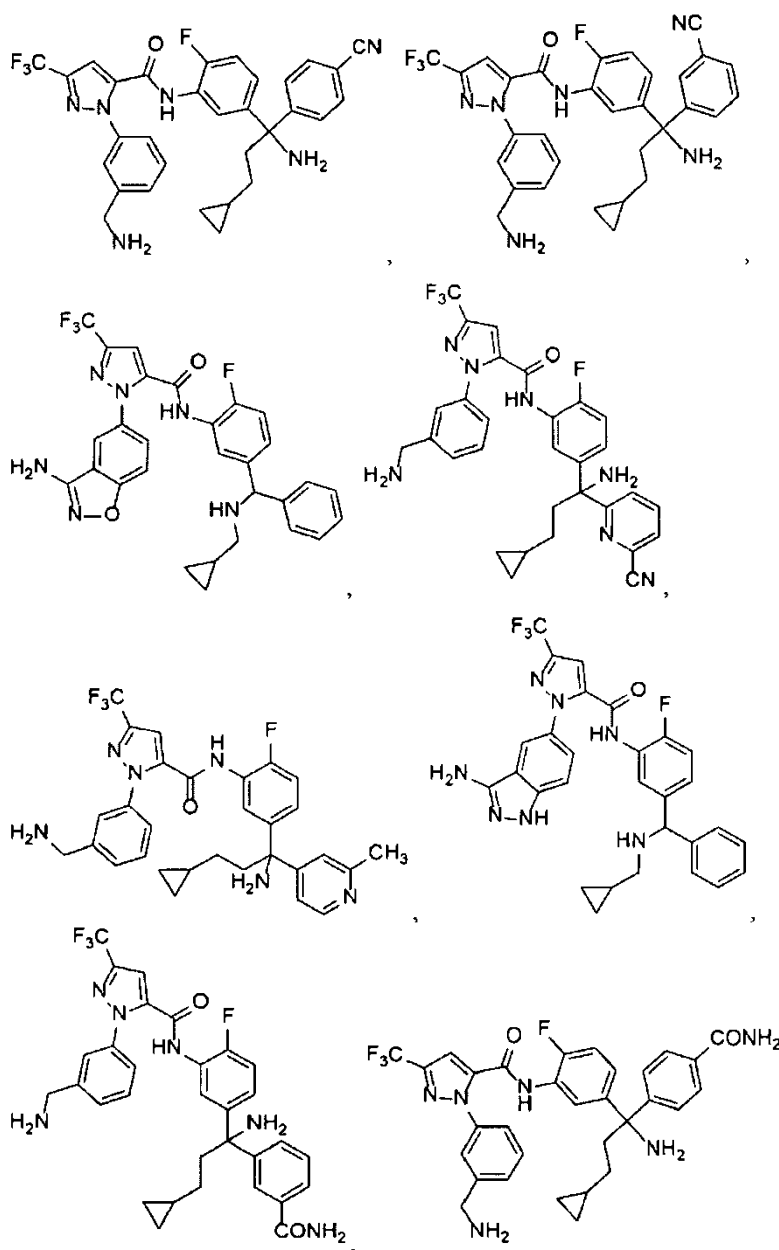




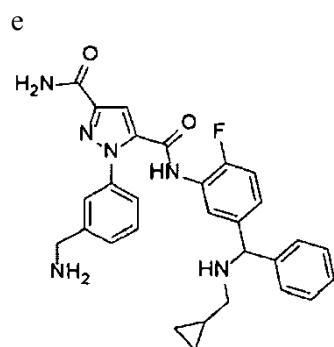
5

In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

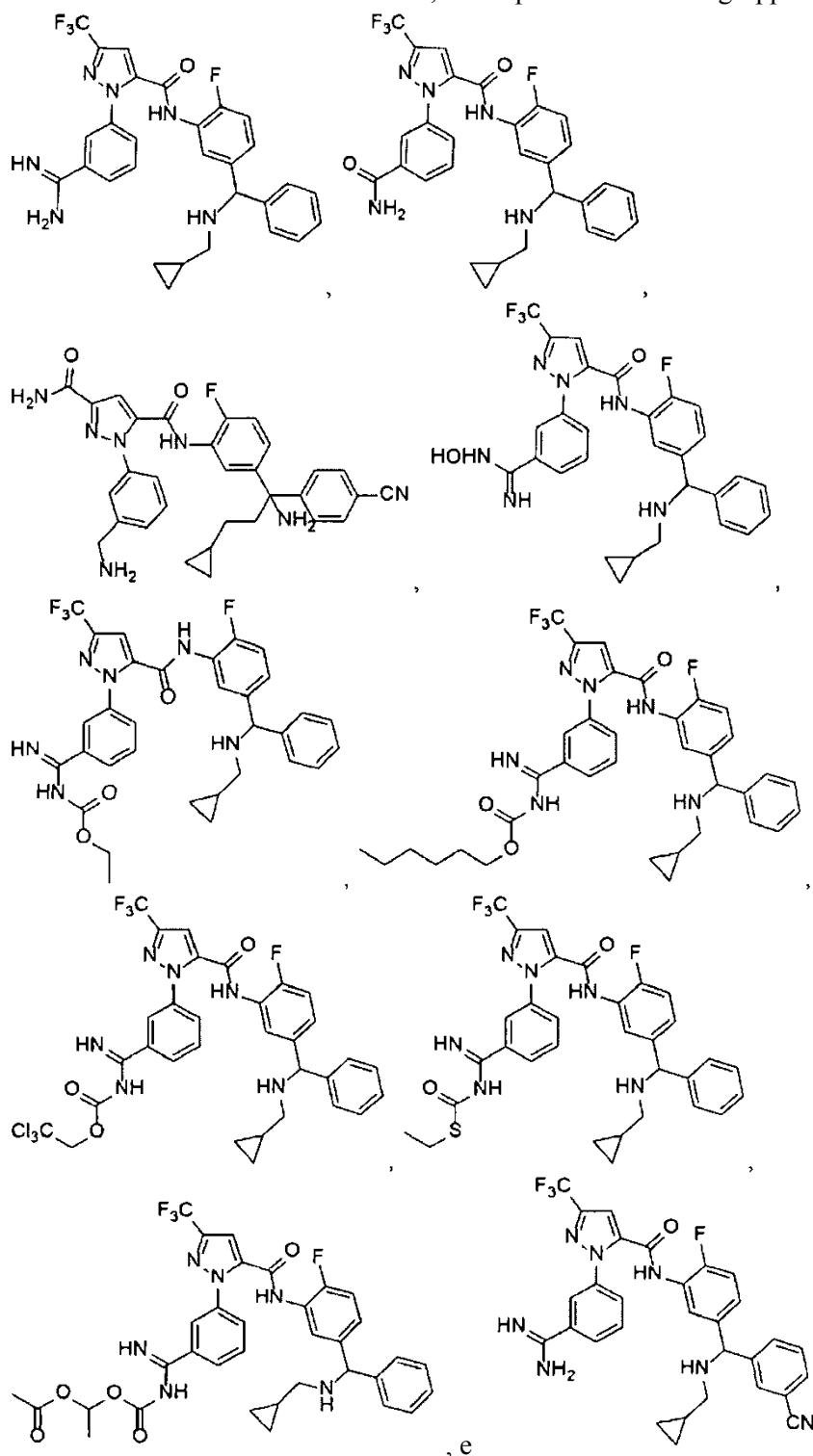




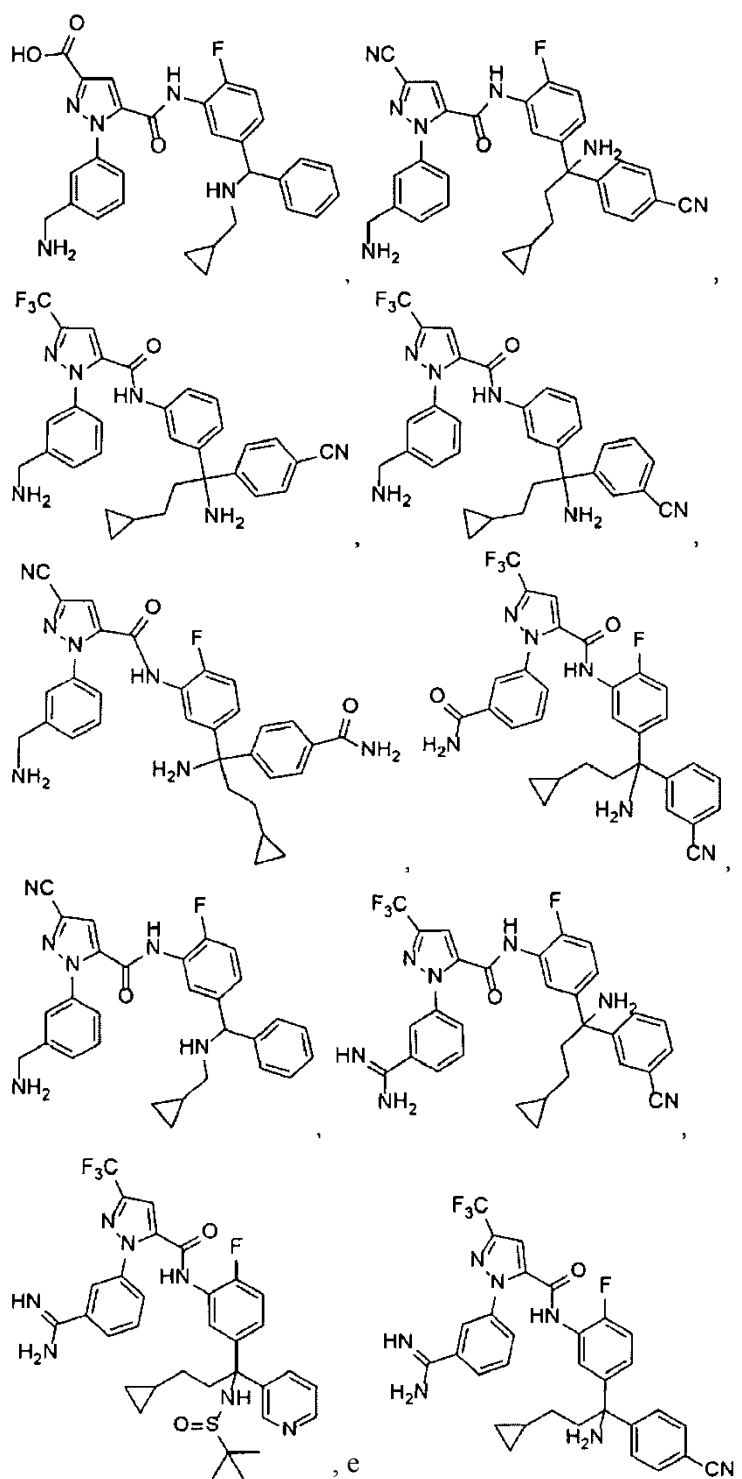
5



In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

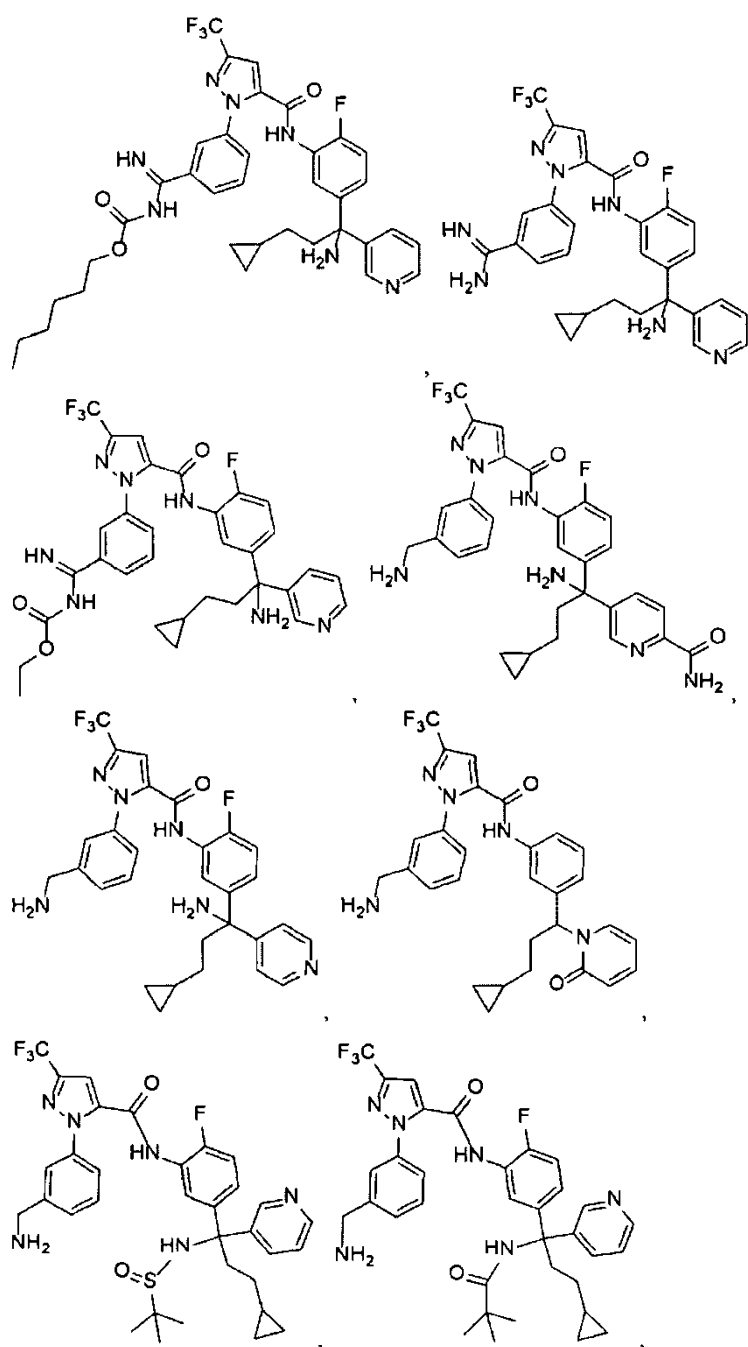


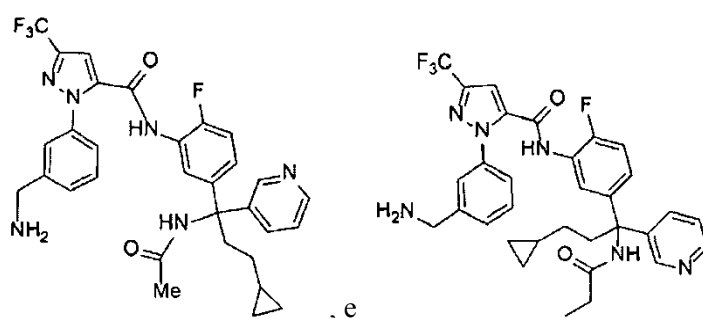
In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:



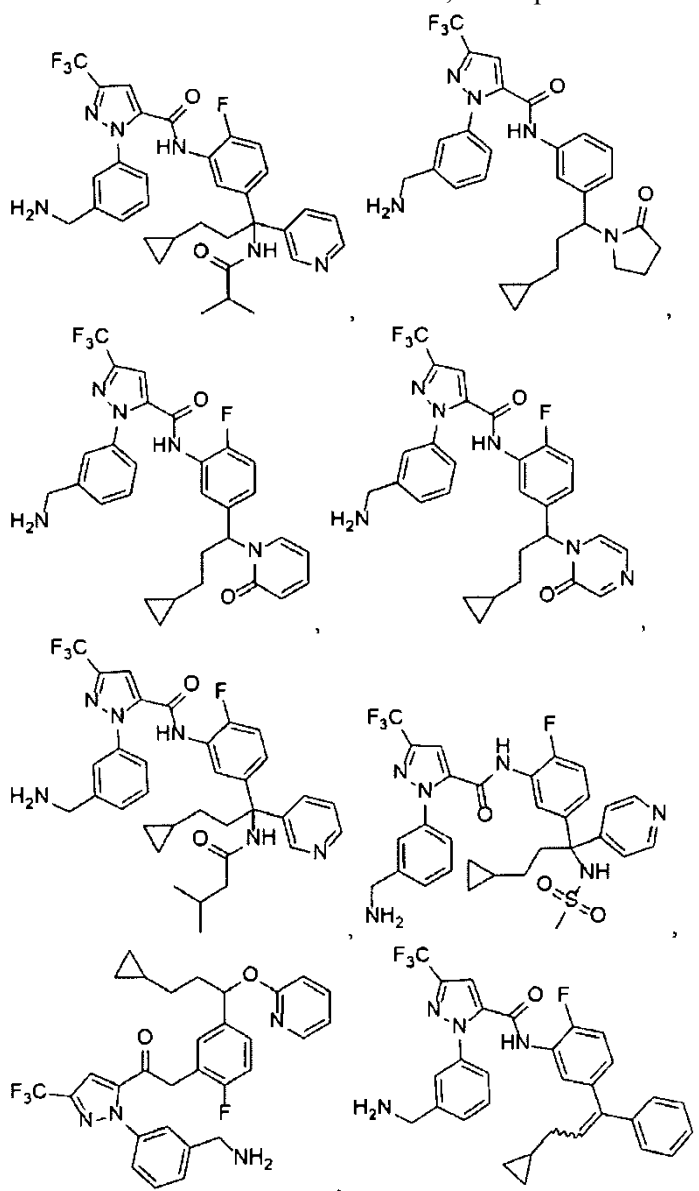
5

In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

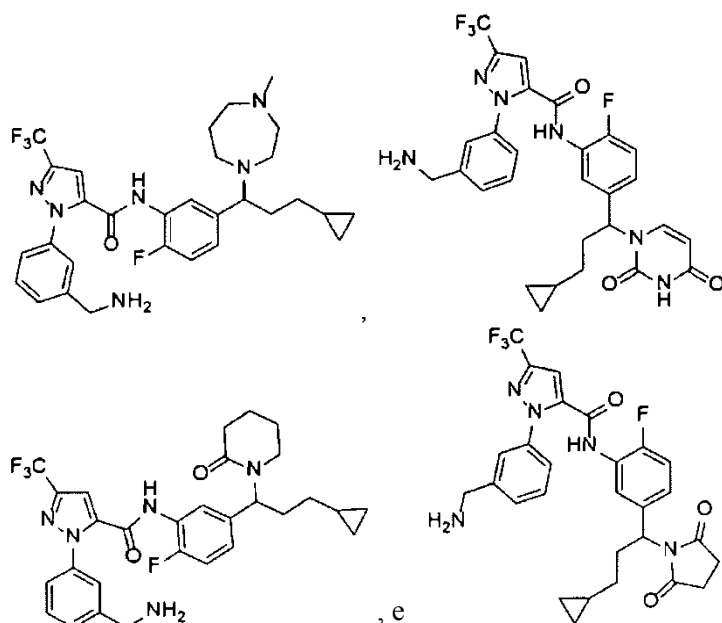




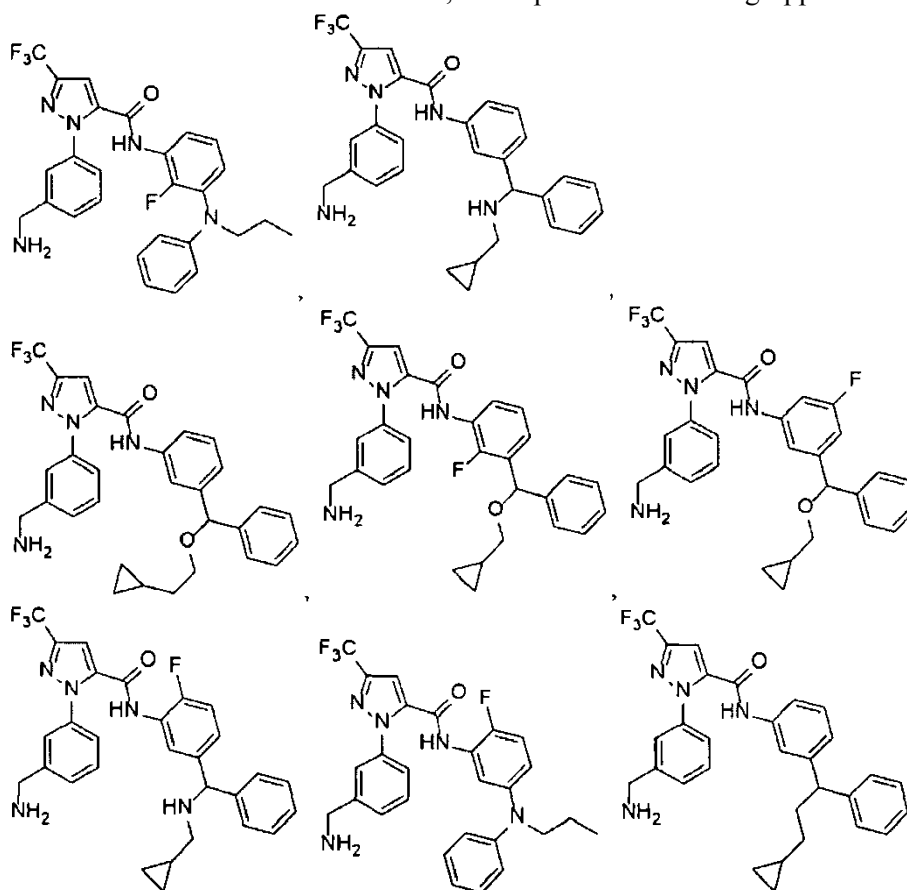
In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:



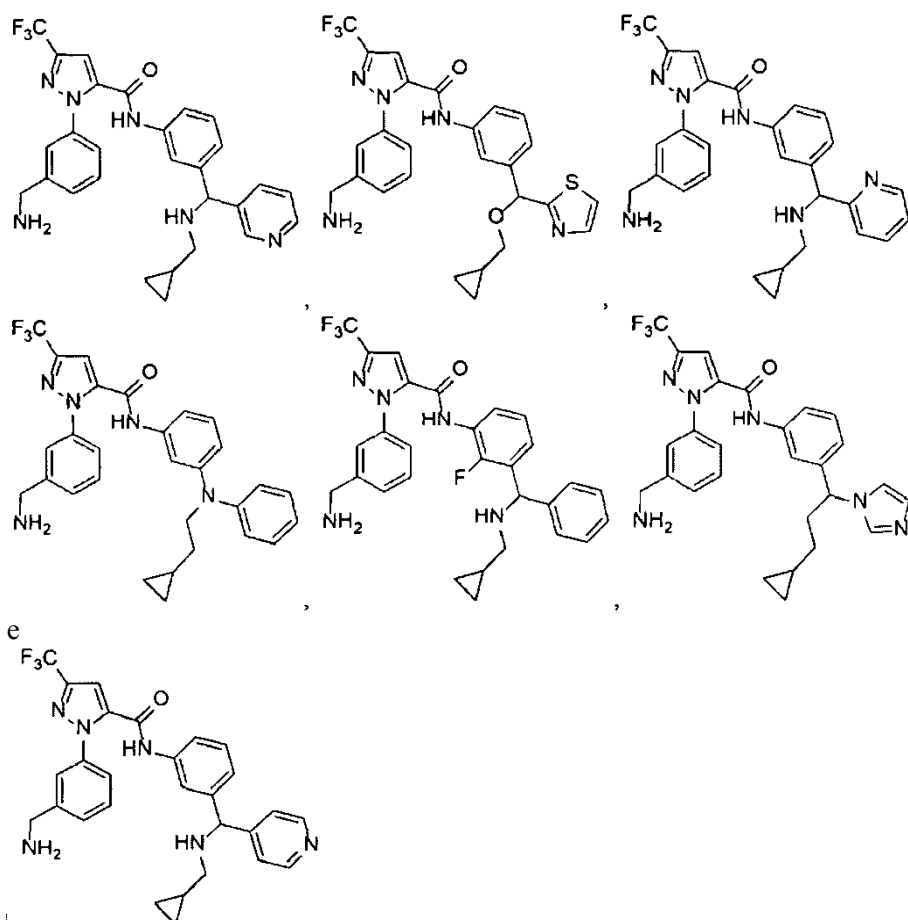
5



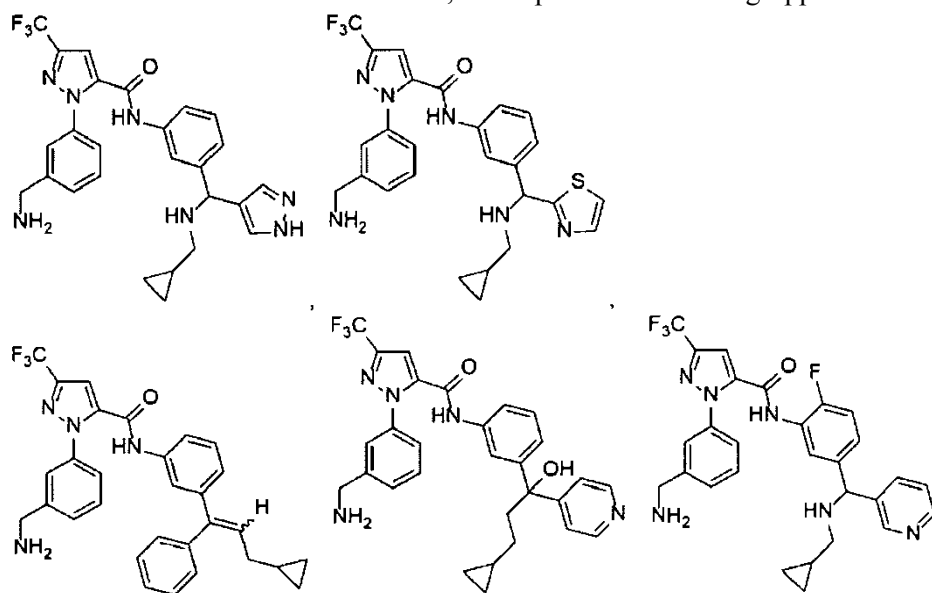
In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

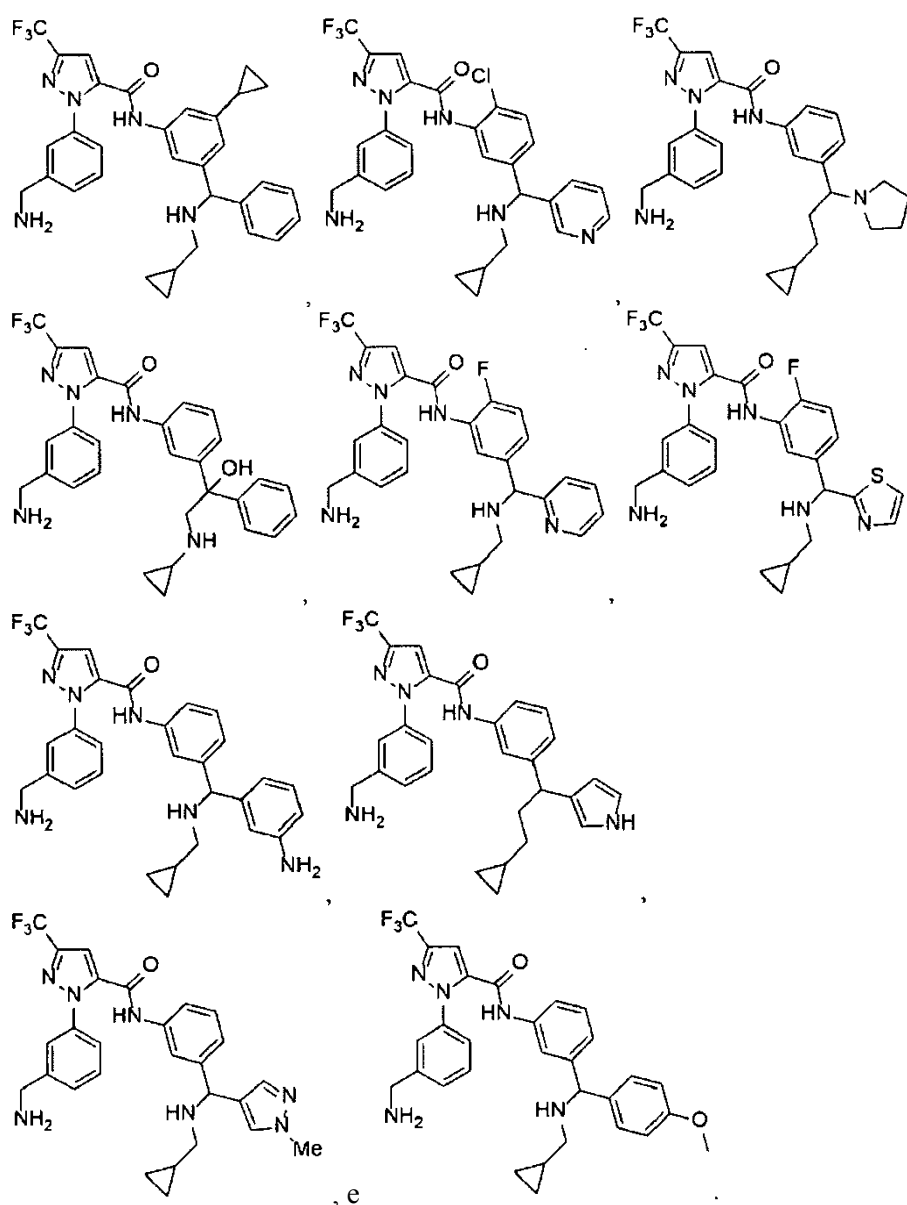


5

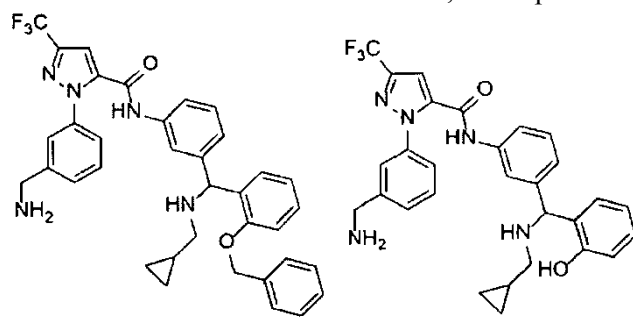


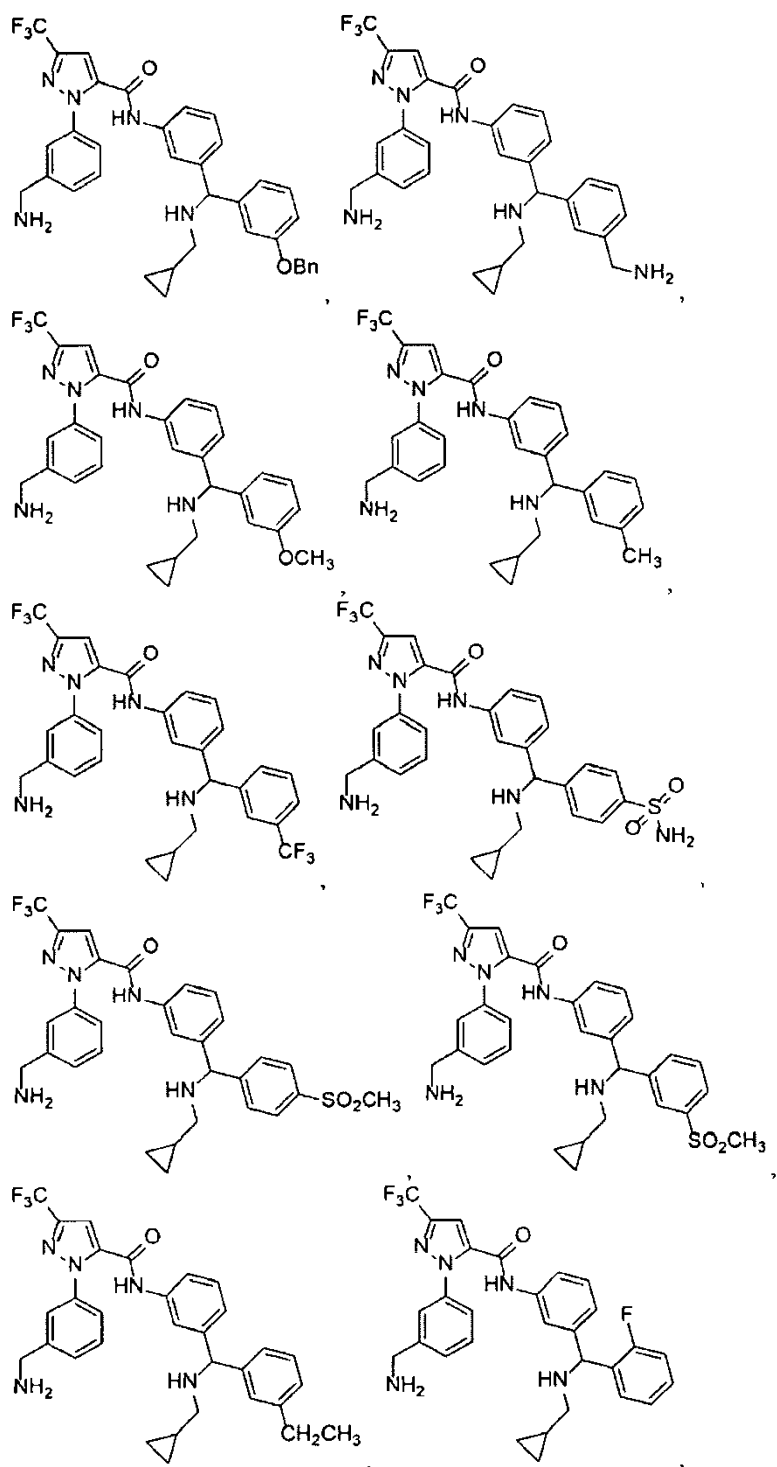
5 In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

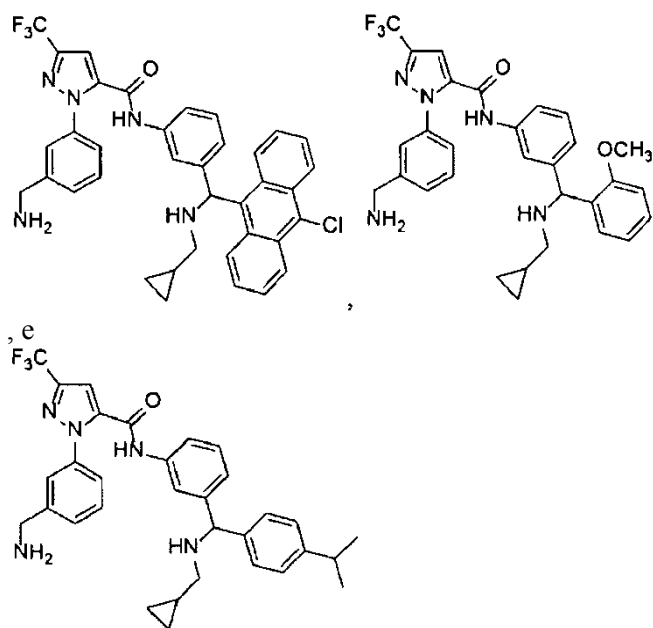




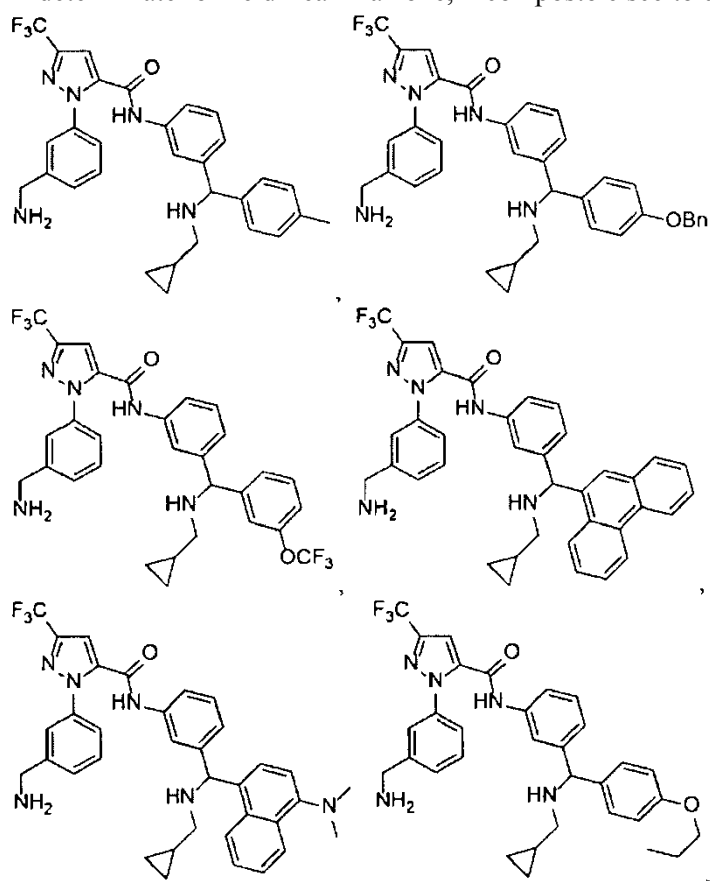
5 In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:



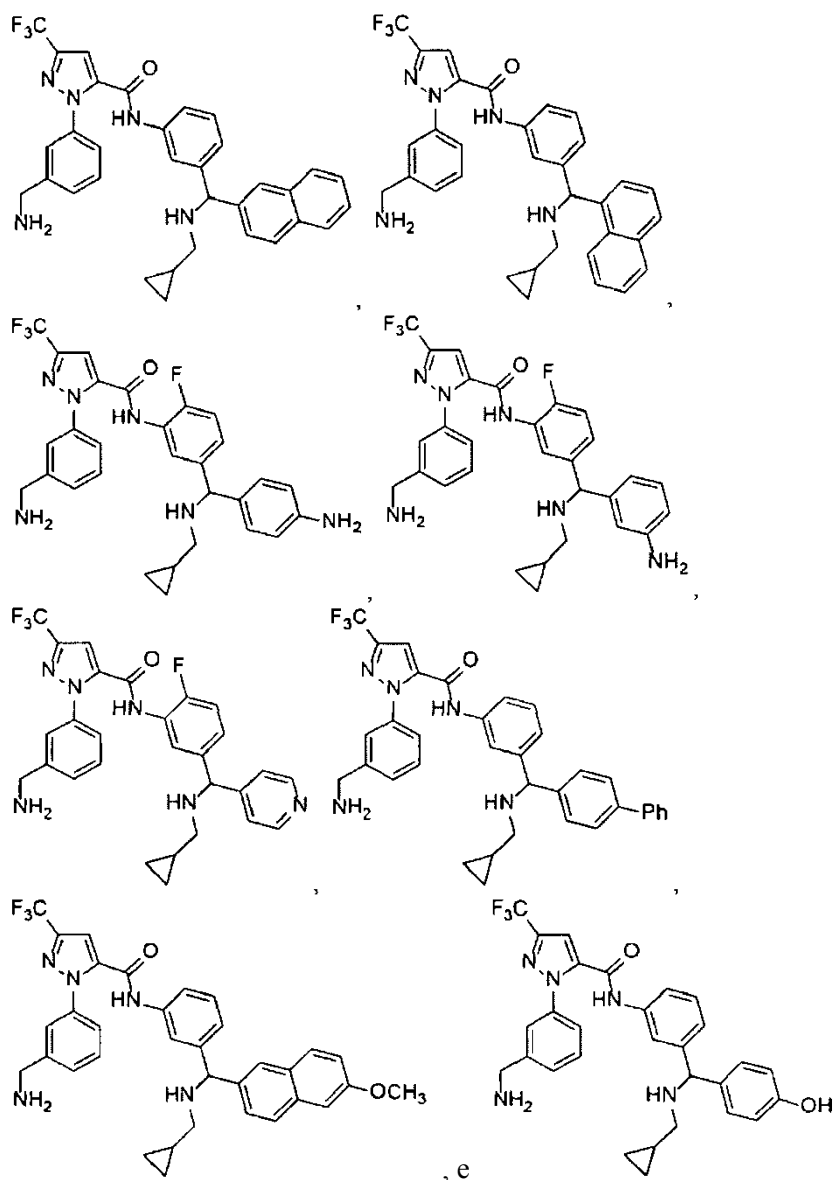




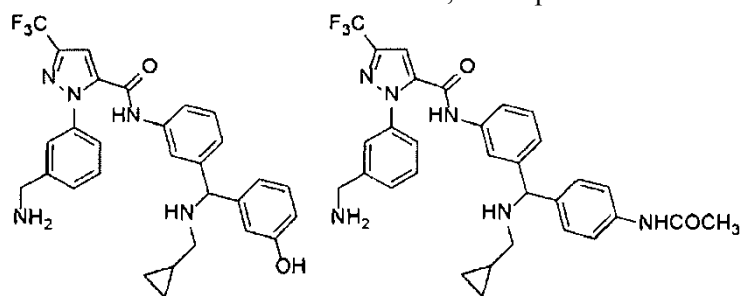
In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

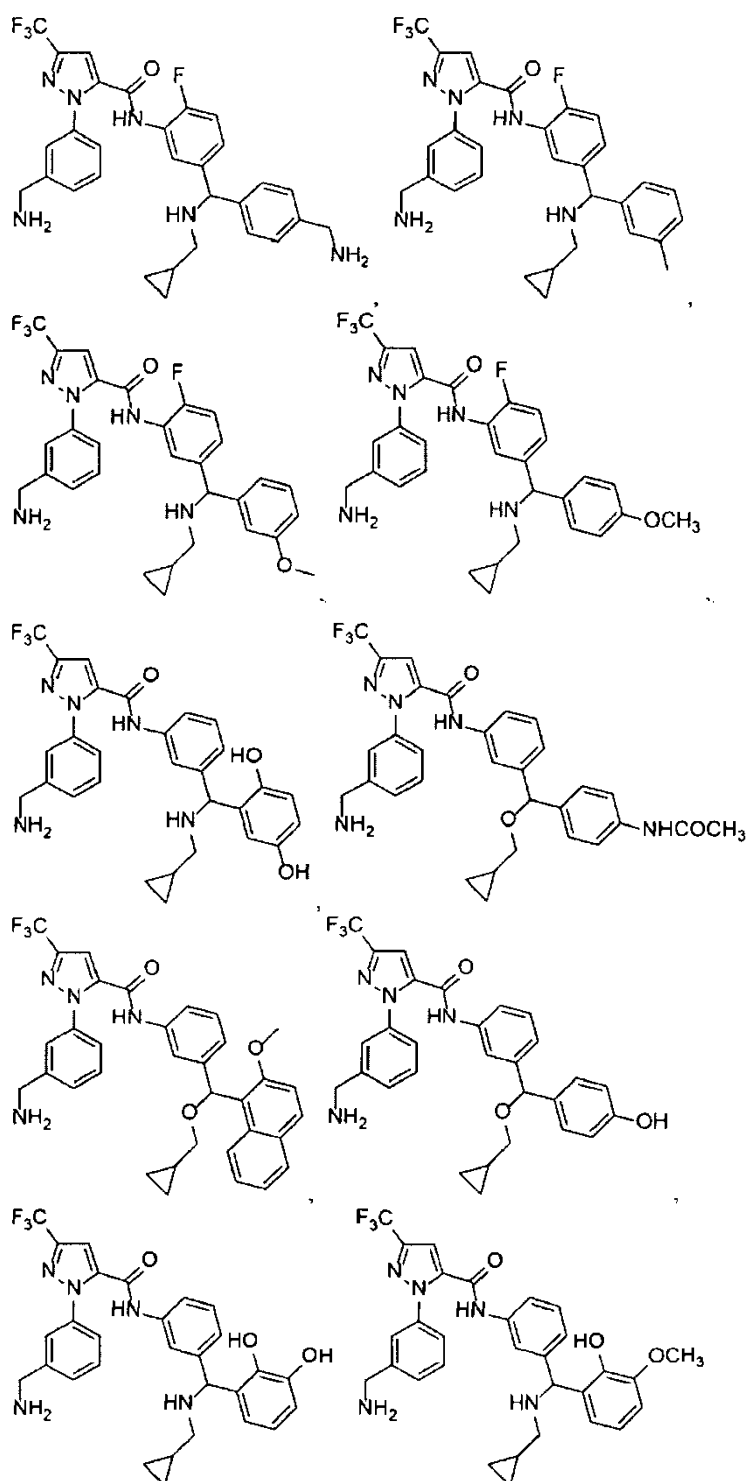


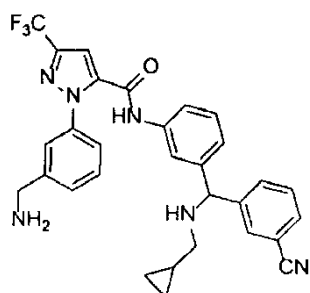
5



5 In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:

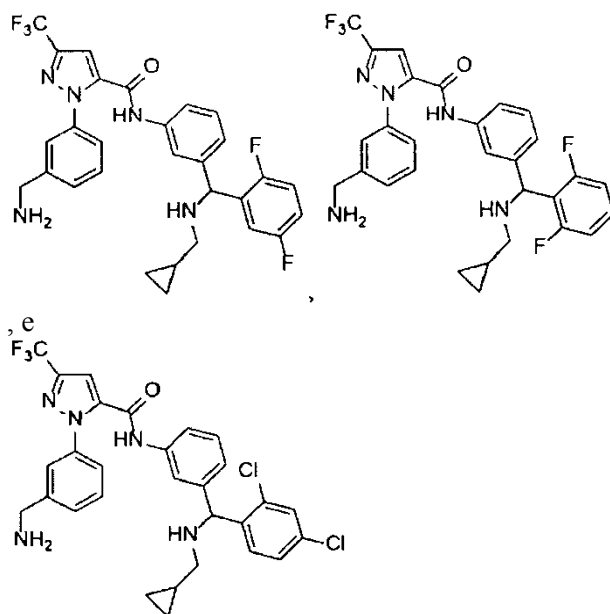




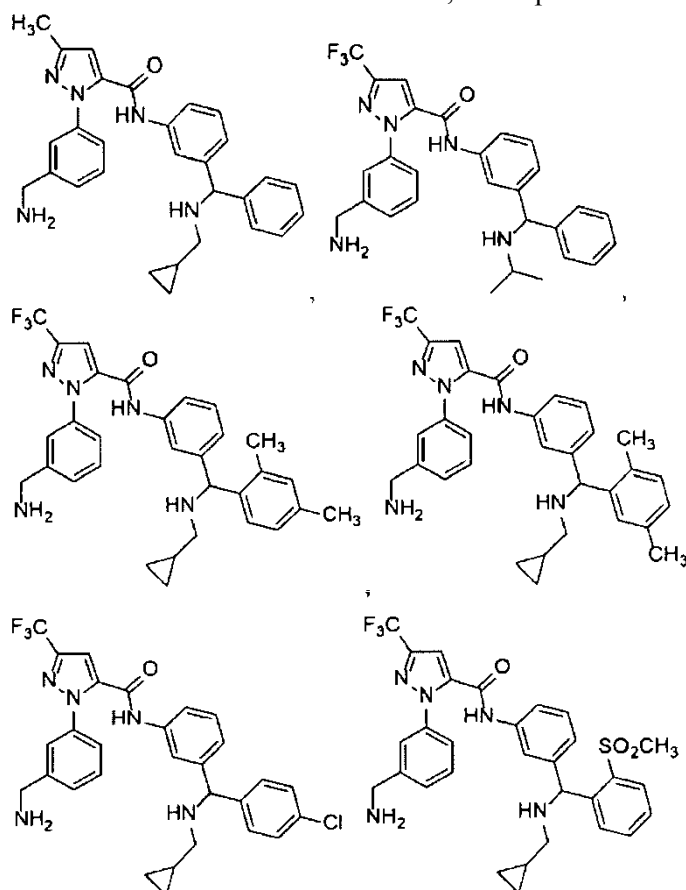


Chemical structures of 12 compounds (1-12) are shown, all featuring a common core structure: 1-(4-aminophenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-fluorobenzamide. The structures are numbered 1 through 12, corresponding to the substituents on the central benzene ring.

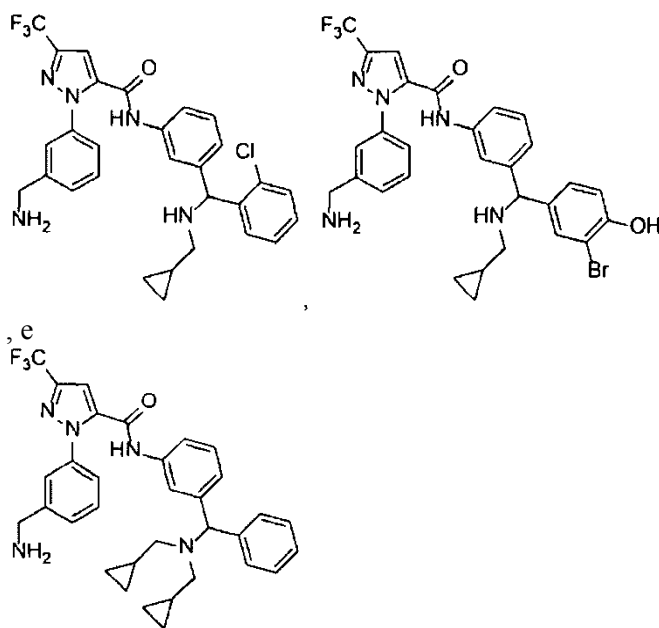
- 1: 4-(cyclopropylmethyl)phenyl
- 2: 4-(2-methoxyphenyl)phenyl
- 3: 4-(2-amino-2-phenylethyl)phenyl
- 4: 4-(2-(pyridin-2-yl)-2-(methoxymethyl)ethyl)phenyl
- 5: 4-(2-(2-ethylbutan-1-yl)ethyl)phenyl
- 6: 4-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)phenyl
- 7: 4-(2-(cyclobutyl)ethyl)phenyl
- 8: 4-(2-(2-methylphenyl)ethyl)phenyl
- 9: 4-(2-(cyclopropylmethyl)ethyl)phenyl
- 10: 4-(2-(2-fluorophenyl)ethyl)phenyl
- 11: 4-(2-(2-fluorophenyl)ethyl)phenyl
- 12: 4-(2-(2-fluorophenyl)ethyl)phenyl



In determinate forme di realizzazione, il composto è scelto dal gruppo costituito da:



5



Composizioni farmaceutiche

5 L'invenzione fornisce composizioni farmaceutiche, ciascuna comprendente uno o più composti dell'invenzione e un supporto farmaceuticamente accettabile. In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un composto dell'invenzione e un supporto farmaceuticamente accettabile. In determinate forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende una pluralità di composti dell'invenzione e un supporto farmaceuticamente accettabile.

In determinate forme di realizzazione, una composizione farmaceutica dell'invenzione comprende inoltre almeno un agente farmaceuticamente attivo aggiuntivo diverso da un composto dell'invenzione. L'almeno un agente farmaceuticamente attivo aggiuntivo può essere un agente utile nel trattamento di una malattia o condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica. Ad esempio, l'almeno un agente farmaceuticamente attivo aggiuntivo può essere un agente anticoagulante, un agente antiplastrinico o un agente trombolitico.

Gli agenti anticoagulanti prevengono la coagulazione dei componenti del sangue e

quindi prevengono la formazione di coaguli, ad esempio nella fibrillazione atriale. Gli anticoagulanti includono, tuttavia senza limitazione, eparina, warfarin, cumadina, dicumarolo, fenprocumone, acenocumarolo, etilbiscumacetato, irudina, bivalarutina, inibitori diretti della trombina e derivati dell'indandione.

5 Gli agenti antiplastrinici inibiscono l'aggregazione piastrinica e sono spesso usati per prevenire l'ictus tromboembolico in pazienti che hanno subito un attacco ischemico transitorio, ictus o fibrillazione atriale. Gli agenti antiplastrinici includono, ma non sono limitati a, aspirina, derivati della tienopiridina come ticlopidina e clopidogrel, dipiridamolo e solfinpirazone, nonché RGD mimetici.

10 Gli agenti trombolitici lisano i coaguli che causano fenomeni tromboembolici come ictus, infarto miocardico e tromboembolia polmonare. Gli agenti trombolitici includono, ma non sono limitati a, plasminogeno, α 2-antiplasmina, streptochinasi, antistreplasi, TNK, attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) e urochinasi. L'attivatore del plasminogeno tissutale include tPA nativo e tPA ricombinante, nonché forme modificate di tPA che mantengono le attività
15 enzimatiche o fibrinolitiche del tPA nativo.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere preparate combinando uno o più composti dell'invenzione con un supporto farmaceuticamente accettabile e, opzionalmente, uno o più agenti farmaceuticamente attivi aggiuntivi.

In determinate forme di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione
20 farmaceutica che è formulata per il trattamento profilattico o terapeutico di malattie o condizioni caratterizzate da attività indesiderata della callicreina plasmatica.

Metodi d'uso

La presente invenzione fornisce composti che inibiscono la formazione di trombina attraverso la via intrinseca e quindi riducono il rischio di nuova formazione di trombi patogeni
25 (occlusione o riuclusione dei vasi) e migliorano anche la riperfusione indotta da fibrinolitici

quando somministrati come terapia aggiuntiva con un regime fibrinolitico. Malattie e condizioni che possono essere trattate utilizzando i composti della presente invenzione includono, tuttavia senza limitazione, ictus, infiammazione, danno da riperfusione, infarto miocardico acuto, trombosi venosa profonda, condizione da trattamento post fibrinolitico, angina, edema, angioedema, angioedema ereditario, sepsi, artrite, emorragia, perdita di sangue durante bypass cardiopolmonare, malattia infiammatoria intestinale, diabete mellito, retinopatia, retinopatia diabetica, edema maculare diabetico, degenerazione maculare diabetica, edema maculare correlato all'età, degenerazione maculare correlata all'età, retinopatia proliferativa, neuropatia, ipertensione, edema cerebrale, aumento dell'escrezione di albumina, macroalbuminuria e nefropatia.

Ad esempio, in pazienti affetti da condizioni di angioedema, il piccolo polipeptide inibitore della PK DX-88 (ecallantide) allevia l'edema nei pazienti affetti da angioedema ereditario (HAE). Williams, A. et al. (2003) Transfus. Apher. Sci. 29:255-8; Schneider, L. et al. (2007) J Allergy Clin Immunol. 120:416-22; e Levy, J. H. et al. (2006) Expert Opin. Invest. Drugs 15:1077-90. Anche un antagonista del recettore B2 della bradichinina, Icatibant, è efficace nel trattamento dell'HAE. Bork, K. et al. (2007) J. Allergy Clin. Immunol. 119:1497-1503. Poiché la callicreina plasmatica genera bradichinina, si prevede che l'inibizione della callicreina plasmatica inibisca la produzione di bradichinina.

Ad esempio, nella coagulazione risultante dal trattamento fibrinolitico (ad esempio, trattamento con attivatore tissutale del plasminogeno o streptochinasi), si riscontrano livelli più elevati di callicreina plasmatica nei pazienti che subiscono fibrinolisi. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) J. Cardiovasc. Pharmacol. 31:764-72. È stato dimostrato che l'attivazione della via intrinseca mediata dalla plasmina avviene nel plasma e nel sangue ed è notevolmente attenuata nel plasma da individui con carenza di uno qualsiasi dei componenti della via intrinseca. Ewald, G. A. et al. (1995) Circulation 91:28-36.

Gli individui che hanno avuto un IM acuto hanno mostrato livelli elevati di callicreina plasmatica attivata e trombina. Hoffmeister, H. M., et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33.

DX-88 ha ridotto l'edema cerebrale, il volume dell'infarto e i deficit neurologici in un modello animale di ictus ischemico. Storini, C. et al. (2006) *J. Pharm. Exp. Ther.* 318:849-854.

- 5 L'inibitore CI ha ridotto le dimensioni dell'infarto in un modello murino di occlusione della arteria cerebrale media (MCAO). De Simoni, M. G. et al. (2004) *Am. J. Pathol.* 164:1857-1863; e Akita, N. et al. (2003) *Neurosurgery* 52:395-400). È stato scoperto che gli antagonisti del recettore B2 riducono il volume dell'infarto, il gonfiore del cervello e l'accumulo di neutrofili ed erano neuroprotettivi in un modello animale di MCAO. Zausinger, S. et al. (2003) *Acta*
10 *Neurochir. Suppl.* 86:205-7; Lumenta, D. B. et al. (2006) *Brain Res.* 1069:227-34; Ding-Zhou, L. et al. (2003) *Br. J Pharmacol.* 139:1539-47.

- Per quanto riguarda la perdita di sangue durante il bypass cardiopolmonare (CPB), è stato riscontrato che il sistema callicreina-chinina (vale a dire da contatto) viene attivato durante il CABG. Wachtfogel, Y. T. (1989) *Blood* 73:468. L'attivazione del sistema da contatto durante
15 il CPB determina un aumento fino a 20 volte della bradichinina plasmatica. Cugno, M. et al. (2006) *Chest* 120:1776-82; e Campbell, D. J. et al. (2001) *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 281:1059-70.

- È stato anche riscontrato che gli inibitori della callicreina plasmatica P8720 e PKSI-527 riducono il gonfiore articolare in modelli di artrite di ratto. De La Cadena, R. A. et al. (1995)
20 *FASEB J* 9:446-52; Fujimori, Y. (1993) *Agents Action* 39:42-8. È stato anche scoperto che l'infiammazione nei modelli animali di artrite era accompagnata dall'attivazione del sistema da contatto. Blais, C. Jr. et al. (1997) *Arthritis Rheum.* 40:1327-33.

- Inoltre, è stato scoperto che l'inibitore della callicreina plasmatica P8720 riduce l'infiammazione in un modello di malattia infiammatoria intestinale (IBD) acuta e cronica di
25 ratto. Stadnicki, A. et al. (1998) *FASEB J.* 12:325-33; Stadnicki, A. et al. (1996) *Dig. Dis. Sci.*

41:912-20; e De La Cadena, R. A., et al. (1995) FASEB J. 9:446-52. Il sistema da contatto si attiva durante l'infiammazione intestinale acuta e cronica. Sartor, R. B. et al. (1996) Gastroenterology 110:1467-81. È stato scoperto che l'antagonista del recettore B2, un anticorpo per il chininogeno ad alto peso molecolare, o la riduzione dei livelli di chininogeno, riduceva la clinico
5 patologia nei modelli animali di IBD. *Ibid.*; Arai, Y. et al. (1999) Dig. Dis. Sci. 44:845-51; e Keith, J. C. et al. (2005) Arthritis Res. Therapy 7:R769-76.

È stato scoperto che HD-Pro-Phe-Arg-clorometilchetone (CMK), un inibitore di PK e FXII e un inibitore fisiologico (inibitore Cl), riduce la permeabilità vascolare in più organi e riduce le lesioni nella sepsi indotta da lipopolisaccaridi (LPS) o batteri negli animali. Liu, D. et al. (2005) Blood 105:2350-5; Persson, K. et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1415-24. È stato osservato un miglioramento clinico in pazienti affetti da sepsi trattati con inibitore Cl. Zeerleder, S. et al. (2003) Clin. Diagnost. Lab. Immunol. 10:529-35; Caliezi, C., et al. (2002) Crit. Care Med. 30:1722-8; e Marx, G. et al. (1999) Intensive Care Med. 25:1017-20. Viene rilevato che i casi fatali di setticemia hanno un grado più elevato di attivazione da contatto. Martinez-Brotons, F. et al. (1987) Thromb. Haemost. 58:709-713; e Kalter, E. S. et al. (1985) J. Infect. Dis. 151:1019-27.

È stato anche scoperto che i livelli di prePK sono più alti nei diabetici, specialmente quelli con retinopatia proliferativa, e sono correlati ai livelli di fruttosamina. Gao, B.-B., et al. (2007) Nature Med. 13:181-8; e Kedzierska, K. et al. (2005) Archives Med. Res. 36:539-43. La PrePK è risultata anche più alta nei soggetti con una neuropatia sensomotoria. Christie, M. et al. (1984) Thromb. Haemostas. (Stuttgart) 52:221-3. I livelli di PrePK sono elevati nei diabetici e sono associati a un aumento della pressione sanguigna. I livelli di PrePK sono correlati in modo indipendente con il tasso di escrezione dell'albumina e sono elevati nei diabetici con macroalbuminuria, suggerendo che prePK può essere un marcatore della nefropatia progressiva. Jaffa, A. A. et al. (2003) Diabetes 52:1215-21. È stato riscontrato che gli antagonisti del
25

recettore B1 riducono la dispersione plasmatica nei ratti trattati con streptozotocina. Lawson, S. R. et al. (2005) Eur. J. Pharmacol. 514:69-78. Gli antagonisti del recettore B1 possono anche impedire ai topi trattati con streptozotocina di sviluppare iperglicemia e disfunzione renale. Zuccollo, A. et al. (1996) Can. J. Physiol. Pharmacol. 74:586-9.

5 In determinati aspetti, l'invenzione fornisce un composto dell'invenzione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso come medicinale.

In determinati aspetti, l'invenzione fornisce metodi per trattare o prevenire una malattia o condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica. Il metodo include la fase di somministrazione a un soggetto che ne abbia necessità di una quantità
10 terapeutamente efficace di un composto dell'invenzione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, trattando o prevenendo così la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica. Riducendo l'attività della callicreina plasmatica nel soggetto, viene trattata la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica.

15 In alternativa, in determinati aspetti, l'invenzione fornisce un composto dell'invenzione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per il trattamento di una malattia o condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica.

In alternativa, in determinati aspetti, l'invenzione fornisce l'uso di un composto dell'invenzione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la produzione di un medicinale
20 per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica.

Come qui usata, una "malattia o condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica" si riferisce a qualsiasi malattia o condizione in cui è desiderabile ridurre l'attività della callicreina plasmatica. Ad esempio, può essere desiderabile ridurre
25 l'attività della callicreina plasmatica nel contesto di uno stato di ipercoagulabilità. Come altro

esempio, può essere desiderabile ridurre l'attività della callicreina plasmatica nel contesto dell'ischemia tissutale che è associata alla presenza o alla formazione di trombi.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è scelta dal gruppo costituito da ictus, infiammazione, danno da riperfusione, infarto miocardico acuto, trombosi venosa profonda, condizione di trattamento post fibrinolitico, angina, edema, angioedema, angioedema ereditario, sepsi, artrite, emorragia, perdita di sangue durante bypass cardiopolmonare, malattia infiammatoria intestinale, diabete mellito, retinopatia, retinopatia diabetica, edema maculare diabetico, degenerazione maculare diabetica, edema maculare correlato all'età, degenerazione maculare correlata all'età, retinopatia proliferativa, neuropatia, ipertensione, edema cerebrale, aumento dell'escrezione di albumina, macroalbuminuria e nefropatia.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è l'angioedema.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è l'angioedema ereditario (HAE).

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è l'ictus.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è un danno da riperfusione.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è l'infarto miocardico acuto.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è l'emorragia.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è la perdita di sangue durante il bypass

cardiopulmonare.

In determinate forme di realizzazione, la malattia o la condizione caratterizzata da un'attività indesiderata della callicreina plasmatica è scelta dal gruppo costituito da retinopatia, retinopatia diabetica, edema maculare diabetico, degenerazione maculare diabetica, edema maculare correlato all'età, degenerazione maculare correlata all'età e retinopatia proliferativa.

Formulazioni, vie di somministrazione e dosaggio

I composti dell'invenzione possono essere formulati come composizioni farmaceutiche e somministrato a un mammifero ospite, come un paziente umano in una varietà di forme adatte alla via di somministrazione scelta, ad esempio per via orale o parenterale, mediante le vie endovenosa, intraperitoneale, intramuscolare, topica o sottocutanea. Ulteriori vie di somministrazione sono altresì contemplate dall'invenzione.

Pertanto, i presenti composti possono essere somministrati per via sistemica, ad esempio, per via orale, in combinazione con un veicolo farmaceuticamente accettabile come un diluente inerte o un supporto commestibile assimilabile. Essi possono essere racchiusi in capsule di gelatina dal guscio duro o molle, possono essere pressati in compresse o possono essere incorporati direttamente con il cibo del regime alimentare del paziente. Per la somministrazione terapeutica orale, il composto attivo può essere combinato con uno o più eccipienti e utilizzato sotto forma di compresse ingeribili, compresse buccali, pastiglie, capsule, elisir, sospensioni, sciroppi, ostie e simili. Tali composizioni e preparati devono contenere almeno lo 0,1% di composto attivo. La percentuale delle composizioni e preparazioni naturalmente può essere variata e può opportunamente essere compresa tra circa il 2% e circa il 60% del peso di una data forma di dosaggio unitario. La quantità di composto attivo in tali composizioni terapeuticamente utili è tale da ottenere un livello di dosaggio efficace.

Le compresse, pastiglie, pillole, capsule e simili possono anche contenere i seguenti diluenti e supporti: leganti quali gomma adragante, acacia, amido di granoturco o gelatina;

eccipienti come fosfato bicalcio; un agente disgregante come amido di granoturco, amido di patata, acido alginico e simili; un lubrificante come magnesio stearato; e un agente edulcorante come saccarosio, fruttosio, lattosio o aspartame o può essere addizionato un agente aromatizzante come menta piperita, olio di gualtheria o aromatizzante alla ciliegia. Quando la
5 forma di dosaggio unitario è una capsula, essa può contenere, oltre ai materiali del suddetto tipo, un veicolo liquido come un olio vegetale o un polietilenglicole. Vari altri materiali possono essere presenti come rivestimenti o per modificare altrimenti la forma fisica della forma di dosaggio unitario solida. Ad esempio, compresse, pillole o capsule possono essere rivestite con gelatina, cera, gomma lacca o zucchero e simili. Uno sciroppo o elisir può contenere il
10 composto attivo, saccarosio o fruttosio come agente edulcorante, metil e propilparabeni come conservanti, un colorante e un aroma come l'aroma di ciliegia o arancia. Naturalmente, qualsiasi materiale utilizzato nella preparazione di qualsiasi forma di dosaggio unitario deve essere farmaceuticamente accettabile e sostanzialmente atossico nelle quantità impiegate. Inoltre, il composto attivo può essere incorporato in preparati e dispositivi per il rilascio prolungato.

15 Il composto attivo può anche essere somministrato per via endovenosa o intraperitoneale mediante infusione o iniezione. Le soluzioni del composto attivo o suoi sali possono essere preparate in acqua o soluzione acquosa fisiologicamente accettabile, opzionalmente miscelate con un tensioattivo atossico. Possono anche essere preparate dispersioni in glicerolo, polietilenglicoli liquidi, triacetina e loro miscele e in oli. In condizioni
20 normali di stoccaggio e di utilizzo, questi preparati contengono un conservante per prevenire la crescita di microrganismi.

Le forme di dosaggio farmaceutiche adatte all'iniezione o infusione possono includere soluzioni o dispersioni acquose sterili o polveri sterili comprendenti il principio attivo che sono idonee per la preparazione estemporanea di soluzioni o dispersioni iniettabili o infusibili sterili,
25 opzionalmente incapsulate in liposomi. In ogni caso, la forma di dosaggio definitiva deve essere

sterile, fluida e stabile nelle condizioni di fabbricazione e stoccaggio. Il supporto o veicolo liquido può essere un solvente o un mezzo di dispersione liquida comprendente, ad esempio, acqua, etanolo, un poliolo (ad esempio glicerolo, propilenglicole, polietilenglicoli liquidi e simili), oli vegetali, glicerilesteri atossici e loro miscele adatte. La fluidità adatta può essere
5 mantenuta, ad esempio, mediante la formazione di liposomi, il mantenimento della granulometria necessaria in caso di dispersioni o mediante l'uso di tensioattivi. La prevenzione dell'azione di microorganismi può essere ottenuta mediante vari agenti antibatterici e antimicotici, ad esempio parabeni, clorobutanolo, fenolo, acido sorbico, thimerosal e simili. In molti casi, sarà preferibile includere agenti isotonici, ad esempio, zuccheri, tamponi o cloruro di
10 sodio. L'assorbimento prolungato delle composizioni iniettabili può essere determinato dall'uso nelle composizioni di agenti che ritardano l'assorbimento, ad esempio alluminio monostearato e gelatina.

Le soluzioni iniettabili sterili vengono preparate mediante l'incorporazione del composto attivo nella quantità necessaria nel solvente appropriato con vari altri ingredienti
15 enumerati sopra, secondo necessità, seguita da sterilizzazione per filtrazione. Nel caso di polveri sterili per la preparazione di soluzioni iniettabili sterili, metodi di preparazione possono includere tecniche di essiccazione sottovuoto e crioessiccazione, che producono una polvere del principio attivo più qualsiasi ingrediente aggiuntivo desiderato presente nelle soluzioni precedentemente sottoposte a filtraggio sterile.

20 Per la somministrazione topica, i presenti composti possono essere applicati in forma pura, vale a dire quando sono liquidi. Tuttavia, sarà generalmente desiderabile somministrarli sulla pelle come composizioni o formulazioni, in combinazione con un supporto dermatologicamente accettabile, che può essere un solido o un liquido.

Supporti solidi utili includono solidi divisi finemente quali talco, argilla, cellulosa
25 microcristallina, silice, allumina e simili. Supporti liquidi utili includono acqua, alcol o glicoli o

miscele di acqua-alcol/glicole, in cui i presenti composti possono essere disciolti o dispersi a livelli efficaci, opzionalmente con l'aiuto di tensioattivi atossici. Adjuvanti quali fragranze e agenti antimicrobici aggiuntivi possono essere addizionati per ottimizzare le proprietà per un dato uso. Le composizioni liquide risultanti possono essere applicate da tamponi assorbenti, utilizzate per impregnare bende e altre fasce o spruzzate sull'area colpita utilizzando spruzzatori del tipo a pompa o aerosol.

Gli addensanti come polimeri sintetici, acidi grassi, sali ed esteri di acidi grassi, alcol grassi, cellulose modificate o materiali minerali modificati possono anch'essi essere impiegati con supporti liquidi per formare paste spalmabili, gel, unguenti, saponi e simili per l'applicazione direttamente sulla pelle dell'utilizzatore.

Esempi di composizioni dermatologiche utili che possono essere utilizzate per rilasciare i composti dell'invenzione sulla pelle sono noti nella tecnica; ad esempio, si vedano Jacquet et al. (brevetto U.S. n. 4,608,392; incorporato in questa sede come riferimento), Geria (brevetto U.S. n. 4,992,478, incorporato in questa sede come riferimento). (brevetto U.S. n. 4,559,157; incorporato in questa sede come riferimento), e Wortzman (brevetto U.S. n. 4,820,508; incorporato in questa sede come riferimento).

Dosaggi utili dei composti dell'invenzione possono essere determinati, almeno inizialmente, confrontando la loro attività *in vitro* e attività *in vivo* in modelli animali. I metodi per l'estrapolazione di dosaggi effettivi in topi e altri animali fino agli esseri umani, sono noti nella tecnica; ad esempio, si veda il brevetto U.S. n. 4,938,949(incorporato in questa sede come riferimento).

La quantità del composto, o un suo sale attivo, necessaria per l'uso nel trattamento può variare non soltanto con lo specifico composto o sale selezionato, ma anche con la via di somministrazione, la natura dell'affezione trattata e l'età e la condizione del paziente e sarà in ultima analisi a discrezione del medico o clinico curante.

In generale, tuttavia, una dose adatta sarà nell'intervallo da circa 0,5 a circa 100 mg/kg di peso corporeo del ricevente al giorno, ad esempio, da circa 3 a circa 90 mg/kg di peso corporeo al giorno, da circa 6 a circa 75 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno, da circa 10 a circa 60 mg/kg di peso corporeo al giorno, o da circa 15 a circa 50 mg/kg di peso corporeo al giorno.

I composti dell'invenzione possono essere opportunamente formulati in forma di dosaggio unitario; ad esempio, contenente da 5 a 1000 mg, da 10 a 750 mg, o da 50 a 500 mg di ingrediente attivo per forma di dosaggio unitario. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente un composto dell'invenzione formulato in una tale forma di dosaggio unitario. La dose desiderata può essere presentata opportunamente in una singola dose o come dosi divise da somministrare a intervalli appropriati, ad esempio in due, tre, quattro o più sottodosi al giorno. La sottodose stessa può essere ulteriormente suddivisa, ad esempio, in un numero di somministrazioni distanziate in modo discreto.

I composti dell'invenzione possono anche essere somministrati in combinazione con altri agenti terapeutici, ad esempio, altri agenti che sono utili per trattare o prevenire ischemia, perdita di sangue o danno da ri-perfusione.

Altri sistemi di rilascio possono includere sistemi di rilascio a rilascio temporizzato, a rilascio ritardato o a rilascio prolungato come sono ben noti nella tecnica. Tali sistemi possono evitare somministrazioni ripetute del composto attivo, aumentando la comodità per il soggetto e il medico. Molti tipi di sistemi di rilascio sono disponibili e noti agli esperti della tecnica. Può essere desiderabile l'uso di un impianto a rilascio prolungato a lungo termine. Il rilascio a lungo termine, come qui utilizzato, indica che il sistema di rilascio o l'impianto è costruito e predisposto per erogare livelli terapeutici dell'ingrediente attivo per almeno 30 giorni, e preferibilmente 60 giorni.

In determinate forme di realizzazione, un composto dell'invenzione è formulato per la

somministrazione intraoculare, ad esempio iniezione diretta o inserimento all'interno di o in associazione a un dispositivo medico intraoculare.

I composti dell'invenzione possono essere formulati per il deposito in un dispositivo medico, che può includere uno qualsiasi di una varietà di innesti convenzionali, stent, inclusi
5 stent-innesti, cateteri, palloncini, cestini o altro dispositivo che può essere dispiegato o impiantato in modo permanente all'interno di un lume corporeo. Come esempio particolare, sarebbe desiderabile disporre di dispositivi e metodi che possono rilasciare composti dell'invenzione nella regione di un corpo che è stato trattato mediante tecnica interventistica.

In una forma di realizzazione esemplificativa, un composto dell'invenzione può essere
10 depositato all'interno di un dispositivo medico, come uno stent, e rilasciato nel sito di trattamento per il trattamento di una porzione del corpo.

Gli stent sono stati usati come veicoli per il rilascio di agenti terapeutici (vale a dire farmaci). Gli stent intravascolari sono generalmente impiantati in modo permanente nei vasi coronarici o periferici. I modelli di stent includono quelli del brevetto U.S. n. 4,733,655
15 (Palmaz), brevetto U.S. n. 4,800,882 (Gianturco), o brevetto U.S. n. 4,886,062 (Wiktor). Tali modelli includono stent in metallo e polimerici, nonché stent autoespandibili ed espandibili con palloncino. Gli stent possono anche essere utilizzati per rilasciare un farmaco nel sito di contatto con il sistema vascolare, come descritto nel brevetto U.S. n. 5,102,417 (Palmaz), brevetto U.S. n. 5,419,760 (Narciso, Jr.), brevetto U.S. n. 5,429,634 (Narciso, Jr.), e nelle domande di brevetto
20 internazionale nn. WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) e WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), ad esempio.

Il termine "depositato" indica che il composto viene rivestito, adsorbito, posizionato o altrimenti incorporato nel dispositivo mediante metodi noti nella tecnica. Ad esempio, il composto può essere incorporato e rilasciato dall'interno ("tipo a matrice") o circondato da e
25 rilasciato attraverso ("tipo a serbatoio") materiali polimerici che rivestono o si estendono sul

dispositivo medico. In quest'ultimo esempio, il composto può essere intrappolato all'interno dei materiali polimerici o accoppiato ai materiali polimerici utilizzando una o più tecniche per generare tali materiali note nella tecnica. In altre formulazioni, il composto può essere legato alla superficie del dispositivo medico senza la necessità di un rivestimento, ad esempio
5 mediante legami staccabili, e rilascio nel tempo o può essere rimosso mediante processi meccanici o chimici attivi. In altre formulazioni, il composto può essere in una forma permanentemente immobilizzata che presenta il composto nel sito di impianto.

In determinate forme di realizzazione, il composto può essere incorporato con composizioni polimeriche durante la formazione di rivestimenti biocompatibili per dispositivi
10 medici, come gli stent. I rivestimenti prodotti da questi componenti sono tipicamente omogenei e sono utili per rivestire una serie di dispositivi progettati per l'impianto.

Il polimero può essere un polimero biostabile o bioassorbibile a seconda della velocità di rilascio desiderata o del grado desiderato di stabilità del polimero, ma spesso per questa forma di realizzazione è preferito un polimero bioassorbibile poiché, a differenza di un polimero
15 biostabile, non sarà presente molto tempo dopo l'impianto per causare alcuna risposta locale avversa e cronica. I polimeri bioassorbibili che potrebbero essere utilizzati includono, tuttavia senza limitazione, acido poli(L-lattico), policaprolattone, poliglicolide (PGA), poli(lattide-co-glicolide) (PLLA/PGA), poli(idrossibutirrato), poli(idrossibutirrato-co-valerato), polidiossانونe, poliortoestere, polianidride, acido poli(glicolico), acido poli(D-lattico), acido
20 poli(L-lattico), acido poli(D,L-lattico), poli(D,L-lattide) (PLA), poli(L-lattide) (PLLA), acido poli(glicolico-co-trimetilene carbonato) (PGA/PTMC), ossido di polietilene (PEO), polidiossانونe (PDS), polifosfoestere, polifosfoestere uretano, poli(amminoacidi), cianoacrilati, poli(trimetilene carbonato), poli(imminocarbonato), copoli(eter-esteri) (ad esempio, PEO/PLA), ossalati di polialchilene, polifosfazeni e biomolecole come fibrina, fibrinogeno, cellulosa,
25 amido, collagene e acido ialuronico, poliepsilon caprolattone, acido poliidrossibutirrico,

poliortoesteri, poliacetali, polidiidropirani, policianoacrilati, copolimeri a blocchi reticolati o anfipatici di idrogel, e altri polimeri bioassorbibili adatti noti nella tecnica. Inoltre, potrebbero essere utilizzati polimeri biostabili con una risposta tissutale cronica relativamente bassa come poliuretani, siliconi e poliesteri e potrebbero essere utilizzati anche altri polimeri se possono essere disciolti e polimerizzati o polimerizzati sul dispositivo medico come poliolefine, poliiisobutilene ed copolimeri di etilene-alfaolefine; polimeri e copolimeri acrilici, polimeri e copolimeri di vinilalogenuro, come polivinilcloruro; polivinilpirrolidone; polivinileteri, come polivinilmetiletere; alogenuri di polivinilidene, come fluoruro di polivinilidene e cloruro di polivinilidene; poliacrilonitrile, polivinilchetoni; polivinilaromatici, come polistirene, esteri polivinilici, come polivinilacetato; copolimeri di monomeri vinilici tra loro e olefine, come copolimeri di etilene-metilmetacrilato, copolimeri di acrilonitrile-stirene, resine ABS e copolimeri di etilene-vinilacetato; copolimero di pirano; poliidrossi-propil-metacrilammide-fenolo; poliidrossietil-aspartammide-fenolo; polietilenossido-polilisina sostituito con residui palmitoilici; poliammidi, come Nylon 66 e policaprolattame; resine alchidiche, policarbonati; polioossimetileni; poliimmidi; polieteri; resine epossidiche, poliuretani; rayon; rayon-triacetato; cellulosa, acetato di cellulosa, butirrato di cellulosa; butirrato di acetato di cellulosa; cellophane; nitrato di cellulosa; propionato di cellulosa; eteri di cellulosa; e carbossimetilcellulosa.

I polimeri e le matrici polimeriche semipermeabili possono essere formati in articoli sagomati, come valvole, stent, tubi, protesi e simili.

In determinate forme di realizzazione dell'invenzione, il composto dell'invenzione è accoppiato a un polimero o matrice polimerica semipermeabile che è formata come uno stent o dispositivo di stent-innesto.

Tipicamente, i polimeri vengono applicati alla superficie di un dispositivo impiantabile mediante rivestimento a centrifugazione, immersione o spruzzatura. A tale scopo possono essere utilizzati anche metodi aggiuntivi noti nella tecnica. I metodi di spruzzatura includono metodi

tradizionali e tecniche di microdeposizione con un tipo di erogatore a getto d'inchiostro. Inoltre, un polimero può essere depositato su un dispositivo impiantabile utilizzando il photopatterning per posizionare il polimero solo su porzioni specifiche del dispositivo. Questo rivestimento del dispositivo fornisce uno strato uniforme attorno al dispositivo che consente una migliore
5 diffusione di vari analiti attraverso il rivestimento del dispositivo.

In determinate forme di realizzazione dell'invenzione, il composto è formulato per il rilascio dal rivestimento polimerico nell'ambiente in cui è posizionato il dispositivo medico. Preferibilmente, il composto viene rilasciato in modo controllato per un periodo di tempo prolungato (ad esempio mesi) utilizzando almeno una delle diverse tecniche ben note che
10 coinvolgono supporti o strati polimerici per controllare l'eluizione. Alcune di queste tecniche sono descritte nella domanda di brevetto U.S. 2004/0243225A1, la cui intera descrizione è incorporata nel presente contesto nella sua interezza.

Inoltre, come descritto, ad esempio, nel brevetto U.S. n. 6,770,729, che è incorporato nel presente contesto nella sua interezza, i reagenti e le condizioni di reazione delle
15 composizioni polimeriche possono essere manipolati in modo che possa essere controllato il rilascio del composto dal rivestimento polimerico. Ad esempio, il coefficiente di diffusione di uno o più rivestimenti polimerici può essere modulato per controllare il rilascio del composto dal rivestimento polimerico. In una variazione su questo tema, il coefficiente di diffusione di uno o più rivestimenti polimerici può essere controllato per modulare la capacità di un analita
20 che è presente nell'ambiente in cui è collocato il dispositivo medico (ad esempio, un analita che facilita la degradazione o l'idrolisi di una parte del polimero) per accedere a uno o più componenti all'interno della composizione polimerica (e ad esempio, modulare in tal modo il rilascio del composto dal rivestimento polimerico). Ancora un'altra forma di realizzazione dell'invenzione include un dispositivo avente una pluralità di rivestimenti polimerici, ciascuno
25 avente una pluralità di coefficienti di diffusione. In tali forme di realizzazione dell'invenzione, il

rilascio del composto dal rivestimento polimerico può essere modulato dalla pluralità di rivestimenti polimerici.

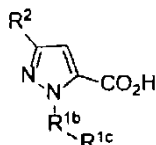
In ancora un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, il rilascio del composto dal rivestimento polimerico è controllato modulando una o più delle proprietà della composizione polimerica, come la presenza di uno o più composti endogeni o esogeni, o in alternativa, il pH della composizione polimerica. Ad esempio, determinate composizioni polimeriche possono essere progettate per rilasciare un composto in risposta a una diminuzione del pH della composizione polimerica.

Kit

L'invenzione fornisce anche un kit, comprendente un composto dell'invenzione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile: almeno un altro agente terapeutico, materiale di confezionamento e istruzioni per somministrare il composto dell'invenzione o il suo sale farmaceuticamente accettabile e l'altro agente o agenti terapeutici a un mammifero per trattare o prevenire ischemia, perdita di sangue o danno da riperfusione nel mammifero. In una forma di realizzazione, il mammifero è un essere umano.

ESEMPI

La presente invenzione viene ulteriormente illustrata dai seguenti Esempi che non devono essere intesi come ulteriormente limitativi. Solo quegli esempi con un anello di fenile sostituito in posizione meta da R^{1c} sono secondo l'invenzione. Gli altri esempi sono esempi di riferimento.



L'acido pirazolocarbossilico opportunamente sostituito può essere preparato con vari metodi come riportato nei riferimenti seguenti

1. Substituted pyrazolyl-based carboxamide and urea derivatives bearing a phenyl

moiety substituted with an SO₂-containing group as vanilloid receptor ligands; Frank, Robert et al; domanda internazionale PCT 2013/068464, 16 maggio 2013 (incorporata come riferimento)

2. Design, synthesis and biological activity of E-β-farnesene analogues containing pyrazole-carboxamide; Sun, Yufeng et al; Youji Huaxue, 31(9), 1425-1432; 2011

3. Preparation of heterocyclic urea derivatives as kinase inhibitors useful for the treatment of myeloproliferative diseases and other proliferative diseases; Flynn, Daniel L. et al; domanda internazionale PCT 2013/036232 (incorporata come riferimento).

4. Substituted phenylureas and phenylamides as vanilloid receptor ligands and their preparation; di Frank, Robert et al; pubblicazione di domanda di brevetto U.S. 2012/0258946 (incorporata come riferimento)

5. Substituted cyclic carboxamide and urea derivatives as ligands of the vanilloid receptor; Frank, Robert et al; domanda internazionale PCT 2012/022487 (incorporata come riferimento)

6. Preparation of heterocyclic urea derivatives as kinase inhibitors useful for the treatment of hyperproliferative and other diseases; Flynn, Daniel L. e Kaufman, Michael D; pubblicazione di domanda di brevetto U.S. 2012/0225057 (incorporata come riferimento).

7. Preparation of pyrazolylpyrimidine derivatives for use as protein kinase modulators; Casuscelli, Francesco et al; domanda internazionale PCT 2012/139930 (incorporata come riferimento)

8. Preparation of substituted heteroaromatic carboxamide and urea compounds as vanilloid receptor ligands; Frank, Robert et al; pubblicazione di domanda di brevetto U.S. 2012/0115903 (incorporata come riferimento)

9. Preparation of pyrazole derivatives as modulators of calcium release-activated calcium channel for treatment of non-small cell lung cancer; Muthuppalaniappan,

Meyyappan et al; domanda di brevetto indiano, 2009CH02439

10. 3-methoxy pyridine amides with good insecticidal activity and their preparation;

Li, Bin et al; Faming Zhuanli Shenqing, 102285963

11. Preparation of amidinoaniline derivatives with inhibitory activity to activated

5 blood coagulation factor X; Matsumoto, Kayo et al; domanda internazionale PCT
2011/118818 (incorporata come riferimento)

12. Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-fluoro-4-(1-
methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yloxy)phenyl]urea and related
compounds as antitumor agents; Springer. Caroline et al; domanda internazionale PCT

10 2011/092469 (incorporata come riferimento)

13. 3-(1-aminoalkyl)pyrazole- and 4,5-dihydropyrazole-5-carboxylic acids as
peptide bond replacements; Jones, Raymond C. F. et al; Synlett, (2), 211-214; 2011

14. New Analogues of (E)- β -Farnesene with Insecticidal Activity and Binding
Affinity to Aphid Odorant-Binding Proteins; Sun, Yufeng et al; Journal of Agricultural and

15 Food Chemistry, 59(6), 2456-2461; 2011

15. 1,2-Diamines as inhibitors of co-activator associated arginine methyltransferase
1 (CARM1); Therrien, Eric et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(23), 6725-
6732; 2009

16. Preparation of benzamide compounds as pesticides; Li, Bin et al; Faming
20 Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 101298451

17. Optimization of pyrazole inhibitors of coactivator associated arginine
methyltransferase 1 (CARM1); Huynh, Tram et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters, 19(11), 2924-2927; 2009

18. Pyrazole derivatives as LXR and FXR modulators and their preparation,
25 pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases; Boren, Brant Clayton et

al; domanda internazionale PCT 2008/073825 (incorporata come riferimento)

19. Preparation of N-(pyridylpyrimidinylaminophenyl) amides as protein kinase inhibitors; Chianelli, Donatella et al; domanda internazionale PCT 2008/058037 (incorporata come riferimento)

5 20. Preparation of heterocyclic ureas as kinase inhibitors useful for the treatment of proliferative and inflammatory diseases; Flynn, Daniel L. et al; domanda internazionale PCT 2008/034008 (incorporata come riferimento)

21. Heterocyclic derivatives as inhibitors of protein arginine methyltransferases and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases,
10 Wahhab, Amal et al; domanda internazionale PCT 2008/104077 (incorporata come riferimento)

22. Preparation of heterocyclic ureas as kinase inhibitors useful for the treatment of proliferative and inflammatory diseases; Flynn, Daniel L. et al; domanda internazionale PCT 2008/034008 (incorporata come riferimento)

15 23. Novel N-heterocyclic phosphonates and phosphinates as glucokinase activators for treatment of Type II diabetes; Ryono, Dennis E. et al; domanda internazionale PCT 2008/005964 (incorporata come riferimento)

24. Reductive isoxazole ring opening of the anticoagulant razaxaban is the major metabolic clearance pathway in rats and dogs; Zhang, Donglu et al; Drug Metabolism and
20 Disposition, 36(2), 303-315; 2008

25. Structure-activity relationship and pharmacokinetic profile of 5-ketopyrazole factor Xa inhibitors; Varnes, Jeffrey G. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 749-754; 2008

26. Preparation of (pyrazolecarbonylamino)benzamide derivatives as insecticides and fungicides; Li, Bin et al; domanda internazionale PCT 2008/134969 (incorporata come
25

riperimento)

27. Pyrazole inhibitors of coactivator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1); Purandare, Ashok V. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(15), 4438-4441; 2008

5 28. Potent Non-Nucleoside Inhibitors of the Measles Virus RNA-Dependent RNA Polymerase Complex; Sun, Aiming et al; Journal of Medicinal Chemistry, 51(13). 3731-3741, 2008

29. Design, structure-activity relationship, and pharmacokinetic profile of pyrazole-based indoline factor Xa inhibitors; Varnes, Jeffrey G. et al; Bioorganic & Medicinal
10 Chemistry Letters, 17(23), 6481-6488; 2007

30. Preparation of pyrazoles for the treatment of obesity and other CNS disorders; Bennani, Youseff L. et al; domanda internazionale PCT 2007/094962 (incorporata come
riperimento)

31. Preparation of ureidopyrazoles as kinase inhibitors, particularly as p38 kinase
15 inhibitors; Bastian, Jolie Anne et al; domanda internazionale PCT 2007/053394, 10 maggio 2007

32. Hydrazide compound and their preparation, formulation and pesticidal use; Ikegami, Hiroshi et al; domanda internazionale PCT 2007/043677 (incorporata come
riperimento)

20 33. Trimethylsilylpyrazoles as novel inhibitors of p38 MAP kinase: A new use of silicon bioisosteres in medicinal chemistry; Barnes, Matthew J. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17(2), 354-357; 2007

34. Preparation of anthranilamide derivative insecticides and acaricides; Lahm, George Philip et al; domanda internazionale PCT 2006/055922 (incorporata come
25 riperimento)

35. Preparation of amino acid derivatives as inhibitors of protein arginine methyl transferases; Purandare, Ashok Vinayak and Chen, Zhong; domanda internazionale PCT 2006/069155 (incorporata come riferimento)

36. Preparation of azole carboxamides as inhibitors of bacterial type III protein secretion systems; Li, Xiaobing et al; domanda internazionale PCT 2005/1 13522 (incorporata come riferimento)

37. Preparation of pyrazolylbenzamides and pyrazolopyridinylbenzamides as factor Xa inhibitors for the treatment of thromboembolic disorders; Lam, Patrick Y. et al; pubblicazione di domanda di brevetto U.S. 2006/0089496 (incorporata come riferimento)

38. Preparation of pyrazolylcarbonyl anthranilamides as insecticides; Lahm, George Philip and Selby, Thomas Paul; domanda internazionale PCT 2005/118552 (incorporata come riferimento)

39. Insecticidal anthranilic diamides: A new class of potent ryanodine receptor activators; Lahm, George P. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15(22), 4898-4906; 2005

40. Process for the preparation of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles via [3+2] cycloaddition; Shapiro, Rafael et al; pubblicazione di domanda di brevetto U.S. 2006/0069270 (incorporata come riferimento)

41. Preparation of amides of pyrazolamines and anilines as well as analogs as cytokine inhibitors for the treatment of inflammatory diseases; Boman, Erik et al; domanda internazionale PCT 2005/023761 (incorporata come riferimento)

42. Discovery of 1-(3'-Aminobenzisoxazol-5'-yl)-3-trifluoromethyl-N-[2-fluoro-4-[(2'-dimethyl)aminomethyl]imidazol-1-yl]phenyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide Hydrochloride (Razaxaban), a Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor; Quan, Mimi L. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 48(6), 1729-1744; 2005

43. Preparation of N-arylheteroaryls, in particular N-phenylpiperazinyl methanones, as inhibitors of tubulin polymerization and their compositions for treatment of cancer; Le-Brun, Alain et al; domanda internazionale PCT 2004/078732 (incorporata come riferimento)

44. Preparation of 1,2-azole derivatives with hypoglycemic and hypolipidemic activity; Maekawa, Tsuyoshi et al; domanda internazionale PCT 2003/099793 (incorporata come riferimento)

45. Discovery of 1-(2-Aminomethylphenyl)-3-trifluoromethyl-N-[3-fluoro-2'-(aminosulfonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide (DPC602), a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor; Pruitt, James R. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 46(25), 5298-5315; 2003

46. 1-(2-Naphthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylamides as potent factor Xa inhibitors. Parte 3: Design, synthesis and SAR of orally bioavailable benzamidine-P4 inhibitors; Jia, Zhaozhong J. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(5), 1229-1234; 2004

47. Preparation of novel N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamides as factor Xa inhibitors; Quan, Mimi L; domanda internazionale PCT 2003/047517 (incorporata come riferimento)

48. Preparation of imidazolylphenylpyrazolopyridinones as factor Xa inhibitors; Quan, Mimi L. and Wexler, Ruth R; domanda internazionale PCT 2003/047520 (incorporata come riferimento)

49. Preparation of novel substituted 1H-dihydropyrazoles; Annis, Gary David et al; domanda internazionale PCT 2003/016282 (incorporata come riferimento)

50. Pesticidal compositions for coating plant propagation material containing anthranilamides; Berger, Richard Alan and Flexner, John Lindsey; domanda internazionale PCT 2003/024222 (incorporata come riferimento)

51. Method for controlling particular insect pests by applying anthranilamide

compounds; Lahm, George Philip et al; domanda internazionale PCT 2003/015518
(incorporata come riferimento)

52. Design, synthesis and biological activity of novel non-amidine factor Xa
inhibitors. Parte 1: P1 structure-activity relationships of the substituted 1-(2-Naphthyl)-1H-
5 pyrazole-5-carboxylamides; Jia, Zhaozhong J. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters, 12(12), 1651-1655; 2002

53. Efficient process for the preparation of a factor Xa inhibitor; Sunkara, Hari
Babu and Yang, Yali; domanda internazionale PCT 2002/024690 (incorporata come
riferimento), 28 marzo 2002

10 54. Preparation of pyrazolecarboxamides as inhibitors of factor Xa; Zhu, Bing-yan
et al; pubblicazione di domanda di brevetto U.S. brevetto U.S. 2002/0091116 (incorporata
come riferimento)

55. Preparation of dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ones as mGluR2 antagonists for
treatment of neurological disorders; Adam, Geo et al; domanda internazionale PCT
15 2002/083652 (incorporata come riferimento)

56. Preparation of azole inhibitors of cytokine production; Bamaung, Nwe Y. et al;
pubblicazione di domanda di brevetto U.S. 2001/0044445 (incorporata come riferimento)

57. Parallel Synthesis of Potent, Pyrazole-Based Inhibitors of Helicobacter pylori
Dihydroorotate Dehydrogenase; Haque, Tasir S. et al; Journal of Medicinal Chemistry,
20 45(21), 4669-4678; 2002

58. Preparation of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles for pharmaceutical use as factor Xa
inhibitors; Zhou, Jiacheng et al; domanda internazionale PCT 2001/029006 (incorporata
come riferimento)

59. Discovery of 1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-N-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-[1,1'-
25 biphenyl]-4-yl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide (DPC423), a Highly

Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa; Pinto, Donald J. P. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 44(4), 566-578; 2001

60. Preparation of novel guanidine mimics as factor Xa inhibitors; Lam, Patrick Y. et al; domanda internazionale PCT 98/57951 (incorporata come riferimento)

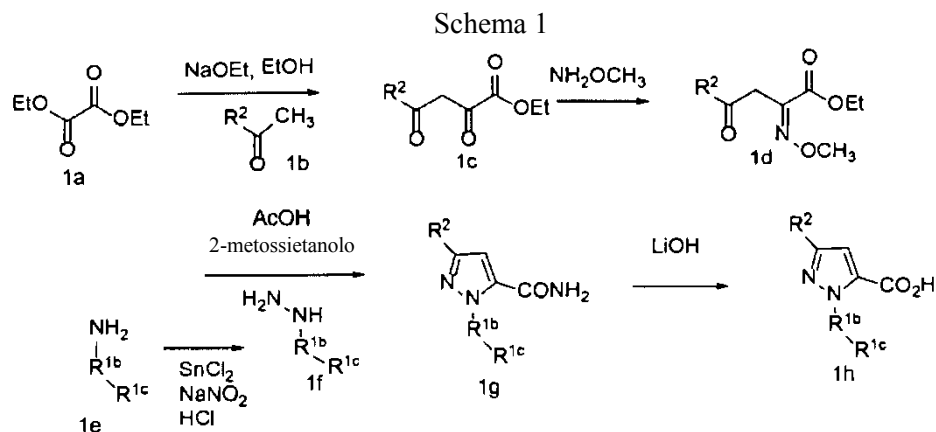
5 61. Some reactions of β -aroilacrylic acid epoxide; By El-Sawy, A. A. et al; Journal of the Serbian Chemical Society, 56(10), 587-94; 1991

62. The effect of 1,3-diphenylpyrazolecarboxylic acid derivatives on the hepatic cytochrome P-450 system; Khlopushina, T. G. et al; Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 25(11), 10-13; 1991

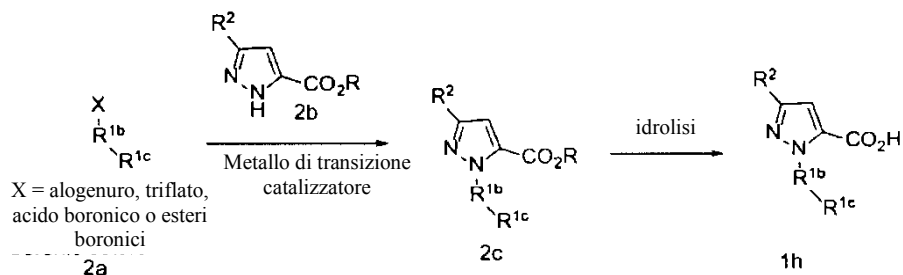
10 63. Preparation and testing of phenylpyrazolecarboxylates as plant growth regulators and protectants; Sohn, Erich et al; Ger. Offen., 3633840

64. Action of nitrogen nucleophiles on oxiranes of β -aroilacrylic acids; Omran, S. A. et al; Egyptian Journal of Chemistry, 28(5), 399-410; 1986

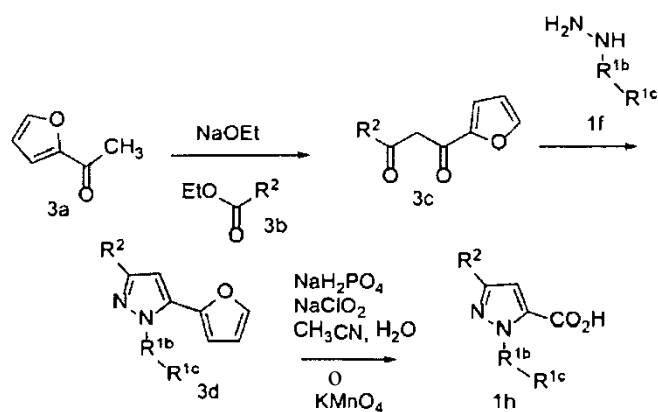
15 65. The sequential lithiation of 1-phenylpyrazoles; Micetich, Ronald G. et al; Heterocycles, 23(4), 943-51; 1985



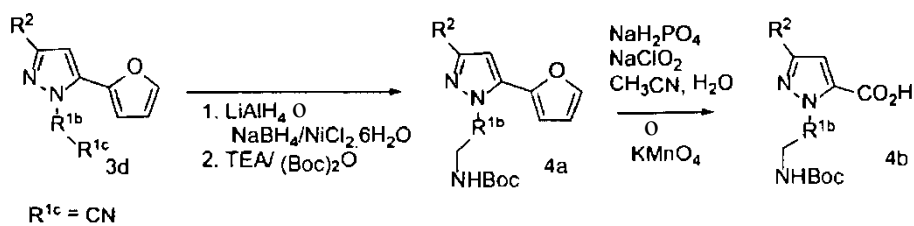
Schema 2



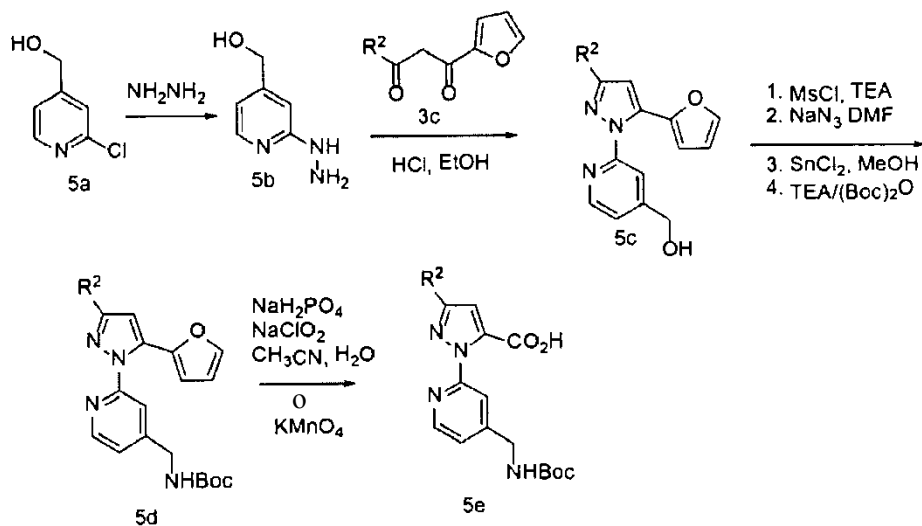
Schema 3



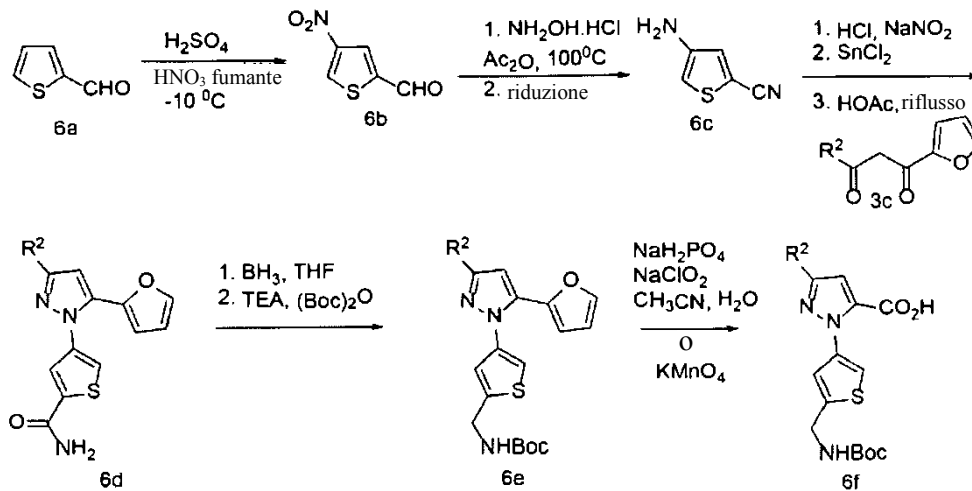
Schema 4



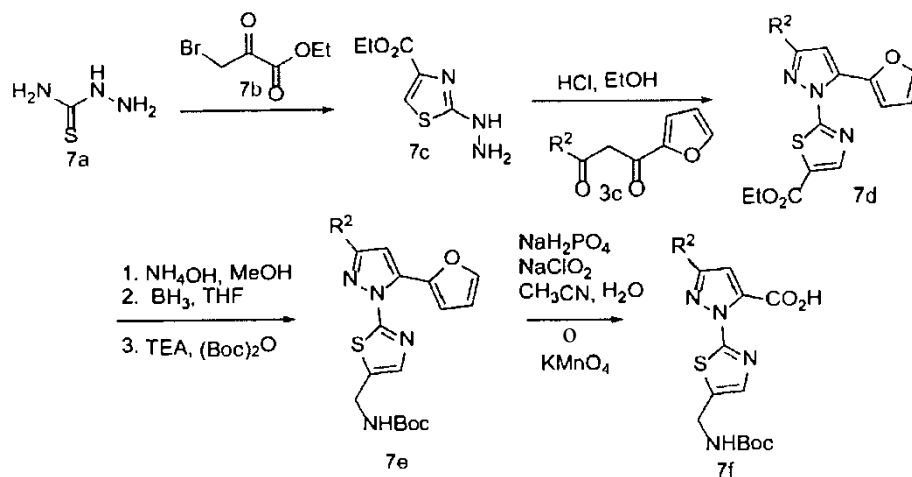
Schema 5



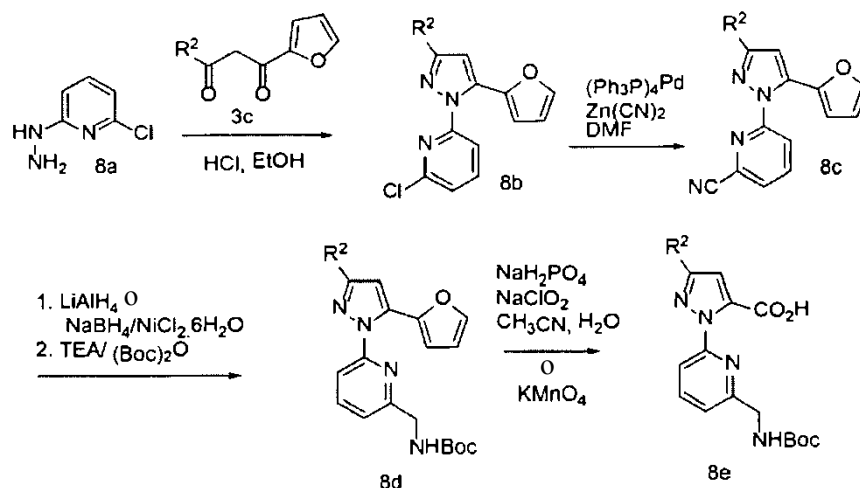
Schema 6



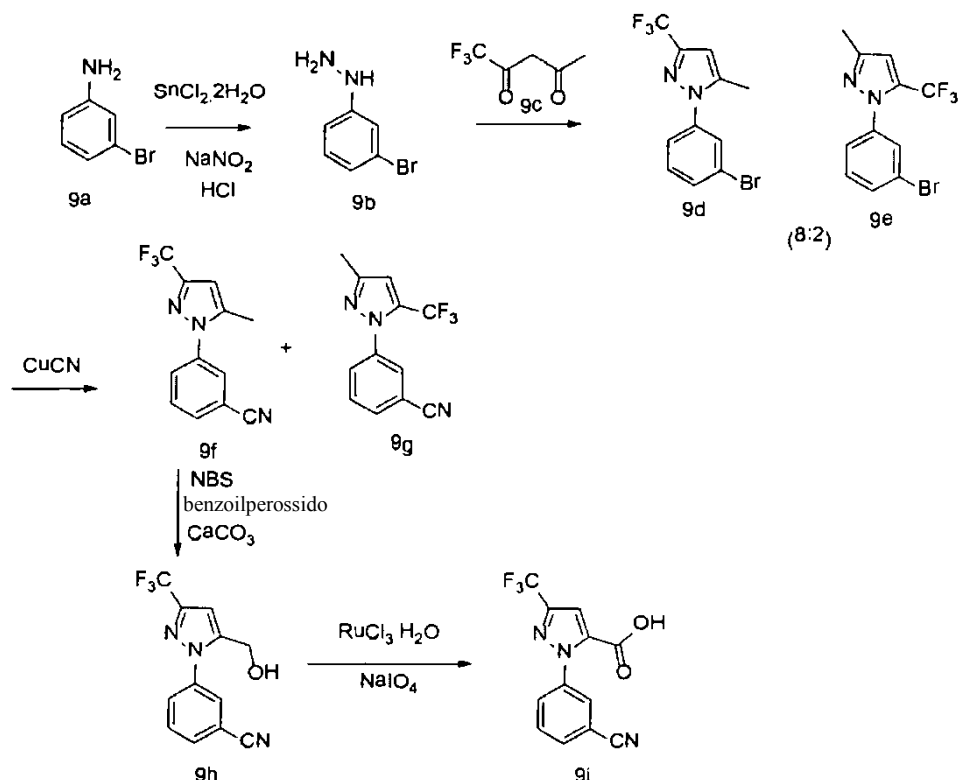
Schema 7



Schema 8



Schema 9



Preparazione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico

(9i)

Fase 1: Preparazione di 3-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile

5 (9f)

A una sospensione di 3-bromoanilina (**9a**) (30,8 mL, 283 mmol) in cloruro di idrogeno 12 N (85 mL, 1017 mmol) è stata addizionata una soluzione di nitrito di sodio (23,39 g, 339 mmol) in acqua (160 mL) a 0 °C lentamente. Dopo agitazione per 1 ora, alla miscela è stato addizionato cloruro di stagno(II) diidrato (127 g, 565 mmol) pre-dissolto in cloruro di idrogeno 12 N (85 mL, 1017 mmol) a una velocità tale da non consentire alla temperatura di superare i 5 °C. Dopo agitazione per 2 ore, una soluzione di 1,1,1-trifluoropentan-2,4-dione (**9c**) (39,4 mL, 325 mmol) in etanolo (650 mL) è stata addizionata alla miscela di reazione grezza contenente (3-bromofenil)idrazina (**9b**) e la miscela è stata riscaldata a 60 °C per una notte. Dopo

raffreddamento a temperatura ambiente, il solvente è stato rimosso e la soluzione acquosa è stata basificata con NaHCO_3 solido e diluita con acqua (300 mL), suddivisa con etilacetato (3 x 500 mL). La fase organica è stata essiccata su MgSO_4 , concentrata a dare miscele di 1-(3-bromofenil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**9d**) e 1-(3-bromofenil)-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**9e**) (81,6 g, resa del 94,6%) come grezzo. La miscela di reazione è stata portata come tale alla fase successiva.

A una miscela di 1-(3-bromofenil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**9d**) e 1-(3-bromofenil)-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**9e**) (6,1 g, 20 mmol) in DMF (15 mL) è stato addizionato cianuro di rame (2,24 g, 25 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per una notte.

La TLC (etilacetato/esani, 20%) ha mostrato una reazione completa. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL) e filtrata. Il filtrato è stato lavato con acqua (200 mL) e soluzione salina (100 mL) ed essiccato. La miscela grezza è stata purificata con una colonna flash di gel di silice da 80 g con (etilacetato/esani, 0-50%) come eluente a fornire

1. 3-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**9 g**) (0,5 g, resa del 20%, punto di scorrimento superiore) come un olio giallo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,92 - 7,76 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,32 (s, 3H); IR (KBr) 3143, 3084, 2934, 2236, 1565, 1498, 1463, 1366, 1302, 1238, 1194, 1147, 1008, 800, 685, 507 cm^{-1} ; Analisi, calcolata per $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$: C, 57,37; H, 3,21; N, 16,73; Trovato: C, 57,58; H, 3,35; N, 16,83.

2. 3-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**9f**) (1,2 g, 4,78 mmol, resa del 48%, punto di scorrimento inferiore) come un solido bianco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 - 7,92 (m, 2H), 7,79 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,40 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H). IR (KBr) 3153, 3082, 2928, 2231, 1588, 1488, 1434, 1379, 1252, 1189, 1126, 969, 890, 812, 701. cm^{-1} ; Analisi, calcolata per $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$: C, 57,37; H, 3,21; N, 16,73; Trovato: C, 57,58; H, 3,35; N, 16,83.

Fase 2: Preparazione di 3-(5-(idrossimetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (9h)

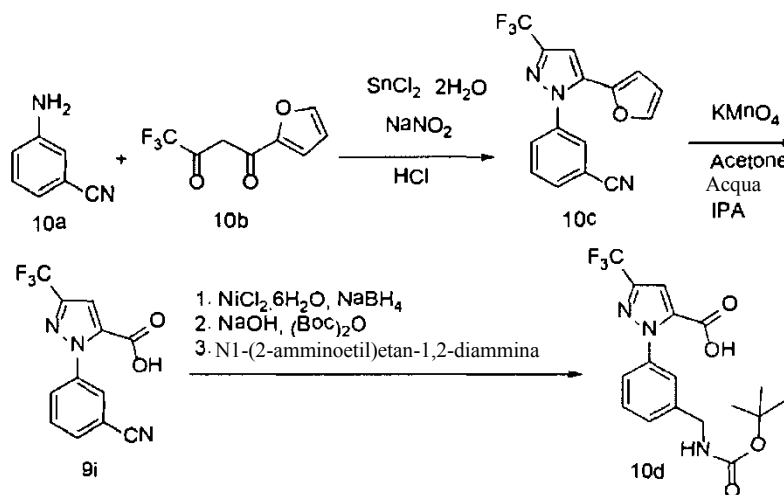
A una soluzione di 3-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**9f**) (2,66 g, 10,59 mmol) in tetracloruro di carbonio (80 mL) è stato addizionato 1-bromopirrolidin-2,5-dione (NBS, 1,98 g, 11,12 mmol) e benzoilperossido (0,077 g, 0,318 mmol). La miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 4 ore, raffreddata, filtrata e concentrata a dare il bromuro grezzo. Il bromuro grezzo è stato disciolto in una miscela di diossano (40 mL) e acqua (40 mL), ed è stato addizionato carbonato di calcio (1,91 g, 19,06 mmol). La soluzione è stata riscaldata a 60 °C per una notte sotto costante agitazione. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata e il residuo di filtrazione è stato lavato con etilacetato, il filtrato è stato concentrato per rimuovere il solvente volatile, la soluzione acquosa è stata estratta con etilacetato (2 x 150 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO₄, concentrati a dare 3-(5-(idrossimetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**9h**) grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante purificazione su cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-50% di etilacetato/esani] a fornire 3-(5-(idrossimetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**9h**) (520 mg, 1,946 mmol, resa del 18,38%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (ddd, J = 8,1, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,72 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 5,5 Hz, 1H); IR(KBr) 3370, 3076, 2946, 2235, 1484, 1463, 1256, 1192, 1127, 1019, 805, 691, 503 cm⁻¹; Analisi calcolata per C₁₂H₈F₃N₃O: C, 53,94; H, 3,02; N, 15,73; Trovato: C, 53,96; H, 3,07; N, 15,48

Fase 3: Preparazione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i)

A 3-(5-(idrossimetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**9h**) (20,21 g, 76 mmol) in acetonitrile (100 mL) è stato addizionato periodato di sodio (32,4 g, 151 mmol), acqua

(100 mL) e cloruro di rutenio(III) idrato (0,341 g, 1,513 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e concentrata a rimuovere acetonitrile. Lo strato acquoso è stato basificato con NaOH 1 N seguito da lavaggi con etere (2 x 100 mL) a rimuovere le impurità organiche. Lo strato acquoso basico è stato acidificato con HCl 1 N, estratto con etere (2 x 150 mL), lo strato di etere è stato concentrato ad approssimativamente 75 mL, poi sono stati addizionati esani fino a quando è stata osservata torbidità, quindi è stata eseguita agitazione a temperatura ambiente per una notte. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, essiccato sotto vuoto a fornire acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (7,48 g, resa del 35%) come un solido giallo pallido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,84 (bs, 1H), 8,22 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 8,2, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,96 (s); Analisi calcolata per: C₁₂H₆F₃N₃O₂: C, 51,26; H, 2,15; N, 14,94; Trovato: C, 51,19; H, 2,14; N, 14,58

Schema 10



Preparazione di acido 1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (10d)

Fase 1: Preparazione di 3-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (10c)

A una beuta a tre colli da 1,0 L contenente una sospensione di 3-amminobenzonitrile (5 g, 42,3 mmol) in HCl 12 N (12,70 mL, 152 mmol) è stata addizionata lentamente a 0 °C una soluzione acquosa di nitrito di sodio (3,50 g, 50,8 mmol) in acqua (15 mL). La sospensione solida è stata agitata per 1 ora e a questa è stata addizionata una soluzione pre-disciolta di

5 cloruro di stagno(II) diidrato (19,10 g, 85 mmol) in HCl 12 N (12,70 mL, 152 mmol) a una velocità tale da non consentire alla temperatura di superare i 5 °C. Dopo agitazione per 2 ore a 0-5 °C una soluzione di 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-dione (**10b**) (10,47 g, 50,8 mmol) in etanolo (61 mL) è stata addizionata alla miscela e la miscela è stata riscaldata a 60 °C per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata sotto vuoto

10 per rimuovere l'etanolo, basificata con NaHCO₃ acquoso (25 g in 250 mL), diluita con acqua (250 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani, 0-100%] a fornire 3-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**10c**) (8,91 g, resa del 69,4%) come un solido bianco.

15

Fase 2: Preparazione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i)

A una soluzione di 3-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**10c**) (4,15 g, 13,69 mmol) in acetone (75 mL) è stata addizionata una soluzione acquosa di

20 permanganato di potassio (15,14 g, 96 mmol) in acqua (75 mL). Questa miscela è stata riscaldata a 60 °C per 2 ore e poi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con 2-propanolo (75 mL) e agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite e il residuo solido è stato lavato con una miscela di acetone/acqua (2 x 50 mL), metanolo (2 x 50 mL). Il filtrato è stato fatto evaporare a pressione

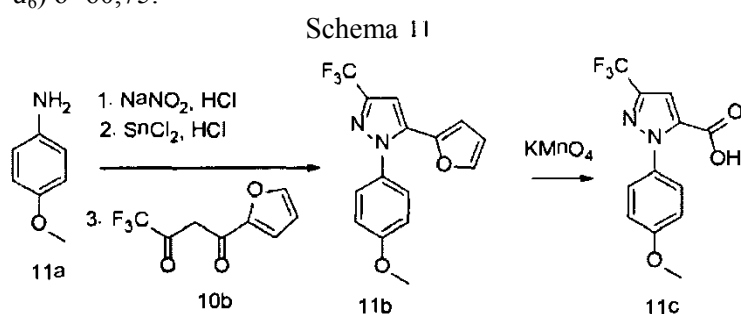
25 ridotta per rimuovere i solventi organici. L'acquoso è stato basificato con NaOH 1 N e lavato

con etere (2 x 100 mL). Lo strato acquoso è stato versato su ghiaccio tritato, acidificato con molta attenzione con HCl 2 N acquoso sotto costante agitazione. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con esani (2 x 50 mL), essiccato su P₂O₅ a fornire 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,68 g, resa del 69,6%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,01 (s, 1H), 8,22 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 0,7 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,95.

Fase 3: Preparazione di acido 1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (10d)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (100 g, 356 mmol) in metanolo anidro (1000 mL), raffreddato a 0 °C è stato addizionato, cloruro di nichel (II) esaidrato (8,45 g, 35,6 mmol), seguito da boroidruro di sodio (53,8 g, 1423 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 70 minuti mantenendo la temperatura interna tra 0-5 °C. La miscela di reazione è stata agitata per altri 15 minuti. Una soluzione fredda di NaOH (28,4 g, 711 mmol) in acqua (250 mL), di-terz-butile dicarbonato (124 g, 569 mmol) e THF (500 mL) è stata addizionata a 0 °C. Dopo 2 ore è stato addizionato ulteriore di-terz-butile dicarbonato (15,52 g, 71,1 mmol) in THF (100 mL) e l'agitazione è stata continuata per 10 ore. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (38 mL, 356 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto. Il solido ottenuto è stato disciolto in acqua (3000 mL) e il materiale insolubile è stato rimosso mediante filtrazione su un tampone di celite. Il filtrato è stato acidificato mediante addizione goccia a goccia di bisolfato di potassio 1 N (2134 mL, 2134 mmol, pH ~2) per un periodo di 1 ora mantenendo la temperatura interna tra 0-5 °C. Il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione lavato con acqua (500 mL) e disciolto in diclorometano (4000 mL). Lo strato di diclorometano è stato lavato con acqua (1000 mL), soluzione salina (1000 mL), essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato nel vuoto. Il residuo

ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash {2 Kg di gel di silice eluendo con CMA 80 in cloroformio (0%, 5% e 10% [4000 mL ciascuno], 20%, 30% e 40% [2000 mL ciascuno] 50% 10,000 mL e 60% 4000 mL)} a dare acido 1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (97 g, 252 mmol, resa del 70,8%) come un solido verde chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,20 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,75.



Preparazione di acido 1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (11c)

Fase 1: Preparazione di 5-(furan-2-il)-1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (11b)

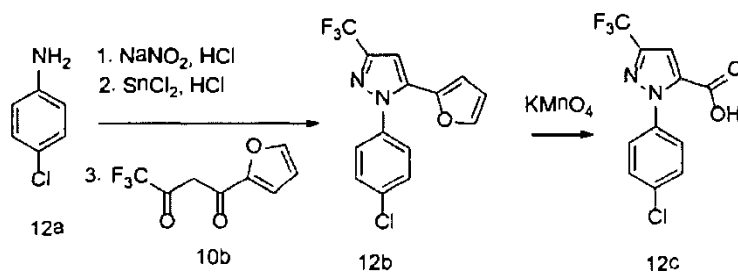
A una sospensione di 4-metossianilina (3,08 g, 25 mmol) in cloruro di idrogeno (7,50 mL, 90 mmol) è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di nitrito di sodio (2,070 g, 30,0 mmol) in acqua (13 mL) a 0 °C. Dopo agitazione per 1 ora, a questa miscela è stato addizionato cloruro di stagno(II) diidrato (11,28 g, 50,0 mmol) pre-disciolto in cloruro di idrogeno (7,50 mL, 90 mmol) a una velocità tale da non consentire alla temperatura di superare i 5 °C. Dopo agitazione per 2 ore, una soluzione di 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-dione (**10b**) (5,67 g, 27,5 mmol) in etanolo (52 mL) è stata addizionata alla miscela e la miscela è stata riscaldata a 60 °C per una notte. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto a fornire 5-(furan-2-il)-1-(4-

metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**11b**) (5,93 g, 19,22 mmol, resa del 77%) come un solido grigio; MP: 81,1 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1 H), 6,12 (dd, J = 3,5, 0,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,39; MS (ES⁺) 309,0.

Fase 2: Preparazione di acido 1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (11c**)**

A una soluzione di 5-(furan-2-il)-1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**11b**) (5 g, 16,22 mmol) disciolto in acetone (180 mL) è stata addizionata una soluzione di KMnO₄ (17,94 g, 114 mmol) in acqua (200 mL). La miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 3 ore e raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con IPA (180 mL) e agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite lavata con acetone e acqua. Il filtrato è stato concentrato per rimuovere il solvente organico. La soluzione acquosa è stata acidificata con acido acetico a pH 4-5, ed estratta con etere. La fase organica è stata essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto a dare acido 1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**11c**) (3,965 g, 13,85 mmol, resa dell'85%) come un solido giallo chiaro, è stato ottenuto un campione analitico mediante purificazione su colonna di una piccola porzione del grezzo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34(s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 3,83 (s, 3H); MS (ES⁺) 287,0 (M+1).

Schema 12



Preparazione di acido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico

(12c)

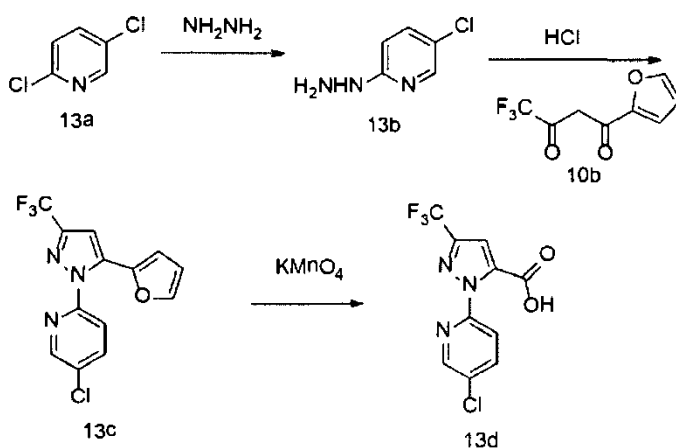
Fase 1: Preparazione di 1-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (12b)

A una sospensione di 4-cloroanilina (**12a**) (3,19 g, 25 mmol) in cloruro di idrogeno (7,50 mL, 90 mmol) è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di nitrito di sodio (2,070 g, 30,0 mmol) in acqua (13 mL) a 0 °C. Dopo agitazione per 1 ora, a questa miscela è stato addizionato cloruro di stagno(II) diidrato (11,28 g, 50,0 mmol) pre-disciolto in cloruro di idrogeno (7,50 mL, 90 mmol) a una velocità tale da non consentire alla temperatura di superare i 5 °C. Dopo agitazione per 2 ore, una soluzione di 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-dione (**10b**) (5,67 g, 27,5 mmol) in etanolo (52 mL) è stata addizionata alla miscela e la miscela è stata riscaldata a 60 °C per una notte. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata neutralizzata a pH = 4 utilizzando NaOH 10 N (18 mL) e NaOH 1 N. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto a rimuovere etanolo. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato sottovuoto. Il residuo è stato ripreso in 100 mL di NaHCO₃ acquoso saturo ed estratto con etilacetato (300 mL). Lo strato organico è stato essiccato e concentrato nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-50% di etilacetato in esano) a fornire 1-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**12b**) (6,238 g, 19,95 mmol, resa dell'80%) come un solido bianco; MP 62 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,31 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 3,5, 0,7 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) □□□ 60,90; MS (ES+) 314,9 (M+1). Fase 2: Preparazione di acido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**12c**)

A una soluzione di 1-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**12b**) (6,23 g, 19,92 mmol) disciolta in acetone (200 mL) è stata addizionata una soluzione di KMnO₄

(22,04 g, 139 mmol) in acqua (220 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 60 °C per 3 ore e raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con IPA (200 mL) e agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite, lavata con acetone e acqua. Il filtrato è stato concentrato per rimuovere il
5 solvente organico. La soluzione acquosa è stata acidificata con acido acetico a pH 4-5, ed estratta con etere. Lo strato organico è stato essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto a dare 6,7 g di materiale grezzo, che è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con metanolo in cloroformio) a fornire acido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**12c**) (2,5 g, 8,60 mmol, resa del 43,2%) come un
10 solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 14,06(bs, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J= 3,2 Hz, 1H); MS (ES+) 328,8 (M+K).

Schema 13



Preparazione di acido 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**13d**)

Fase 1: Preparazione di 5-cloro-2-idrazinilpiridina (**13b**)

Una soluzione di 2,5-dicloropiridina (**13a**) (7,4 g, 50,0 mmol) e idrato di idrazina (101 mL, 3250 mmol) in piridina (100 mL) è stata riscaldata a riflusso per 6 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in DCM (500 mL), lavato con NaOH acquoso 1 N (500 mL), acqua (3 x 500 mL). Lo strato organico è stato essiccato su

MgSO₄ filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a fornire 5-cloro-2-idrazinilpiridina (**13b**) (2,95 g, 20,55 mmol, resa del 41%) come un solido giallo chiaro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H); MS (ES+) 144,2 (M+1).

5 **Fase 2: Preparazione di 5-cloro-2-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (13c)**

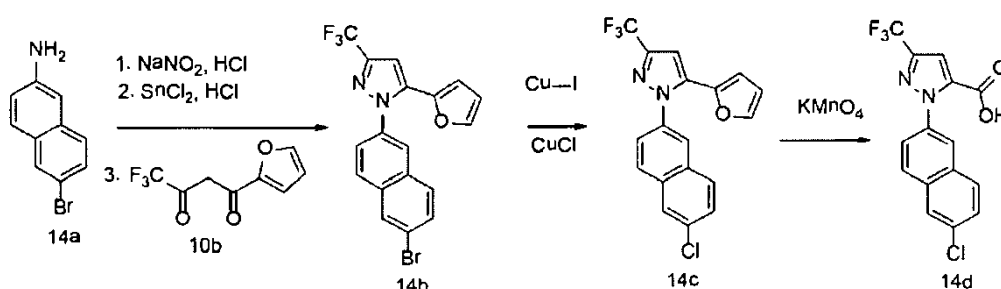
A una soluzione di 5-cloro-2-idrazinilpiridina (**13b**) (717,87 mg, 5,00 mmol) in EtOH (12 mL) è stato addizionato 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-dione (**10b**) (1134 mg, 5,50 mmol), acqua (3 mL) e cloruro di idrogeno (HCl conc., 1,667 mL, 20,00 mmol). La miscela
10 risultante è stata agitata a riflusso per una notte e concentrata sotto vuoto a rimuovere il solvente organico. L'acquoso è stato basificato con NaOH 1 N, e quindi suddiviso due volte con etilacetato. Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di etilacetato in esano) a fornire 5-cloro-2-(5-
15 (furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (**13c**) (795 mg, 2,53 mmol, resa del 50,7%) come un solido giallo chiaro, l'¹H NMR ha mostrato una miscela di 2 composti, con un rapporto di 2:1. MS (ES+) 314,0 (M+1), 335,9 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di acido 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (13d)

20 A una soluzione di 5-cloro-2-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (**13c**) (750 mg, 2,39 mmol) in acetone (25 mL) e acqua (27,5 mL) è stato addizionato KMnO₄ (2645 mg, 16,74 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, spenta con isopropanolo (25 mL) e agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un
25 tampone di Celite e il pannello di filtrazione è stato lavato con 50 mL di acetone-acqua (1:1). Il

filtrato è stato concentrato per rimuovere i solventi organici e la soluzione acquosa risultante è stata acidificata con HCl 1 N a pH 2-3. La soluzione è diventata torbida; il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione lavato con altra acqua, esani ed essiccato sotto vuoto a fornire 5-cloro-2-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)piridina (**13c**) (345 mg, 1,183 mmol, resa del 49,5%) come un solido bianco sporco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,67(s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56; MS (ES+) 292,0 (M+1), 313,9 (M+Na), 329,9 (M+K).

Schema 14



Preparazione di acido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossilico (**14d**)

Fase 1: Preparazione di 1-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**14b**)

A una sospensione di 6-bromonaftalen-2-ammina (**14a**) (2,6 g, 11,71 mmol) in cloruro di idrogeno (7,02 mL, 84 mmol) è stata addizionata una soluzione di nitrito di sodio (0,969 g, 14,05 mmol) in acqua (12 mL) a 0 °C lentamente. Dopo agitazione per 1 ora, a questa miscela è stato addizionato cloruro di stagno(II) diidrato (5,28 g, 23,41 mmol) pre-dissolto in cloruro di idrogeno (7,02 mL, 84 mmol) a una velocità tale da non consentire alla temperatura di superare i 5 °C. Dopo agitazione per 2 ore, una soluzione di 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-dione (**10b**) (2,65 g, 12,88 mmol) in etanolo (24 mL) è stata addizionata alla miscela e riscaldata a 60 °C per una notte. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata basificata a pH = 8 utilizzando NaOH acquoso 10 N (15 mL) e NaHCO₃ saturo. La miscela

di reazione è stata diluita con etilacetato e filtrata attraverso un tampone di Celite. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto a fornire un residuo grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo

5 con lo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(6-Bromonaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**14b**) (1,3 g, 3,19 mmol, resa del 27,3%) come un semisolido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 3,5, 0,7 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,85; MS (ES+) 406,9, 408,8 (M+1). Fase 2:
10 Preparazione di 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**14c**)

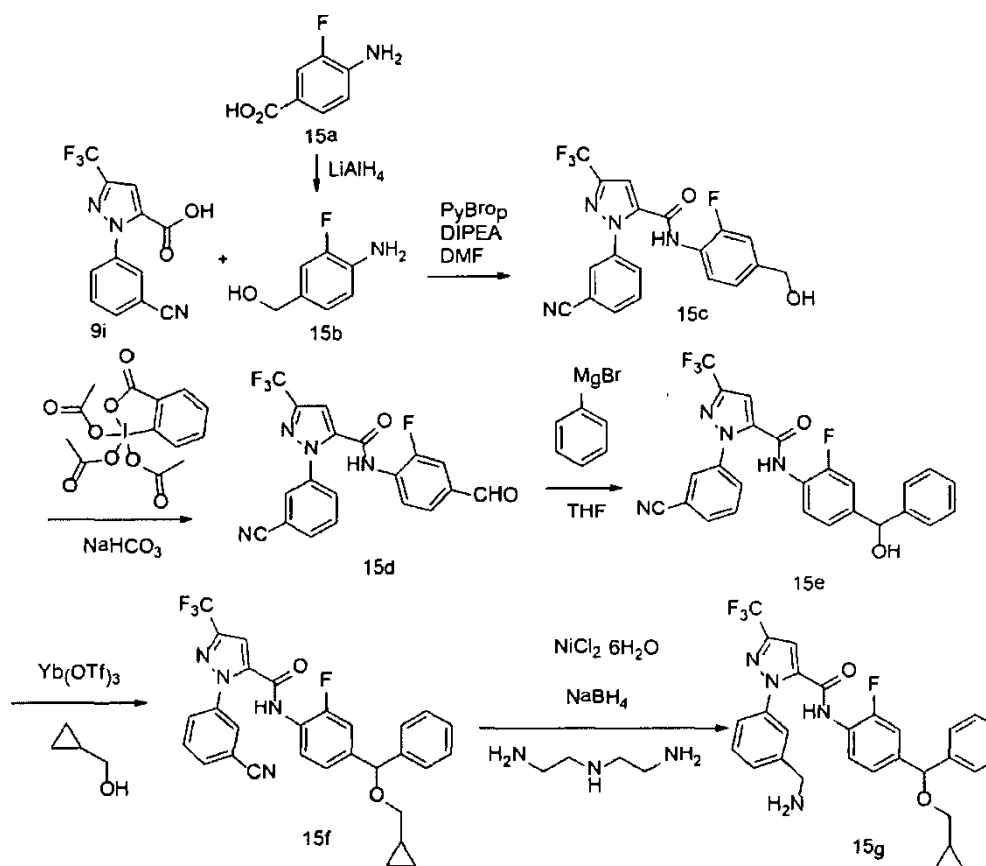
A una soluzione di 1-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**14b**) (1,73 g, 4,25 mmol) in DMF (25 mL) è stato aggiunto ioduro di rame(I) (0,809 g, 4,25 mmol), cloruro di rame(I) (4,21 g, 42,5 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per
15 una notte. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente diluita con acqua (35 mL) e agitata per 1 ora. Il solido precipitato è stato raccolto per filtrazione, lavato più volte con acqua ed essiccato sotto vuoto a fornire 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**14c**) (22 gm) contaminato con sali di rame. Il solido è stato sospeso in etilacetato (100 mL) e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a fornire 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (**14c**) (1,2 g, 3,31 mmol, resa
20 del 78%) come un solido giallo chiaro dopo purificazione mediante cromatografia su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H), 8,10 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 8,7, 6,6, 2,2 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 3,5, 0,8 Hz, 1H); Analisi calcolata per C₁₈H₁₀ClF₃N₂O: C, 59,60; H, 2,78; N, 7,72; Cl, 9,77; Trovato: C,
25

59,34; H, 2,60; N, 7,70; Cl, 9,96

Fase 3: Preparazione di acido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (14d)

A una soluzione di 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo
5 (14c) (4,42 g, 12,19 mmol) in acetone (120 mL) è stata addizionata una soluzione di KMnO_4
(13,48 g, 85 mmol) in acqua (120 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 60 °C per 3 ore,
raffreddata a temperatura ambiente, spenta con isopropanolo (120 mL) e agitata a temperatura
ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite,
lavata con acetone e acqua. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per rimuovere i solventi
10 organici. La soluzione acquosa è stata lavata con etere quindi acidificata con HCl acquoso 1 N a
pH 4. Lo strato acquoso è stato estratto, suddiviso con etilacetato essiccato, filtrato e
concentrato nel vuoto a fornire acido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossilico (14d) (0,86 g, 2,52 mmol, resa del 21%) come un solido giallo chiaro; ^1H NMR
(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,95 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 2H), 8,08 (dd, $J = 13,5, 8,9$ Hz,
15 2H), 7,75 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H); MS (ES+) 340,9
(M+1); 338,7 (M-1).

Schema 15



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(4-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (15g)

Fase 1: Preparazione di (4-ammino-3-fluorofenil)metanolo (15b)

5 A una sospensione di idruro di litio e alluminio (1,835 g, 48,3 mmol) in THF (20 mL) è stata addizionata goccia a goccia a 0 °C una soluzione di acido 4-ammino-3-fluorobenzoico (5 g, 32,2 mmol) in THF (20 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata quindi raffreddata a 0 °C, spenta con etilacetato (30 mL) e acqua (10 mL). L'impasto ottenuto è stato filtrato attraverso Celite e lavato con etilacetato (50

10 mL). Lo strato acquoso è stato separato e lo strato organico è stato essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a dare il prodotto grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato

in esano) a fornire (4-ammino-3-fluorofenil)metanolo (**15b**) (2,2 g, resa del 48,4%) come un solido marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,91 (dd, $J = 12,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 9,3, 8,0$ Hz, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 3H), 4,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); MS (ES $^+$) 142,0 (M+1); (ES $^-$) 140,0 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (15c)

In una beuta a collo singolo da 100 mL è stato caricato con acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,99 g, 7,09 mmol), (4-ammino-3-fluorofenil)metanolo (**15b**) (1 g, 7,09 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (3,3 g, 7,09 mmol) è stato trattato con N,N-dimetilformammide (42,8 mL, 553 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (6,17 mL, 35,4 mmol) in successione in a flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (150 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 150 mL), lavata con soluzione salina (75 mL), lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO_4 anidro, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15c**) (1,151 g, 2,85 mmol, resa del 40,2%) come un solido giallo pallido; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 405,2 (M+1), MS (ES $^-$) 403,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (15d)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15c**) (1,106 g, 2,74 mmol) in diclorometano (20 mL) è stato addizionato bicarbonato di sodio (1,149 g, 13,68 mmol), periodinano Dess-Martin

(1,74 g, 4,10 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. Ulteriore periodinano Dess-Martin (1,74 g, 4,10 mmol) è stato addizionato alla reazione e agitato per 30 minuti. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 75 mL). Lo strato organico combinato è stato
5 essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15d**) (0,418 g, resa del 38,0%) come un solido bianco.

10 ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 3H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97, -120,36; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 425,08 (M+Na), MS (ES⁻) 401,1 (M-1).

Fase 4: Preparazione di: 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (15e**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15d**) (0,4 g, 0,994 mmol) in THF (10 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato goccia a goccia fenil magnesio bromuro (2,018 mL, 2,018 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore e spenta con NH₄Cl acquoso saturo
20 (60 mL). Il prodotto è stato estratto due volte con etilacetato (100 mL, 75 mL). Gli estratti organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15e**) (0,377 g, 0,785
25 mmol, resa del 79%) come un solido ceroso; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H,

D₂O scambiabile), 8,12 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,20 (dt, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 2H), 6,06 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,71 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,98, 121,26; IR (KBr, cm⁻¹): 2236 cm⁻¹ (Allungamento C-N); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 503,15 (M+Na), MS (ES⁻) 479,24 (M-1).

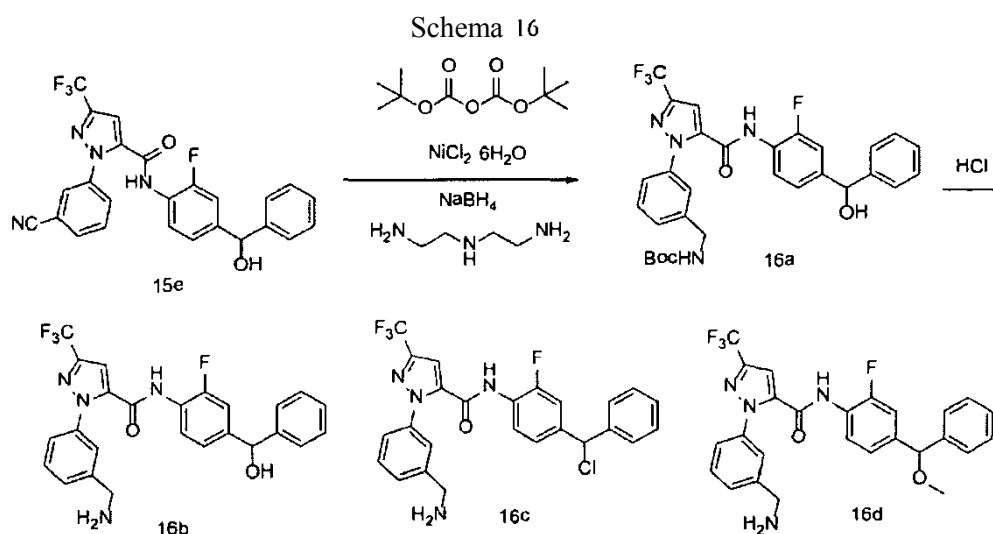
Fase 5: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(4-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (15f)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15e**) (0,453 g, 0,943 mmol) in ciclopropilmetanolo (6,77 mL, 94 mmol) è stato addizionato trifluorometansolfonato di itterbio (III) (1,170 g, 1,886 mmol) ed è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato diluito con cloroformio (2 x 50 mL), filtrato attraverso un piccolo tampone di Celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(4-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15f**) (0,076 g, resa del 15%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,11 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,20 - 0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98, -120,92; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 557,1 (M+1), MS (ES⁻) 533,1 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(4-

((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (15g)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(4-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15f**) (0,071 g, 0,133 mmol) in metanolo anidro (10 mL) a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,047 g, 0,199 mmol) e boroidruro di sodio (0,060 g, 1,594 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,143 mL, 1,328 mmol) e agitata per ulteriori 30 minuti. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl saturo (50 mL) e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 × 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 12 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(4-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (15g) (48 mg, resa del 67%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 6H), 7,26 (dd, *J* = 6,0, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,21 - 0,11 (m, 2H); ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 7,55 (s, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 6H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,56 - 0,41 (m, 2H), 0,20 - 0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,74, -121,19; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 539,2 (M+1), MS (ES⁻) 537,2 (M-1).



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (16b)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-4-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (16a)

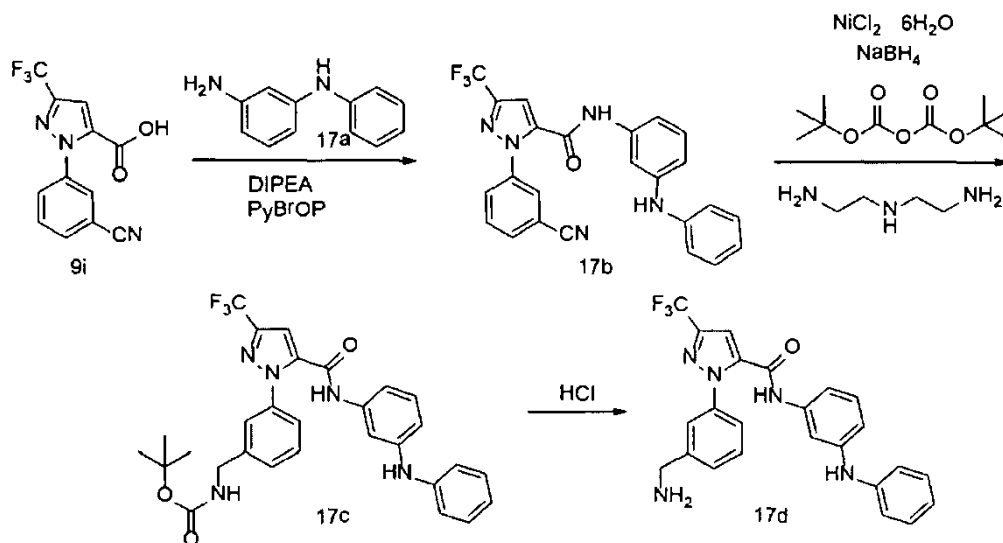
A una soluzione agitata di 1-(3-(cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**15e**) (0,284 g, 0,59 mmol) in metanolo anidro (5 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati di-*terz*-butile dicarbonato (0,258 g, 1,182 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,035 g, 0,148 mmol), boroidruo di sodio (0,134 g, 3,55 mmol) è stato addizionato alla miscela di reazione in piccole porzioni in un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C. La TLC (50% di EtOAc in esani) mostra che tutto il materiale di partenza è stato consumato. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,128 mL, 1,182 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (20 mL) e acqua (20 mL). Lo strato organico è stato separato, essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) per fornire *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-4-

(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**16a**)
(0,185 g, 0,316 mmol, resa del 53,5%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)
δ 10,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,31 (m, 4H),
7,29 (dt, J = 6,3, 0,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 4,1 Hz,
5 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -121,61;
MS (ES+) 607,3 (M+Na); (ES-) 583,2 (M-1).

**Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-
(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (16b)**

A una soluzione agitata di terz-Butile 3-(5-(2-fluoro-4-
10 (idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**16a**)
(0,17 g, 0,291 mmol) in acetonitrile (5 mL) a temperatura ambiente è stato addizionato HCl
concentrato (1,212 mL, 14,54 mmol) e acqua (1,25 mL). La miscela di reazione è stata agitata a
temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo
ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo
15 con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-
(metossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**16c**) (0,040 g,
0,080 mmol, resa del 27,6%) come un solido bianco, questo era contaminato da impurità di 1-
(3-(amminometil)fenil)-N-(4-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**16d**). L'ulteriore eluizione ha dato 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-
20 (idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**16b**) (0,022 g, 0,045
mmol, resa del 15,62%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s,
1H), 8,34 (s, 3H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (td, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 7,55 -
7,46 (m, 3H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,07 (d, J = 4,0 Hz,
1H), 5,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -121,23; MS (ES+)
25 485,1 (M+1); (ES-) 483,2 (M-1).

Schema 17



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenilammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (17d)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenilammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (17b)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (400 mg, 1,423 mmol) in DMF (10 mL) è stata addizionata N1-fenilbenzen-1,3-diammina (17a) (262 mg, 1,423 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (2,0 mL, 11,48 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato(V) (PyBrOP, 682 mg, 1,434 mmol) seguito da
 10 agitazione a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata, filtrata e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluente con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a fornire
 15 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenilammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (17b) (316 mg, 50%) come una gomma marrone. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,31 - 6,73 (m, 14H); MS (ES+) 448,3 (M+1).

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-(fenilammino)fenil)carbamoi)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (17c)

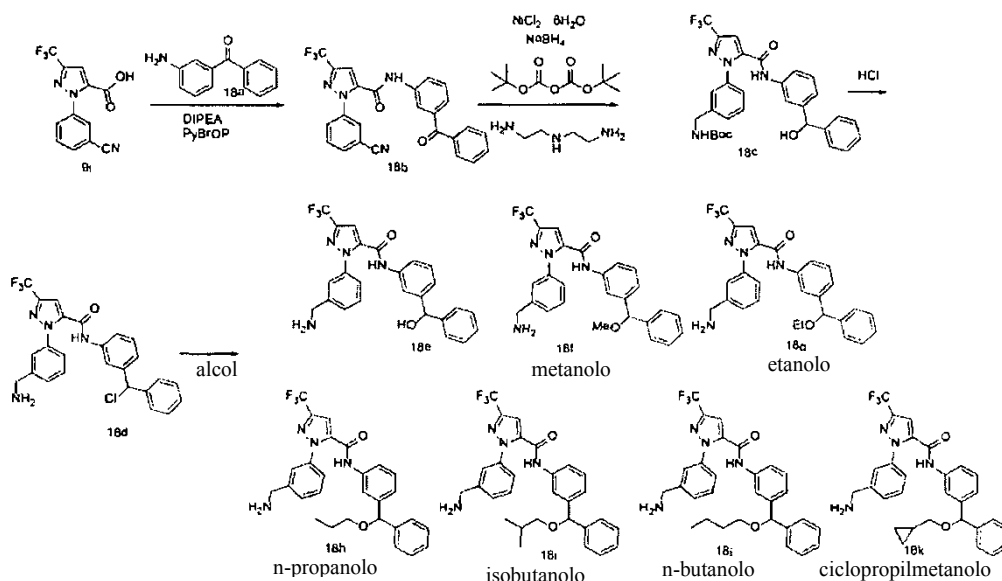
Una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenilammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**17b**) (200 mg, 0,447 mmol) in metanolo (4 mL) è stata raffreddata con ghiaccio/acqua e trattata con di-terz-butildicarbonato (296 mg, 1,341 mmol) e cloruro di nichel (II) esaidrato (21,85 mg, 0,092 mmol) seguito da addizione di boroidruro di sodio (104 mg, 2,68 mmol) lentamente per 5 minuti e agitando a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,104 mL, 0,952 mmol) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato trattato con etilacetato (100 mL), lavato con acqua (50 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (50 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a fornire terz-butile 3-(5-((3-(fenilammino)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**17c**) (160 mg, 65%) come un solido marrone. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 - 6,51 (m, 14H), 4,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ES⁺) 552,4 (M+1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenilammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (17d)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-((3-(fenilammino)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**17c**) (127 mg, 0,230 mmol) in 1,4-diossano (12 mL) è stata trattata con cloruro di idrogeno (2,4 mL, 9,60 mmol, 4 M in 1,4-diossano) goccia a goccia seguito da agitazione a temperatura ambiente per 13 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. La parte insolubile è stata purificata mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con

cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenilammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**17d**) (23 mg, 22%) come un solido bianco, mp: 73,8 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 3,78 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,70; MS (ES⁺) 452,3 (M+1).

Schema 18



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(metossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18f**)

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(etossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18g**)

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18h**)

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(isobutossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18i**)

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(butossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18j**)

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(ciclopropilmetossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18k**)

Fase 1: Preparazione di N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18b**)**

5 A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (5,42 g, 19,27 mmol) in DMF (100 mL) è stato addizionato 3-amminobenzofenone (**18a**) (3,8 g, 19,27 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (27 mL, 155 mmol) e bromo-trispirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (9,24 g, 19,42 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 39 ore sotto un'atmosfera di
10 azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (600 mL) lavata con acqua (2 × 300 mL), soluzione salina (200 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-25%] a fornire N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18b**) (5,633 g, resa del 63%) come un solido
15 giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 3H), 7,93 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 6H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98; MS (ES+) 461,162 (M+1), 483,134 (M+Na)

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-(idrossi(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (18c**)**

20 A una soluzione agitata di N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18b**) (4,704 g, 10,22 mmol) in metanolo anidro (100 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (6,76 g, 30,7 mmol), cloruro di nichel(II) esaidrato (0,5 g, 2,103 mmol) seguito da boroidruro di sodio (2,367 g, 61,3 mmol) a
25 porzioni per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti a

temperatura ambiente, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (2,3 mL, 21,08 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (400 mL), lavato con acqua (200 mL), soluzione salina (200 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%) a fornire terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (2,71 g, resa del 46,8%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,62 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 7H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,80 ; MS (ES+) 589,3 (M+1), (ES-) 565,3 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18d**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (65 mg, 0,115 mmol) in 1,4-diossano (6 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (1,2 mL, 4,80 mmol, 4 M in 1,4-diossano) goccia a goccia ed è stata agitata a temperatura ambiente per 13 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani e decantata. Il residuo è stato triturato con esani, decantato a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18d**) come un solido bianco.

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(metossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18f**)**

A una soluzione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18d**) in cloroformio/metanolo (40 mL/15 mL) è stato addizionato gel di silice 2 g e concentrato sotto vuoto per ottenere un impasto che è stato

purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 2x4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(metossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18f**) (26 mg, 47%) come un solido bianco, mp: 89,5 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 4,3 Hz, 5H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,26 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,74 .MS (ES+) 481,3(M+1)

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(etossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18g)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (193 mg, 0,341 mmol) in 1,4-diossano (18 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (3,60 mL, 14,39 mmol, 4 M in 1,4-diossano) goccia a goccia seguito da agitazione a temperatura ambiente per 21 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani, decantata e il residuo ottenuto è stato lavato con esani con decantazione. Al residuo di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18d**) disciolto in cloroformio/etanolo (40 mL/15 mL) è stato addizionato gel di silice 2 g e concentrato sotto vuoto a ottenere un impasto che è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2x4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(etossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18g**) come un solido bianco (24 mg, 14%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73 .MS (ES+) 495,3 (M+1).

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propossi)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18h)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (80 mg, 0,141 mmol) in 1,4-diossano (8 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (1,5 mL, 6 mmol, 4 M in 1,4-diossano) goccia a goccia seguito da agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani, decantata e il residuo ottenuto è stato lavato con esani con decantazione. Al residuo di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18d**) disciolto in cloroformio/1-propanolo (40 mL/15 mL) è stato addizionato gel di silice 2 g e concentrato nel vuoto a ottenere un impasto che è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2x4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18h**) (31 mg, 43 %) come un olio incolore; ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,61 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 6H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-*d*₄) δ 7,57 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,40 (dt, J = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 7H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,40 (td, J = 6,4, 1,0 Hz, 2H), 1,64 (dtd, J = 13,8, 7,4, 6,5 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, Metanolo-*d*₄) δ -63,73; MS (ES⁺): 509,3 (M+1); (ES⁻) 507,3 (M-1).

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(isobutossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18i)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (80 mg, 0,141 mmol) in 1,4-diossano (8 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (1,5 mL, 6 mmol, 4 M in 1,4-diossano) goccia a goccia seguito da agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata

diluata con esani, decantata e il residuo ottenuto è stato lavato con esani con decantazione. Al residuo di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18d**) disciolto in cloroformio/iso-butanolo (40 mL/15 mL) è stato addizionato gel di silice 2 g e concentrato nel vuoto a ottenere un impasto che è stato purificato
5 mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2 x 4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(isobutossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18i**) (14 mg, 19%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,42 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 6,4 Hz, 5H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,38
10 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 1,87 (dq, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,88 (dd, J = 6,6, 1,3 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,71 .; MS (ES+) 523,3 (M+1); (ES-) 521,4 (M-1).

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(butossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18j**)**

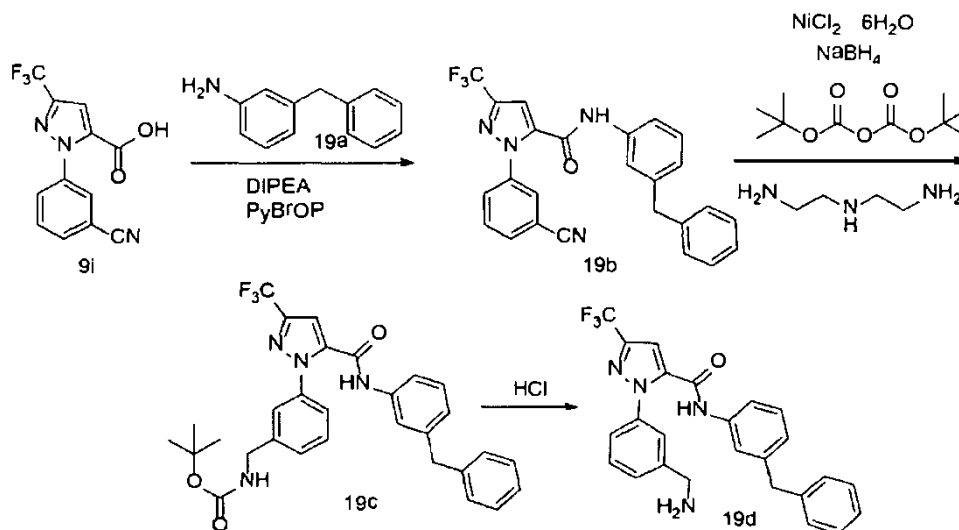
15 A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (80 mg, 0,141 mmol) in 1,4-diossano (8 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (1,5 mL, 6 mmol, 4 M in 1,4-diossano) goccia a goccia seguito da agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani, decantata e il residuo ottenuto è stato lavato con esani con decantazione. Al
20 residuo di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18d**) disciolto in cloroformio/1-butanolo (40 mL/15 mL) è stato addizionato gel di silice 2 g e concentrato nel vuoto a ottenere un impasto che è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2x4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(butossi(fenil)metil)fenil)-3-
25 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18j**) (14 mg, 19%) come un semisolido

incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,72 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 7H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 1,54 (dq, $J = 8,3, 6,3$ Hz, 2H), 1,36 (dq, $J = 9,4, 7,2$ Hz, 2H), 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,73 .MS (ES⁺): 523,4 (M + 1).

5 **Preparazione** **di** **1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (18k)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (1 g, 1,765 mmol) in 1,4-diossano (90
10 mL) è stata addizionata una soluzione 4 M di cloruro di idrogeno in diossano (19,00 mL, 76 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore e diluita con esani. La soluzione organica è stata decantata e il residuo lavato con esani. Il residuo è stato disciolto in cloroformio/ciclopropanmetanolo (120 mL/7 mL) e agitato a temperatura ambiente per 68 ore. Gel di silice (3 gm) è stato addizionato alla miscela di reazione e la miscela è stata
15 concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. L'impasto è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna combiflash (gel di silice 12 g, eluendo con cloroformio/CMA80 0-25%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**18k**) (124 mg, 13,5%) come un solido bianco;
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,72 (s, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 4H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,36 -
20 7,27 (m, 6H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,23 (dd, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 2H), 1,14 - 0,97 (m, 1H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,19 - 0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,73; MS (ES⁺) 521,3 (M+1).

Schema 19



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-benzilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (19d)

Fase 1: Preparazione di N-(3-benzilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (19b)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (400 mg, 1,423 mmol) in DMF (10 mL) è stata addizionata 3-benzilanilina (**19a**) (261 mg, 1,423 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (2,0 mL, 11,48 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 682 mg, 1,434 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a fornire N-(3-benzilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**19b**) (330 mg) come una gomma gialla, che è stata utilizzata come tale per la fase successiva; MS (ES⁺) 469,3 (M+23).

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-benzilfenil)carbamoi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (19c)

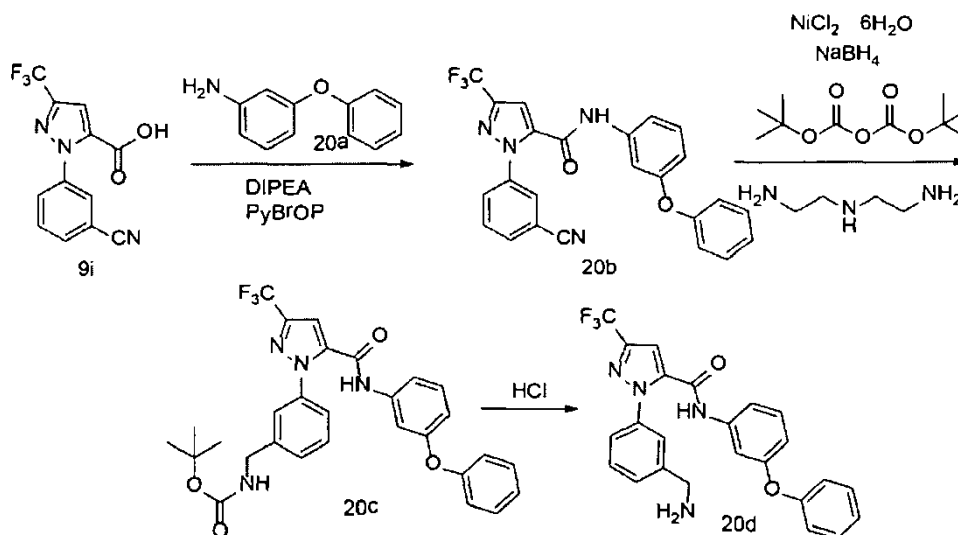
A una soluzione di N-(3-benzilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**19b**) (200 mg, 0,448 mmol) in metanolo (4 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (296 mg, 1,344 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (22,00 mg, 0,093 mmol) seguito da un'aggiunta a porzioni di boroidruo di sodio (104 mg, 2,69 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,100 mL, 0,914 mmol), agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (100 mL), lavato con acqua (50 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (50 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 4:1)] a dare terz-butile 3-(5-(3-benzilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**[0608]**) (121 mg, 26% per due fasi) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-_d6) δ 10,68 (s, 1H), 7,72 - 6,87 (m, 15H), 4,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+) 473,4 (M+23).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-benzilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (19d)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-benzilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**19c**) (105 mg, 0,191 mmol) in 1,4-diossano (9 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (2,0 mL, 8,0 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. La parte insolubile è stata purificata mediante cromatografia su colonna flash su [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-benzilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-

5-carbossammide (**19d**) (33 mg, 38%) come un solido bianco sporco; MP 69,9 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 6H), 7,33 - 7,25 (m, 4H), 7,24 - 7,17 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,73; MS (ES+) 451,3 (M+1)

Schema 20



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**20d**)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**20b**)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (400 mg, 1.423 mmol) in DMF (10 mL) è stata addizionata 3-fenossianilina (**20a**) (263 mg, 1,423 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (2,0 mL, 11,48 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 682 mg, 1,434 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-fenossifenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**20b**) (296 mg, 46%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,51 - 7,27 (m, 5H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H); MS (ES+) 471,2 (M+23).

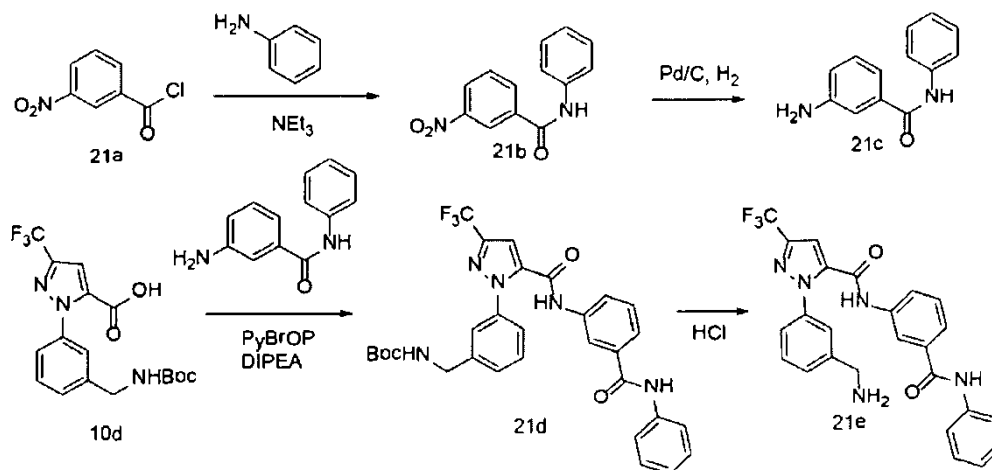
5 **Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-fenossifenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**20c**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**20b**) (200 mg, 0,446 mmol) in metanolo (4 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (295 mg, 1,338 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (22,00 mg, 0,093 mmol) seguito da un'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (103 mg, 2,68 mmol) lentamente per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,100 mL, 0,912 mmol), agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (100 mL), lavato con acqua (50 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (50 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a dare terz-butile 3-(5-(3-fenossifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**20c**) (173 mg, 70%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 - 6,75 (m, 14H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+) 475,4 (M+23). Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**20d**)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-fenossifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**20c**) (115 mg, 0,208 mmol) in 1,4-diossano (9 mL) è stato

addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (2,2 mL, 8,8 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. La parte insolubile è stata purificata mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**20d**) (70 mg, 74%) come un solido bianco sporco; MP 89,0 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 6H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,95 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,78; MS (ES+) 453,3 (M+1).

Schema 21



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (21e)

Fase 1: Preparazione di 3-nitro-N-fenilbenzammide (21b)

A una soluzione di anilina (2,94 mL, 32,2 mmol) in etilacetato (30 mL) a temperatura ambiente è stata addizionata trietilammina (5,39 mL, 38,7 mmol) seguita da una soluzione di 3-nitrobenzoilcloruro (5,98 g, 32,2 mmol) in etilacetato (30 mL). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore e spenta con acqua (30 mL). Lo strato acquoso è stato separato e l'estratto con etilacetato (2 × 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione

salina (30 mL), essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e concentrati nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire 3-nitro-N-fenilbenzammide (**21b**) (2,93 g, 12,1 mmol, resa del 37,5%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,60 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,79 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,43 (dddd, $J = 12,0, 7,8, 2,1, 1,1$ Hz, 2H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 1H).

Fase 2: Preparazione di 3-ammino-N-fenilbenzammide (**21c**)

A una sospensione di palladio su carbonio (5%) (0,149 g, 1,404 mmol) in etanolo (120 mL) è stata addizionata 3-nitro-N-fenilbenzammide (3,4 g, 14,04 mmol) e idrogenata a 45 psi nell'apparato Parr per 3 ore. La reazione è stata filtrata attraverso Celite e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato essiccato a dare il composto 3-ammino-N-fenilbenzammide (**21c**) (2,872 g, 13,53 mmol, resa del 96%) come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (s, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 2H), 7,43 - 7,25 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 3H), 6,75 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H, D_2O scambiabile).

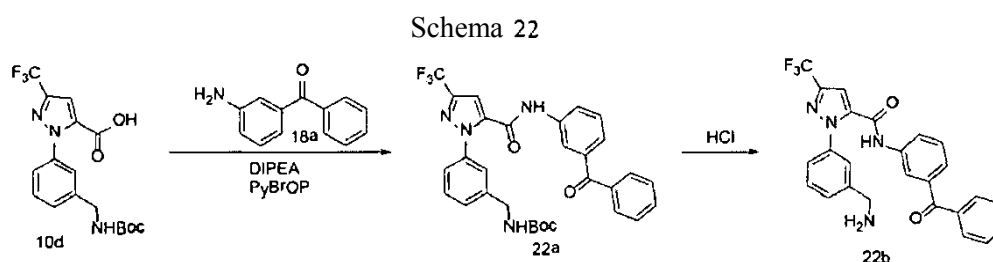
Fase 3: Preparazione di **terz-butile 3-(5-((3-(fenilcarbamoil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (21d)**

A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,1 g, 0,26 mmol) in N,N-dimetilformammide (2 mL) è stato addizionato 3-ammino-N-fenilbenzammide (0,066 g, 0,311 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,362 mL, 2,076 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP, 0,133 g, 0,285 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (10 mL) estratta con etilacetato (2 × 20 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (10 mL) essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel

di silice 12 g, eluendo con esani in etilacetato/esani dallo 0-100%) a fornire terz-butile 3-(5-(3-(fenilcarbamoil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**21d**) (77 mg, 0,133 mmol, resa del 51,2%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,56 - 7,31 (m, 8H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+) 580,3 (M + 1), 602,3 (M+23), (ES-) 578,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (21e**)**

A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(3-(fenilcarbamoil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**21d**) (50 mg, 0,086 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico concentrato (0,052 mL, 1,725 mmol) e la reazione è stata agitata per una notte. Ulteriori 20 eq. di HCl sono stati addizionati e agitati a riflusso per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato essiccato sotto vuoto per una notte sospeso in etere (25 mL), riscaldato a riflusso per 30 minuti e agitato a temperatura ambiente per una notte. Il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione essiccato a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide dicloridrato (**21e**) (45 mg, 0,081 mmol, resa del 94%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,32 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,34 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,23 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 5H), 7,65 - 7,47 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 4,14 (s, 2H); MS (ES+) 480,2 (M+1); (ES-) 478,2 (M-1), 514,12 (M+35); Analisi calcolata per C₂₅H₂₀F₃N₅O₂(HCl)₂: C, 54,43; H, 4,02; N, 12,72; Trovato C, 54,59; H, 4,55; N, 12,52.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-benzoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (22b)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-((3-benzoilfenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (22a)

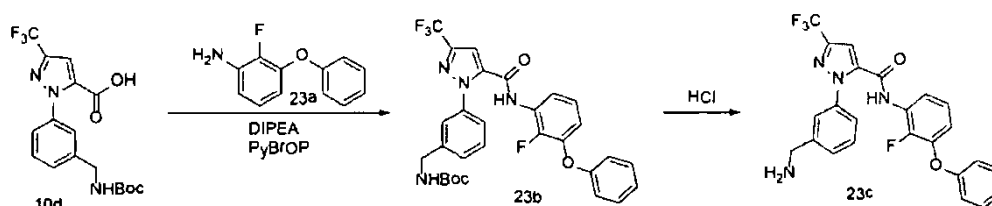
A una soluzione di acido 1-(3 -((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (200 mg, 0,519 mmol) in DMF (5 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(fenil)metanone (**18a**) (102 mg, 0,518 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-ammina (0,730 mL, 4,19 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 248 mg, 0,522 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 13 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (100, 75 mL), soluzione salina (100 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] per fornire *terz*-butile 3-(5-(3-benzoilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometile)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**22a**) (182 mg, 62%) come una gomma giallo chiaro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,04 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,28 (m, 13H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); MS (ES⁺) 587,3 (M+23).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-benzoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (22b)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-benzoilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**22a**) (0,15 g, 0,266 mmol) in 1,4-diossano (14 mL) è stato

addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (2,80 mL, 11,21 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 17 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani e il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione. Il solido giallo chiaro è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash su 2 x 4 g di [gel di silice 2 x 4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1)] a dare **terz-butile 3-(5-(3-benzoilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (22b)** (75 mg, 61%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,04 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 5,3, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,75; MS (ES+) 465,2 (M+1).

Schema 23



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (23c)

Fase 1: Preparazione di **terz-butile 3-(5-((2-fluoro-3-fenossifenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (23b)**

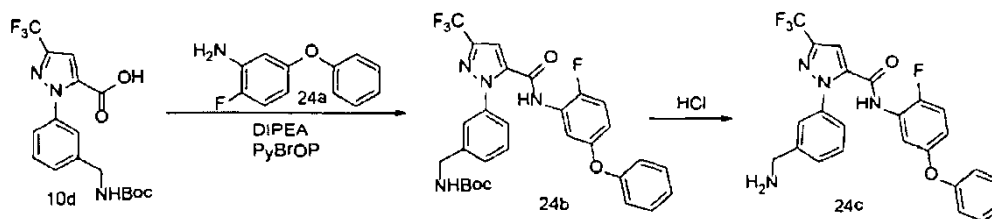
A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (200 mg, 0,519 mmol) in DMF (5 mL) è stata addizionata 2-fluoro-3-fenossianilina (**23a**) (105 mg, 0,519 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,730 mL, 4,19 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 249 mg, 0,523 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (150 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (750 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato

purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-benzoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**23b**) (72 mg, 24%) come una gomma incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 - 6,72 (m, 13H), 3,78 (s, 2H); MS (ES+): 593,2 (M+23).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (23c**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(2-fluoro-3-fenossifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**23b**) (70 mg, 0,123 mmol) in 1,4-diossano (5 mL) è stato aggiunto goccia a goccia cloruro di idrogeno (1,3 mL, 5,2 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani e il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione. Il solido giallo chiaro è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash su [gel di silice 2 x 4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**23c**) (32 mg, 55%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 6H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 7,06 - 6,97 (m, 3H), 3,78 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,76, -139,25; MS (ES+), 471,2 (M+1).

Schema 24



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (24c**)**

Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-((2-fluoro-5-fenossifenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (24b**)**

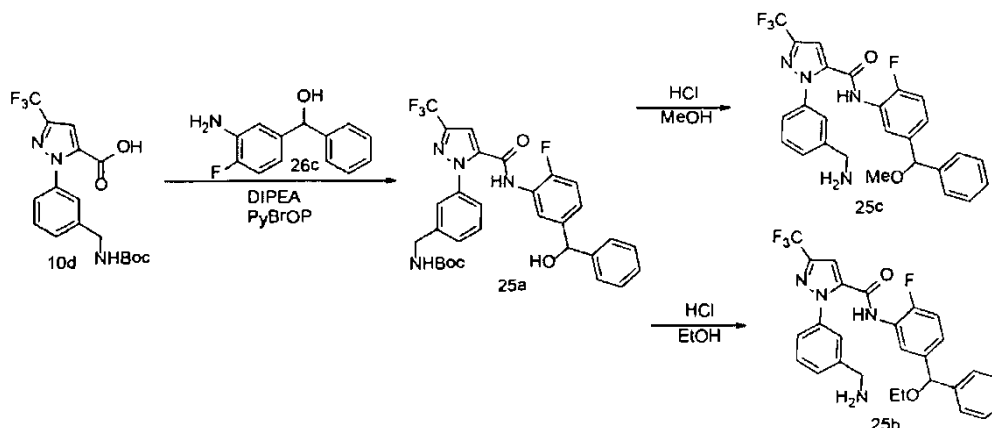
A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (152 mg, 0,394 mmol) in DMF (3,5 mL) è stato trattato con 2-fluoro-5-fenossianilina (**24a**) (80 mg, 0,394 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,550 mL, 3,16 mmol) bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 189 mg, 0,398 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (100 mL), lavata con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a dare terz-butile 3-(5-(2-fluoro-5-fenossifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**24b**) (57 mg, 25%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 - 6,86 (m, 13H), 4,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); (ES+) 593,3 (M+23)

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (24c)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(2-fluoro-5-fenossifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**24b**) (55 mg, 0,096 mmol) in 1,4-diossano (4 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (1,0 mL, 4,0 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani e il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione. Il solido ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-fenossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**24c**) (20 mg, 44%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,52 - 7,30 (m, 7H), 7,15 (tt, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 3,95 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,80, -127,85; MS (ES+) 471,2 (M+1); (ES-) 469,1 (M-1)

Schema 25



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(etossi(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (25b) e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(metossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (25c)

5 **Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-((2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (25a)**

A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (284 mg, 0,737 mmol) in DMF (6,5 mL) è stato addizionato (3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metanolo (**26c**) (160 mg, 0,737 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,05 mL, 6,03 mmol) bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 353 mg, 0,742 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (150 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (60 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare terz-butile 3-(5-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**25a**) (196 mg, 46%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,64 - 7,14 (m, 14H), 6,00 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,38

(s, 9H); MS (ES+) 607,3 (M+23).

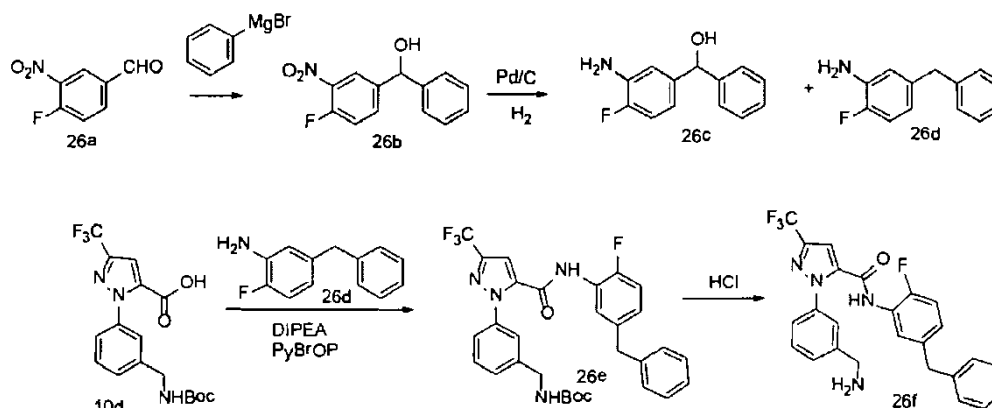
Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(etossi(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (25b) e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(metossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (25c)

A una soluzione di *tert*-butile 3-(5-((2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)carbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbamato (**25a**) (0,18 g, 0,308 mmol) in 1,4-diossano (16 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (3,2 mL, 12,81 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 26 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani (~80 mL) e decantata per ottenere un olio giallo. Parte dell'olio giallo insolubile è stata disciolta in etanolo e convertita in un impasto di gel di silice. L'impasto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 3:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(etossi(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**25b**) (61 mg, 39%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 18,4 Hz, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,76 , -122,95; MS (ES+) 513,3 (M+1); (ES-) 511,2 (M-1).

Un'altra parte dell'olio giallo insolubile è stata disciolta in metanolo e convertita in gel di silice. L'impasto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(metossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**25c**) (11 mg, 7,2%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,52 - 7,34 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 6H), 7,29 - 7,21 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,25 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,77 , -122,99; MS (ES+) 499,3 (M+1); (ES-)

497,3 (M-1); 533,3 (M+Cl).

Schema 26



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-benzil-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (26f)

Fase 1: Preparazione di (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanolo (26b)

A una soluzione di 4-fluoro-3-nitrobenzaldehyde (**26a**) (4 g, 23,65 mmol) in THF (60 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato goccia a goccia fenilmagnesio bromuro (48,0 mL, 48,0 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata spenta con NH₄Cl acquoso saturo (240 mL), estratto con etilacetato (300 mL, 150 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (150 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 80 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a fornire (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**26b**) (3,265 g, 56%) come una gomma marrone. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 - 6,51 (m, 14H), 4,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+) 270,1 (M+1).

Fase 2: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metanolo (26c) e 5-benzil-2-fluoroanilina (26d)

Una soluzione di (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**26b**) (2 g, 8,09 mmol) in etanolo (70 mL) ed etilacetato (35 mL) è stato addizionato Pd/C al 10% (0,440 g, 0,413 mmol)

seguito da idrogenazione (~50 psi) per 4,5 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite e il filtrato è stato trattato con HCl 4 M in 1,4-diossano (-0,2 mL) e HCl 4 N (acquoso, - 0,2 mL) a pH = -5. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 25 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a ottenere

1. (3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metanolo (**26c**) (175 mg, 10%) come una gomma marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 - 7,14 (m, 5H), 6,87 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,50 (177dd, J = 8,3, 4,6, 2,2, 0,6 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,89; MS (ES+): 218,2 (M+1).

2. 5-benzil-2-fluoroanilina (**26d**) (1,084 g, 67%) come una gomma marrone; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,34 - 7,11 (m, 5H), 6,86 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,36 (ddd, J = 8,2, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,76 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -139,01; MS (ES+): 202,1 (M+1).

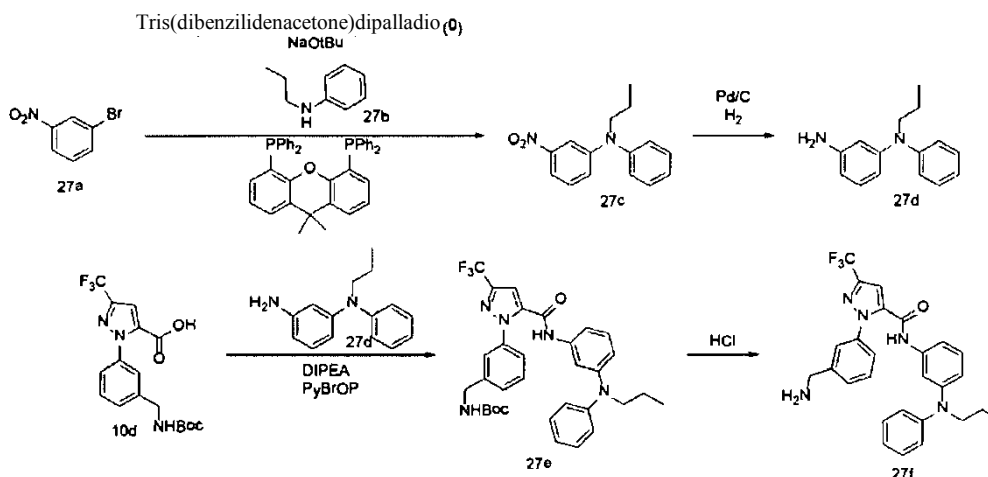
Fase 3: Preparazione di **terz-butile 3-(5-(5-benzil-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (26e)**

A una soluzione di acido 1-(3-(((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (303 mg, 0,786 mmol) in DMF (7 mL) è stata addizionata 5-benzil-2-fluoroanilina (**26d**) (158 mg, 0,786 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,1 mL, 6,31 mmol) bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 377 mg, 0,793 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (150 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (60 mL), essiccata su MgSO_4 , filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 3:1)] a fornire **terz-butile 3-(5-(5-benzil-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-**

pirazol-1-il)benzilcarbammato (26e)(228 mg) come un solido bianco, che è stato usato come tale per la fase successiva; MS (ES+) 591,3 (M+23); Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-benzil-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (26f)

- 5 A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-benzil-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (26e) (0,202 g, 0,355 mmol) in 1,4-diossano (18 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (3,7 mL, 14,78 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 21 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani e il solido giallo ottenuto è stato raccolto per filtrazione. Il solido giallo è stato purificato mediante
- 10 cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-benzil-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (26f) (99 mg) come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,27 - 7,15 (m, 4H), 7,13 (ddt, J = 8,5, 5,0, 2,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,78 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,75, -125,06; MS (ES+) 469,3 (M+1); (ES-) 467,2 (M-1).
- 15

Schema 27



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil)(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (27f)

Fase 1: Preparazione di 3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (27c)

A una soluzione di 1-bromo-3-nitrobenzene (27a) (3 g, 14,85 mmol) e N-propilanilina (27b) (2,41 g, 17,82 mmol) in toluene (15 mL) è stato addizionato sodio 2-metilpropan-2-olato (1,142 g, 11,88 mmol), (9,9-dimetil-9H-xantene-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,859 g, 1,485 mmol) e Tris(dibenzilidenacetone)dipalladio (0) (0,408 g, 0,446 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 110 °C per 16 ore sotto un flusso positivo di azoto. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, spenta con acqua (75 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a ottenere 3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (27c) (2,931 g, 11,44 mmol, resa 77%) come uno olio giallo bruno. Il prodotto isolato non era molto puro ma abbastanza buono da essere utilizzato come tale per la fase successiva; MS (ES+) 257,2 (M+1).

Fase 2: Preparazione N1-fenil-N 1-propilbenzen-1,3-diammina (27d)

A una soluzione di 3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (27c) (2,9 g, 11,31 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato palladio (10% di Pd su carbonio, 0,241 g). La miscela è stata idrogenata per 2 ore, filtrata attraverso un tampone di Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a ottenere N-fenil-N 1-propilbenzen-1,3-diammina (27g) (1,195 g, 5,28 mmol, resa del 46,7%) come un olio verde scuro; MS (ES+) 227,2 (M+1).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-(fenil(propil)ammino)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (27e)

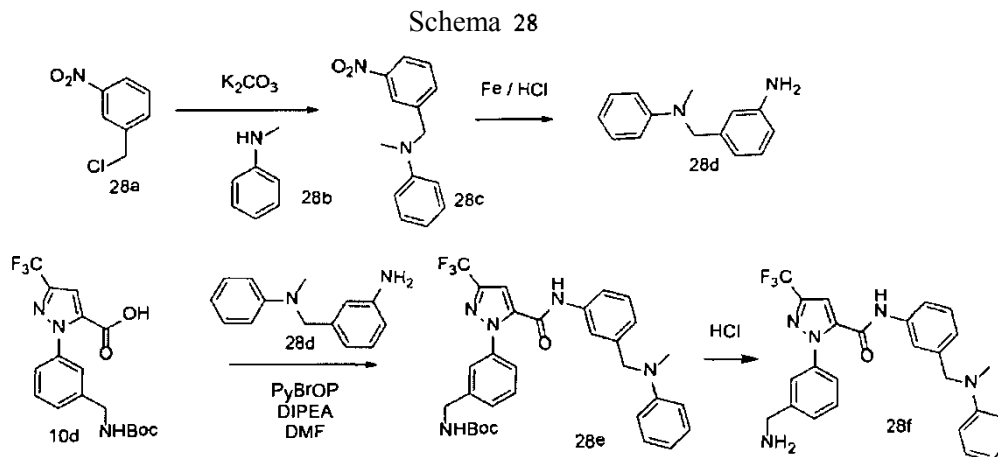
A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (10d) (0,19 g, 0,493 mmol) in DMF (3 mL) è stato

addizionato N1-fenil-N1-propilbenzen-1,3-diammina (**27d**) (0,134 g, 0,592 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,687 mL, 3,94 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 0,253 g, 0,542 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 17 ore e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. La
5 reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (50, 20 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-25%] a fornire *terz*-butile 3-(5-(3-(fenil(propil)ammino)fenilcarbamoile)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato
10 (**27e**) (0,199 g, 0,335 mmol, resa del 68,0%) come un solido bianco; MS (ES+) 616,3 (M+Na), (ES-) 592,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (27f**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(fenil(propil)ammino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**27e**) (0,183 g, 0,308 mmol) in diossano (4
15 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (4 M in diossano, 4,32 mL, 17,26 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-
20 100%) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**27f**) (0,086 g, 0,174 mmol, resa del 56,5%) come un solido giallo pallido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,53 (s, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 4H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 3H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 1,57 (h, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F
25 NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,73 ; MS (ES+) 494,3 (M+1), (ES-) 492,2 (M-1), 528,2

(M+Cl).



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((metil(fenil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (28f)

Fase 1: Preparazione di N-metil-N-(3-nitrobenzil)anilina (28c)

A una soluzione di 1-(clorometil)-3-nitrobenzene (**28a**) (4 g, 23,31 mmol) in DMF (50 mL) è stata addizionata N-metilanilina (**28b**) (2,53 mL, 23,31 mmol) seguita da carbonato di potassio (20,94 g, 152 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore, versata in acqua (200 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (100 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto a fornire il prodotto grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 gm eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire N-metil-N-(3-nitrobenzil)anilina (**28c**) che era abbastanza pura da poter essere utilizzata per la fase successiva; MS (ES+) 243,2 (M+1).

Fase 2: Preparazione di N-(3-amminobenzil)-N-metilanilina (28d)

A una soluzione agitata di N-metil-N-(3-nitrobenzil)anilina (**28c**) (1,5 g, 6,19 mmol) in acido acetico (20 mL) è stata addizionata polvere di ferro (1,729 g, 31,0 mmol), riscaldata a 60 °C e agitata per 30 minuti. La reazione è stata spenta addizionando acqua (100 mL) e filtrata. Il filtrato è stato estratto con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati di etilacetato sono stati

combinati, lavati con acqua (2x 100 mL), soluzione salina (50 mL) essiccati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna a fornire N-(3-amminobenzil)-N-metilanilina (**28d**) (533 mg, 2,51 mmol, resa del 40,6%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,19 - 7,06 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 2H), 6,58 (tt, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,49 - 6,36 (m, 3H), 5,46 (s, 2H, D₂O scambiabile), 4,39 (s, 2H), 2,98 (s, 3H); MS (ES⁺) 213,2 (M + 1).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-((metil(fenil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (28e)

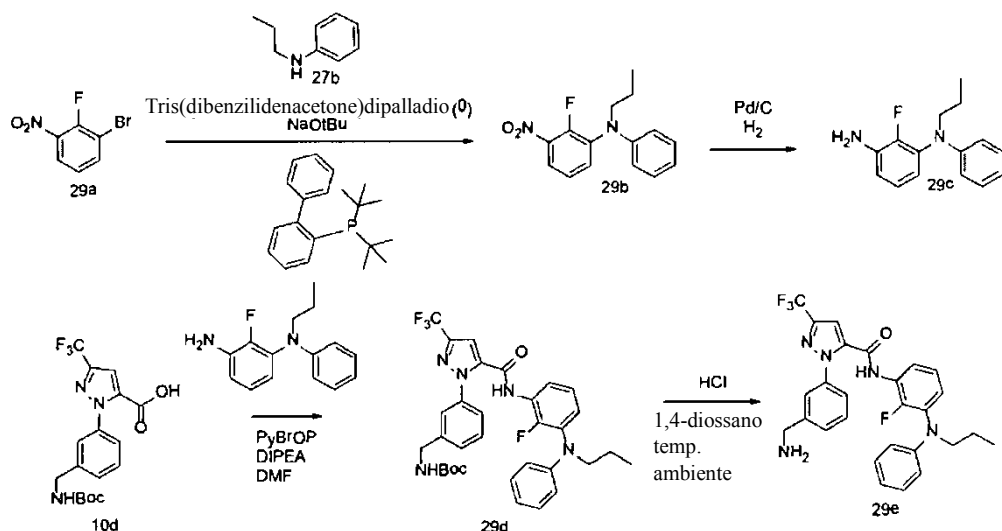
A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (193 mg, 0,5 mmol) in N,N-dimetilformammide (3 mL) è stata addizionata N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,697 mL, 4,00 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,697 mL, 4,00 mmol) e bromo-trispirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP, 256 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 16 ore, diluita con acqua (20 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12g, eluendo con esani in etilacetato/esani 0-100%) a fornire terz-butile 3-(5-((3-((memil(fenil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**28e**) (110 mg, 0,190 mmol, resa del 37,9%) come un materiale appiccicoso incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,59 - 7,45 (m, 4H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); MS (ES⁺) 580,4 (M+1), 602,4 (M+23), (ES⁻) 578,4 (M-1)

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((metil(fenil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (28f)

A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-((3-((metil(fenil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

- 5 il)benzilcarbammato (**28e**) (100 mg, 0,173 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl (0,575 mL, 6,90 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata riscaldata a riflusso per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato essiccato sotto vuoto per una notte, sospeso in etere (25 mL), riscaldato per 30 minuti e agitato a temperatura ambiente per una notte. Il solido separato è stato raccolto mediante
- 10 filtrazione essiccato a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((metil(fenil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5 -carbossammide cloridrato (**28f**) (75 mg, 0,145 mmol, resa dell'84%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 25,7 Hz, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 3,02 (s, 3H); MS (ES⁺) 480,3 (M+1); (ES⁻) 478,2 (M-1), 514,2 (M+35).
- 15

Schema 29



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-

(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (29e)

Fase 1: Preparazione di 2-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (29b)

A una soluzione di 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene (**29a**) (3 g, 13,64 mmol) e N-propilanilina (**27b**) (2,213 g, 16,36 mmol) in toluene (80 mL) è stato addizionato sodio 2-metilpropan-2-olato (1,048 g, 10,91 mmol), bifenil-2-ildi-terz-butilfosfina (0,407 g, 1,364 mmol) e Tris(dibenzilidenacetone)dipalladio (0) (0,375 g, 0,409 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 110 °C per 16 ore sotto un flusso positivo di azoto. La reazione è stata spenta con acqua (75 mL), estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a ottenere 2-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**29b**) (3,451 g, 12,58 mmol, resa del 92%) come un olio giallo-marrone; che era abbastanza puro per essere portato alla fase successiva; MS (ES+) 275,2 (M+1)

Fase 2: Preparazione di 2-fluoro-N1-fenil-N1-propilbenzen-1,3-diammina (29c)

A una soluzione di 2-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**29b**) (3,4 g, 12,40 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato palladio (10% di Pd su carbonio, 0,264 g, 2,479 mmol). La miscela è stata idrogenata per 2,5 ore, filtrata attraverso un tampone di Celite e concentrata fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a ottenere 2-fluoro-N1-fenil-N1-propilbenzen-1,3-diammina (**29c**) (0,295 g, 1,207 mmol, resa del 9,74%) come un olio marrone; MS (ES+) 245,2 (M+1); (ES-) 243,2 (M-1)

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(2-fluoro-3-(fenil(propil)ammino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (29d)

A una soluzione di acido 1-(3-(((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,190 g, 0,493 mmol) in N,N-dimetilformammide (2,98 mL, 38,5 mmol) è stato addizionato 2-fluoro-N1-fenil-N1-propilbenzen-1,3-diammina (**29c**) (0,145 g, 0,592 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,687 mL, 3,94 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP, 0,253 g, 0,542 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 17 ore. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato.(50 mL, 20 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 120 g, eluendo con esani in etilacetato/esani dallo 0-100%) a fornire *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-3-(fenil(propil)ammino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**29d**) (0,182 g, 0,298 mmol, resa del 60,3%) come un solido bianco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,57 (s, 1H), 7,53 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,15 (m, 4H), 6,94 - 6,83 (m, 4H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 1,55 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -129,49; MS (ES+) 634,33 (M+Na), MS (ES-) 610,31 (M-1). Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**29e**)

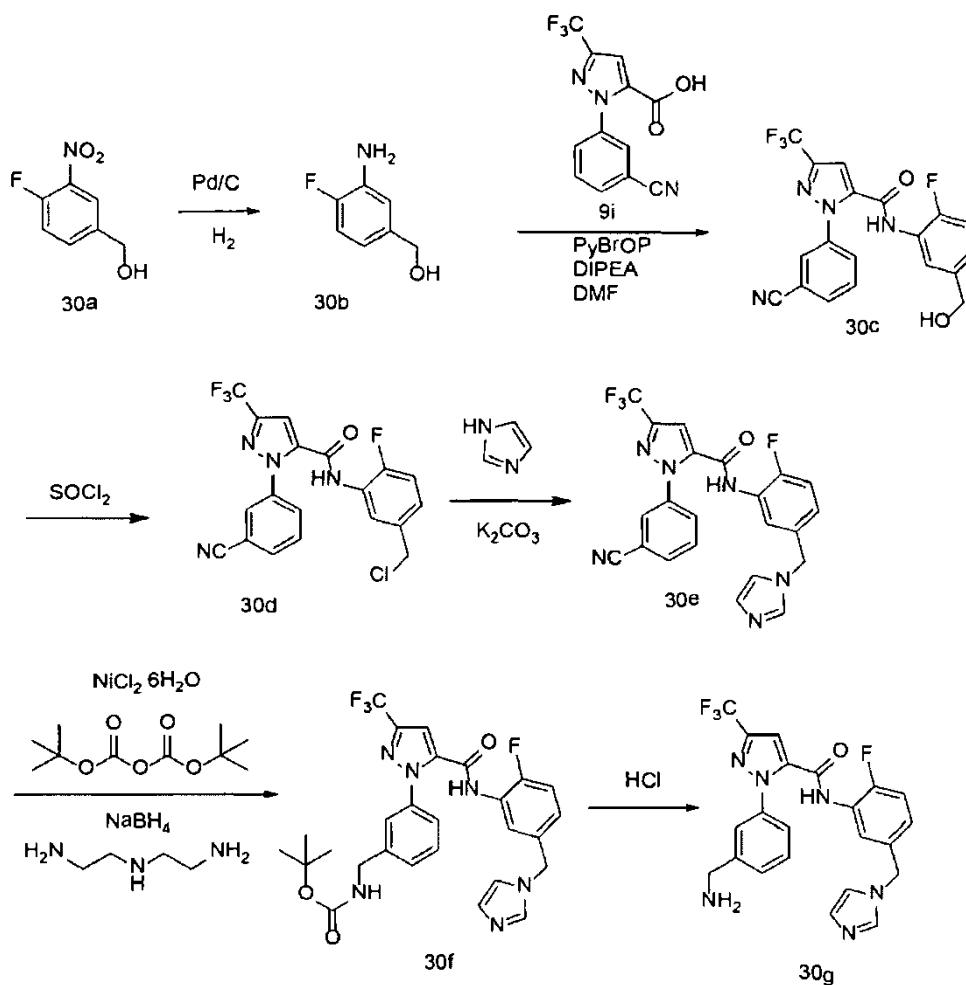
Per una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-3-(fenil(propil)ammino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**29d**) (0,166 g, 0,271 mmol) in diossano (4 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (4 N in diossano) (3,80 mL, 15,20 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 15 ore. L'analisi TLC (CHCl₃/MeOH, 8/2, v/v) mostra che la reazione era completa. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta, il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio allo 0-100%) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-

fluoro-3-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (29e)

come un solido giallo pallido.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 4H), 6,95 - 6,82 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 1,54 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,75, -129,55; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 512,3 (M+1), (ES $^-$) 510,3 (M-1), 546,2 (M+Cl).

Schema 30



Preparazione di N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (30g)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)metanolo (30b)

A una soluzione di (4-fluoro-3-nitrofenil)metanolo (**30a**) (3,81 g, 22,24 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato palladio su carbonio (10%) (0,39 g, 3,67 mmol) ed è stata idrogenata a 60 PSI per 1 ora. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione attraverso Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante
5 cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato/metanolo (9:1) in esani] a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)metanolo (**30b**) (3,05 g, 21,61 mmol, resa del 97%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,52 - 6,33 (m, 1H), 5,20 - 4,91 (m, 3H), 4,32 (dd, J = 5,8, 0,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -138,13.

10 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (30c)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (5,67 g, 20,15 mmol) in DMF (50 mL) è stato addizionato (3-ammino-4-fluorofenil)metanolo (**30b**) (2,37 g, 16,79 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (14,62
15 mL, 84 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (8,61 g, 18,47 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione diluita con acqua (25 mL) è stata estratta con etilacetato (2 x 50 mL), lavata con soluzione salina (25 mL), lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il
20 residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato/metanolo (9/1) in esani] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**30c**) (1,66 g, 4,11 mmol, resa del 24,45%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,78
25 - 7,69 (m, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,15 (m, 2H), 5,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J =

5,7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,98, -124,32.; MS (ES+) 427,2 (M+Na), (ES-) 403,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di N-(5-(clorometil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (30d)

5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**30c**) (1,66 g, 4,11 mmol) in diclorometano (30 mL) è stato addizionato a 0 °C cloruro di tionile (1,798 mL, 24,63 mmol) ed è stata agitata per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto a dare un residuo bianco. Il residuo è stato disciolto in CHCl_3 e trattato con gel di silice (2 g). L'impasto ottenuto è stato purificato
10 mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-50%) a fornire N-(5-(clorometil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**30d**) (1,353 g, resa del 78%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 3H), 7,43 - 7,22 (m, 2H), 4,77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282
15 MHz, DMSO- d_6) δ -60,98 (d, $J = 6,8$ Hz), -121,36.

Fase 4: Preparazione di N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (30e)

A una soluzione agitata di N-(5-(clorometil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**30d**) (0,15 g, 0,355 mmol) in N,N-dimetilformammide (4 mL) è stato addizionato imidazolo (0,121 g, 1,774 mmol) e carbonato di
20 potassio (0,343 g, 2,484 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 5 giorni. La reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato disciolto in metanolo e filtrato su tampone di Celite[®]. Il filtrato è stato fatto evaporare fino a essiccazione e il residuo grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g,
25 eluendo con lo 0-100% di metanolo in cloroformio) a fornire N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-

fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (Celite®) (0,107 g, resa del 66,4%) come un solido spumoso bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,13 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 10,4, 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98 (d, *J* = 5,4 Hz), 122,18; MS (ES+) 455,2 (M+1), (ES-) 453,2 (M-1).

Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (30f)

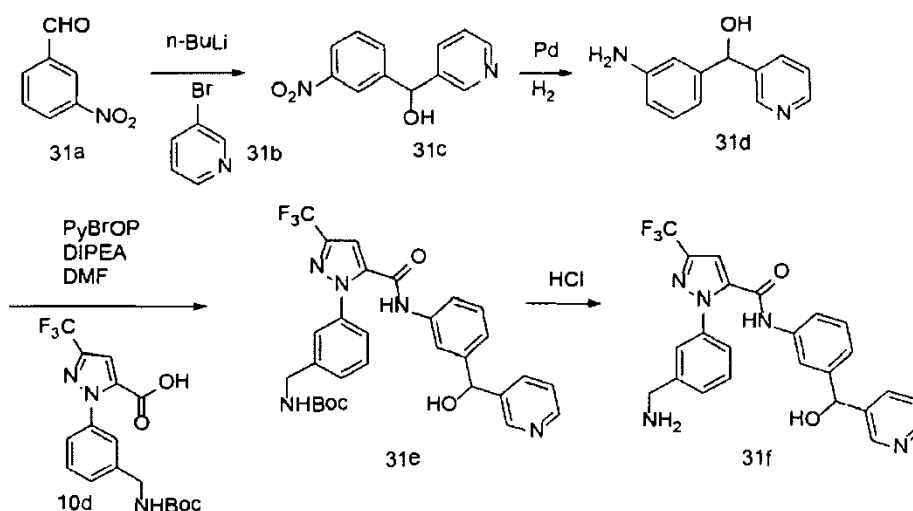
A una soluzione agitata di N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**30e**) (0,1 g, 0,22 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati, di-*terz*-butildicarbonato [(Boc)₂O] (0,144 g, 0,66 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (10,46 mg, 0,044 mmol), boroidruo di sodio (0,050 g, 1,320 mmol) è stato quindi addizionato in piccole porzioni in 5 minuti. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,048 mL, 0,440 mmol) agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua/etilacetato (1:1 25 mL ciascuno. Lo strato organico è stato separato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione, il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di etilacetato/esani) a fornire *terz*-butile 3-(5-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**30f**) (0,042 g, 0,075 mmol, resa del 34,2%) come un solido bianco; MS (ES+) 559,3 (M+1), (ES-) 557,2 (M-1).

Fase 6: Preparazione di N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (30g)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**30f**) (0,022 g, 0,039

mmol) in diossano (4 mL) è stato addizionato idrogeno cloruro (4 N in diossano, 0,551 mL, 2,206 mmol) a gocce e agitato a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di metanolo in cloroformio) a fornire N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**30g**) (0,016 g, 0,035 mmol, resa dell'89%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,58 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,77 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,21 (s, 1H), 8,37 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,75 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 11,3, 3,6, 1,7 Hz, 4H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -121,10; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 459,3 (M+1), (ES⁻) 457,3 (M-1), 493,2 (M+Cl).

Schema 31



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**31f**)

Fase 1: Preparazione di (3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (**31c**)

A una soluzione di 3-bromopiridina (**31b**) (2,89 mL, 30,0 mmol) in etere (20 mL) a -78 °C è stato addizionato goccia a goccia n-BuLi (15,94 mL, 25,5 mmol) e agitato per 30 minuti a -78 °C. Alla 3-piridina litiata è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di 3-

nitrobenzaldeide (**31a**) (4,53 g, 30 mmol) in THF (30 mL) a -78 °C e agitata a -78 °C per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (50 mL). Lo strato organico è stato separato, essiccato, filtrato e concentrato nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su
5 colonna (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a ottenere (3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (**31c**) (2,842 g, 12,34 mmol, resa del 41,1%) come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (dt, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 7,9, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); MS (ES⁺) 231,1 (M+1), (ES⁻) 459,4 (2M-1).

Fase 2: Preparazione di (3-amminofenil)(piridin-3-il)metanolo (**31d**)

A una soluzione di (3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (**31c**) (1 g, 4,34 mmol) in etanolo (36 mL) ed etilacetato (18 mL) è stato addizionato Pd/C al 10% (0,1 g) ed è stata idrogenata a ~ 50 Psi per 2 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite e il
15 filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 2 x 12 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a dare (3-amminofenil)(piridin-3-il)metanolo (**31d**) (209 mg, 24%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (dt, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (dddd, *J* = 7,8, 2,3, 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 7,8, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,61 - 6,56 (m, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 6,40 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H); MS (ES⁺) 201,1 (M + 1). Fase
20
3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**31e**)

A una soluzione di (3-amminofenil)(piridin-3-il)metanolo (**31d**) (80 mg, 0,400 mmol) in
25 N,N-dimetilformammide (4 mL) è stato addizionato acido 1-(3-((terz-

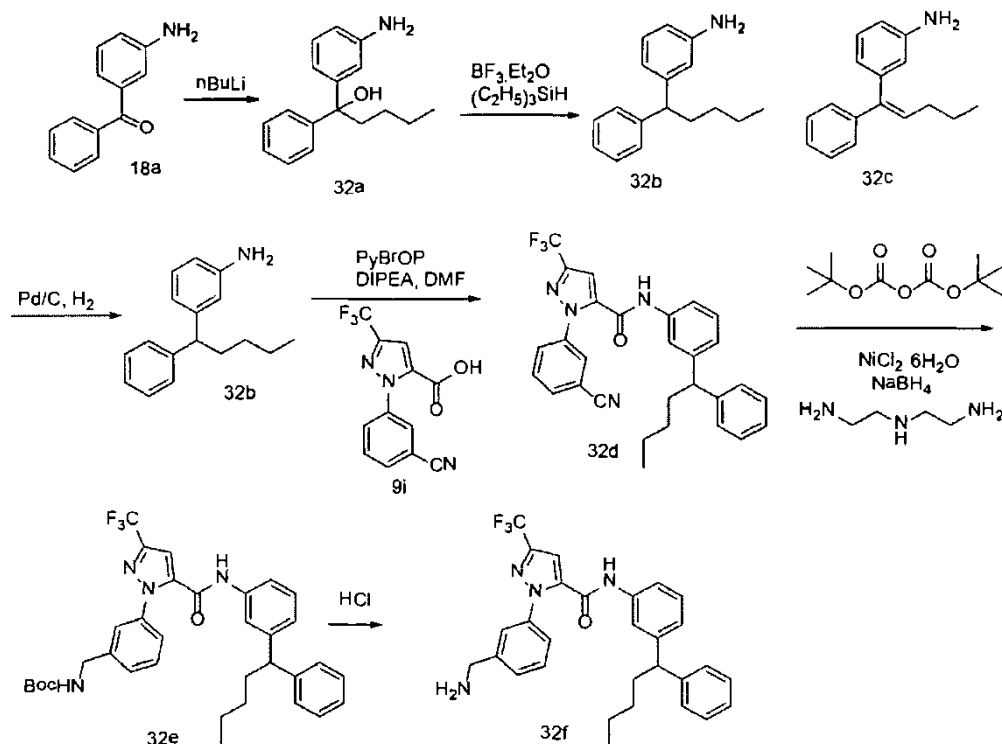
butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (154 mg, 0,400 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,560 mL, 3,22 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBroP, 192 mg, 0,403 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 22 ore e diluita con etilacetato (120 mL). La miscela di reazione è stata lavata con acqua (2 x 60 mL), soluzione salina (60 mL), essiccata su MgSO₄ anidro, filtrata e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a fornire terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**31e**) (153 mg, 68%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,11 (m, 10H), 6,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,80; MS (ES+) 568,3 (*M* + 1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (31f**)**

A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**31e**) (135 mg, 0,238 mmol) in 1,4-diossano (12 mL) è stato addizionato HCl 4 M in diossano (2,5 mL, 10,0 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 17 ore. La reazione è stata diluita con esani e decantata. Il residuo è stato lavato con esani e nuovamente decantato. Il prodotto insolubile è stato disciolto in cloroformio (40 mL)/etanolo (10,00 mL) e convertito in un impasto con 2 g di gel di silice. L'impasto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-(cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**31f**) (93 mg, 84%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,43

(dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,73; MS (ES+) 468,3 (M+1).

Schema 32



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (32f)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-amminofenil)-1-fenilpentan-1-olo (32a)

A una soluzione agitata di (3-amminofenil)(fenil)metanone (**18a**) (2 g, 10,14 mmol) in tetraidrofurano (40 mL) è stato aggiunto n-BuLi (19,01 mL, 30,4 mmol, 1,6 M in esani) a 0 °C. La reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per una notte, spenta aggiungendo una soluzione di cloruro di ammonio (50 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 150 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo grezzo di 1-(3-

amminofenil)-1-fenilpentan-1-olo (**32a**) è stato utilizzato come tale nella fase successiva senza ulteriore purificazione; MS (ES-) 254,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 3-(1-fenilpentil)anilina (32b**) e (Z)-3-(1-fenilpent-1-en-1-il)anilina (**32c**)**

5 Alla soluzione di 1-(3-amminofenil)-1-fenilpentan-1-olo (**32a**) (0,7 g, 2,74 mmol) in diclorometano (10 mL) è stato addizionato a 0 °C trifluoruro di boro eterato (0,695 mL, 5,48 mmol), trietilsilano (1,751 mL, 10,97 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata spenta addizionando soluzione di cloruro di ammonio ed estratta con diclorometano (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua,
10 soluzione salina, essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna a ottenere un composto contenente una miscela inseparabile di 3-(1-fenilpentil)anilina (**32b**) e (Z)-3-(1-fenilpent-1-enil)anilina (**32c**). Questa miscela è stata usata come tale per la fase successiva; MS (ES+) 238,2 (M+1) (**32c**) e 240,2 (M+1, **32b**), (ES-) 239,1 (M-1, **32b**).

15 **Fase 3: Preparazione di 3-(1-fenilpentil)anilina pura (**32b**)**

A una sospensione di Pd-C (10% su carbonio) (10,76 mg, 0,101 mmol) in metanolo (30 mL) è stata addizionata una miscela di 3-(1-fenilpentil)anilina (**32b**) e (Z)-3-(1-fenilpent-1-enil)anilina (**32c**) (240 mg, 1.011 mmol) ed è stata idrogenata a 60 psi per 3 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante
20 cromatografia su colonna flash a fornire 3-(1-fenilpentil)anilina (155 mg, 0,648 mmol, resa del 64,0%) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,49 - 6,41 (m, 2H), 6,34 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 1,22 - 1,05 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+) 240,2 (M+1).

25 **Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-**

1H-pirazolo-5-carbossammide (32d)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (147 mg, 0,522 mmol) in N,N-dimetilformammide (3,16 mL, 40,8 mmol) è stata addizionata una soluzione di 3-(1-fenilpentil)anilina (32b) (150 mg, 0,627 mmol) in N,N-dimetilformammide (3,16 mL, 40,8 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP, 268 mg, 0,575 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 16 ore e spenta con etilacetato (25 mL). La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato (100 mL, 50 mL) e gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con esani in etilacetato/esani dallo 0-20%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (32d) (155 mg, 0,308 mmol, resa del 59,0%) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 5H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 3,88 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+) 525,3, (ES-) 501,2 (M-1).

Fase 5: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-(1-fenilpentil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (32e)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (32d) (137 mg, 0,273 mmol) in metanolo anidro (20 mL), raffreddato a 0 °C, sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (178 mg, 0,818 mmol), cloruro di nichel (II) (12,96 mg, 0,055 mmol) e boroidruro di sodio in porzioni (61,9 mg, 1,636 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 36 minuti a temperatura ambiente, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,059 mL, 0,545 mmol). La

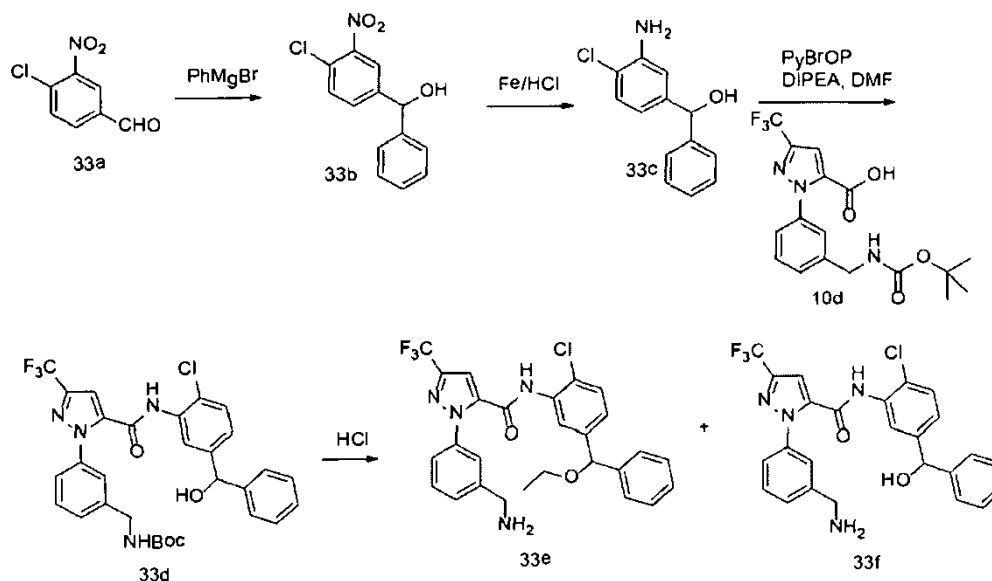
miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Al residuo è stata addizionata acqua (25 mL) e con etilacetato (2 x 25 mL). Lo strato organico è stato combinato, essiccato, filtrato e concentrato nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire **terz-butile 3-(5-(3-(1-fenilpentil)fenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (32e)** (75 mg, resa del 45,3%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 5H), 7,15 (dt, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 - 1,10 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES⁺) 629,3 (M+Na), (ES⁻) 605,2 (M-1), 641,3 (M+Cl).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (32f)

A una soluzione agitata di **terz-butile 3-(5-(3-(1-fenilpentil)fenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (32e)** (0,065 g, 0,107 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato HCl 4 M in diossano (0,357 mL, 4,29 mmol) e riscaldato a riflusso per 30 minuti. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Al residuo è stato addizionato metanolo (50 mL) e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato triturato con etere (25 mL) e il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione, essiccato nel vuoto a dare **1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (32f)** (60 mg) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,31 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 4H), 7,32 - 7,20 (m, 5H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,87 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 0,82 (t, J =

7,2 Hz, 3H); MS (ES+) 507,3 (M+1), 508,3 (M+2), (ES-) 505,2 (M-1), 541,2 (M+35).

Schema 33



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(etossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (33e) e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (33f)

Fase 1: Preparazione di (4-cloro-3-nitrofenil)(fenil)metanolo (33b)

A una soluzione di 4-cloro-3-nitrobenzaldehyde (**33a**) (1 g, 5,39 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) raffreddato a 0 °C è stato addizionato bromuro di fenilmagnesio (8,08 mL, 8,08 mmol, soluzione 1 M in THF) goccia a goccia in un periodo di 2 minuti. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 14 ore, spenta con cloruro di ammonio saturo (50 mL) ed estratta con etilacetato (100 mL, 50 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato allo 0-100%) a dare (4-cloro-3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**33b**) puro (653 mg, resa del 46,0%) come un semisolido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,31 (d, J = 4,0

Hz, 1H), 5,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H); MS (ES+) 286,1 (M+23), 262,1 (M-1), 308,1 (M+35).

Fase 2: Preparazione di (3-ammino-4-clorofenil)(fenil)metanolo (33c)

A una soluzione agitata di (4-cloro-3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**33b**) (600 mg, 2,276 mmol) in acido acetico (10 mL) è stata addizionata polvere di ferro (762 mg, 13,65 mmol) ed è stata riscaldata a 60 °C per 3 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etanolo (100 mL) e filtrata attraverso celite. Il filtrato è stato concentrato nel vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA 80 in cloroformio) a dare (3-ammino-4-clorofenil)(fenil)metanolo (**33c**) (383 mg, 1,639 mmol, resa del 72,0%) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 - 7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H, D₂O scambiabile), 5,53 (s, 1H), 5,29 (s, 2H, D₂O scambiabile); MS (ES+) 234,1 (M+1), 236,1 (M+3)

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(2-cloro-5-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (33d)

A una soluzione di acido 1-(3-(((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,193 g, 0,5 mmol) in N,N-dimetilformammide (3,02 mL, 39,0 mmol) è stato addizionato 3 (3-ammino-4-clorofenil)(fenil)metanolo (**33c**) (0,140 g, 0,6 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,697 mL, 4,0 mmol), Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP) (0,256 g, 0,55 mmol) e a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (100 mL e 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con esani in etilacetato/esani dallo 0-100%) a fornire *terz*-butile 3-(5-(2-cloro-5-

(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**33d**)
(0,059 g, resa del 19,63%) come un olio. MS (ES-) 599,2, 601,2 (M-1)

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(etossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (33e**) e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**33f**)**

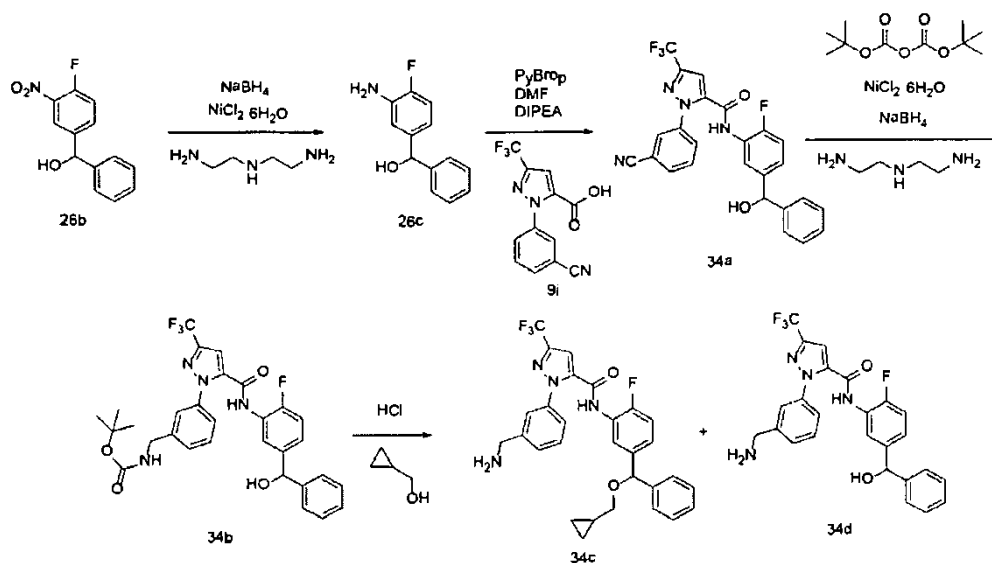
A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(2-cloro-5-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**33d**) (0,053 g, 0,088 mmol) in etanolo (5 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,294 mL, 3,53 mmol) ed è stata agitata per una notte a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata riscaldata a riflusso per 2 ore e concentrata sotto vuoto per rimuovere l'acido cloridrico in eccesso. Il residuo è stato disciolto in etanolo e adsorbito su gel di silice. L'impasto di gel di silice è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 20%) a ottenere:

1. 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(etossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**33e**) (7 mg, 15,01 %) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,53 (t, J = 8,9 Hz, 4H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,34 (t, J = 4,5 Hz, 6H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) 529,2 (M), 531,2 (M+2); (ES-) 529,1 (M), 527,1 (M-2).

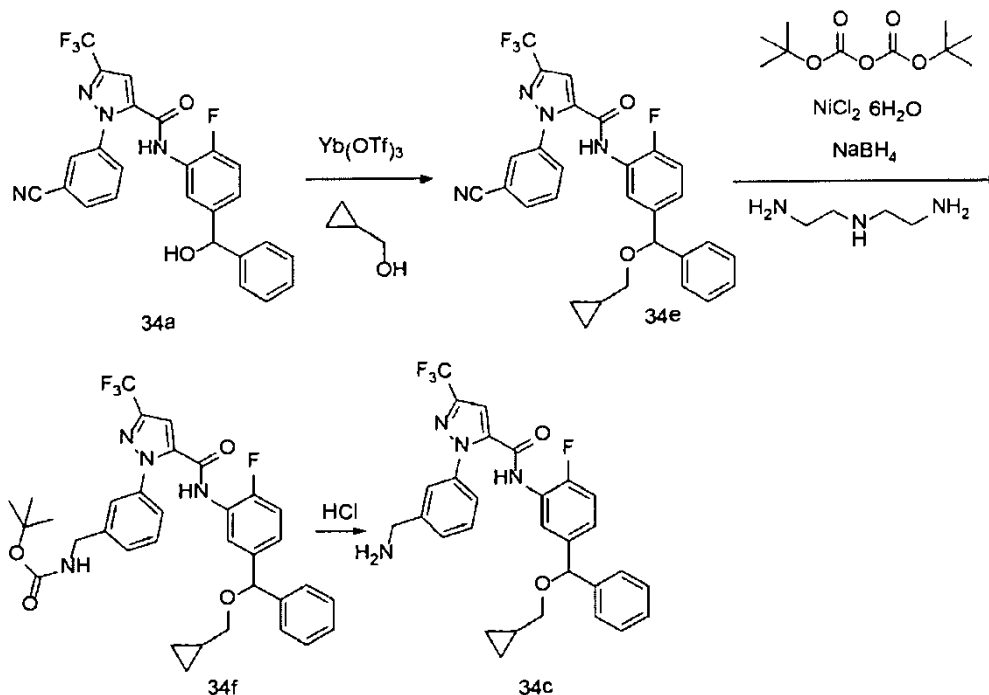
2. 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**33f**) (8 mg, resa del 18,11%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,19 (d, J = 190,4 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,16 (m, 9H), 6,08 (d, J = 4,2 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 2H). MS (ES+) 501,1 (M), 503,1

(M+2); (ES-) 499,1 (M-1).

Schema 34



Metodo alternativo



5

Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (34c) e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazolo-5-carbossammide (34d)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metanolo (26c)

A una soluzione agitata di (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**26b**) (1,077 g, 4,36 mmol) in metanolo anidro (20 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,259 g, 1,089 mmol) seguito da boroidruo di sodio (0,989 g, 26,1 mmol) in porzioni in un periodo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 min a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,941 mL, 8,71 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (25 mL), lavato con acqua (25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metanolo (**26c**) (0,813 g, resa dell'86%) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 - 7,25 (m, 4H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 11,5, 8,2 Hz, 1 H), 6,76 (dd *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,50 (ddd, *J* = 8,2, 4,5, 2,2 Hz, 1 H). 5,76 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,80 - -137,95 (m); MS (ES+) 218 (M+1); (ES-) 216 (M-1)

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (34a)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1 g, 3,56 mmol) in N, N-dimetilformammide (21,48 mL) è stato addizionato (3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metanolo (**26c**) (0,773 g, 3,56 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (1,658 g, 3,56 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (3,10 mL, 17,78 mmol) in successione sotto un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La risultante miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore e spenta con acqua (100 mL). La reazione è stata estratta con etilacetato (2

x 100 mL) e gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire **(34a)** (0,763 g, resa del 45%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,12 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,27 (q, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,69 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,99, -123,32; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 503,1 (M+Na), (ES⁻) 479,1 (M-1), 959,3 (2M-1).

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (34b)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34a**) (0,730 g, 1,520 mmol) in metanolo anidro (15 mL), raffreddata a 0 °C sono stati addizionati di-*terz*-butildicarbonato [(Boc)₂O)] (0,995 g, 4,56 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,072 g, 0,304 mmol) e boroidruro di sodio (0,345 g, 9,12 mmol) in piccole porzioni nell'arco di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 20 minuti a temperatura ambiente, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,328 mL, 3,04 mmol) e agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO₄ e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**34b**)

(0,458 g, resa del 52%) come un solido untuoso; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,56 (s, 1H, D_2O scambiabile), 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 6,00 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 5,69 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,38 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,82, -123,71; MS (ES+) 607,2 (M+Na), (ES-) 583,2 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (34c) e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (34d)

A una soluzione di *terz-butile* 3-(5-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)carbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**34b**) (0,277 g, 0,474 mmol) in 1,4-diossano (10 mL) è stato addizionato a temperatura ambiente goccia a goccia cloruro di idrogeno (4 M in 1,4-diossano, 6,87 mL, 27,5 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con 75 mL di esani e il solido grasso risultante è stato raccolto mediante filtrazione. Il residuo (solido grasso) è stato ridisciolti in cloroformio (40 mL)/ciclopropilmetanolo (1,880 mL, 22,75 mmol), sono stati addizionati 3 g di gel di silice e agitato a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e l'impasto ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 25 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%)] a ottenere:

1. 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34d**) (19 mg, resa dell'8%); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,55 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,17 (m, 8H), 6,01 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H); ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ D_2O) δ 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,38 - 7,18 (m, 8H), 5,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,75, -123,78; MS

(ES⁺): MS (ES⁺) 485,2 (M+1), 969,4 (2M+1), (ES⁻) 483,2 (M-1), 519,2 (M+C1), 967,3 (2M-1).

2. La seconda purificazione su colonna delle frazioni impure [(gel di silice 12 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 100%)] ha dato 1-(3-(amminometil)fenil)-

5 N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**34c**) (39 mg, resa del 15%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 5H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 2H), 0,21 - 0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz,

10 DMSO-*d*₆) δ -60,75, -122,96; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 539,3 (M+1), (ES⁻) 537,2 (M-1); Analisi calcolata per C₂₉H₂₆F₄N₄O₂: C, 64,68; H, 4,87; N, 10,40; trovato: C, 64,58; H, 5,07; N, 10,19

Metodo alternativo per la preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

15 **carbossammide racemica (34c)**

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (34e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34a**) (1,1 g, 2,290 mmol) in ciclopropilmetanolo (14,80 mL, 206 mmol) è stato addizionato itterbio (III) trifluorometansolfonato (1,065 g, 1,717 mmol) ed è stata riscaldata con agitazione a 80 °C per 16 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via e il residuo è stato essiccato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-

25 fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34e**) (1,014 g, resa dell'83%)

come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,57 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 3,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,04 (dddd, $J = 12,2, 8,1, 4,0, 2,6$ Hz, 1H), 0,53 - 0,39 (m, 2H), 0,14 (tq, $J = 4,6, 2,1$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,99, -122,52; MS (ES^+): MS (ES^+) 557,2 (M+Na), MS (ES^-) 533,1 (M-1); IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (Allungamento C-N).

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (34f)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34e**) (0,996 g, 1,863 mmol) in metanolo anidro (10 mL) raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati di-*terz*-butildicarbonato [(Boc) $_2$ O] (1.220 g, 5,59 mmol), boroidruo di sodio (0,423 g, 11,18 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti e concentrata nel vuoto. Il residuo è stato trattato con acqua (15 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire *terz*-butile 3-(5-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

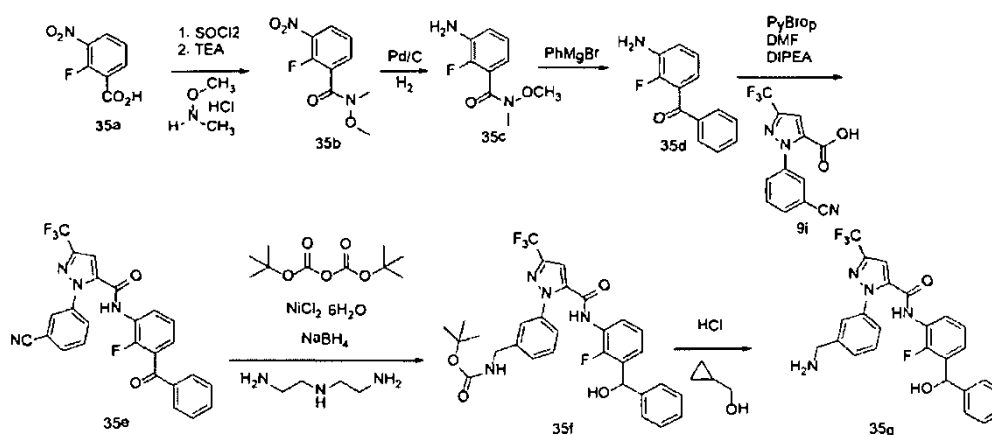
il)benzilcarbammato (**34f**) (445 mg, resa del 37%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,59 (s, 1H, D_2O scambiabile), 7,58 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 7H), 7,29 - 7,21 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,10 - -0,99 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,19 - 0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,83, -122,90; MS (ES^+): MS (ES^+) 661,29 (M+Na), MS (ES^-) 637,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-

((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34c**)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**34f**) (0,431 g, 0,675 mmol) in 1,4-diossano (20 mL) è stata addizionata una soluzione di cloruro di idrogeno 4 M in 1,4-diossano (9,79 mL, 39,1 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34c**) (0,209 g, 0,388 mmol, resa del 57,5%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 5H), 7,28-7,20 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,54-0,38 (m, 2H), 0,21-0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,75, -122,96.; MS (ES⁺) 539,3 (M+1), (ES⁻) 537,2 (M-1). Analisi calcolata per C₂₉H₂₆F₄N₄O₂: C, 64,68; H, 4,87; N, 10,40; Trovato: C, 64,58; H, 5,07; N, 10,19.

Schema 35



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (35g)

Fase 1: Preparazione di 2-fluoro-N-metossi-N-metil-3-nitrobenzammide (**35b**)

A una soluzione di acido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (**35a**) (5,0 g, 27,0 mmol) in toluene (20,0 mL) sono stati addizionati cloruro di tionile (19,71 mL, 270 mmol), una goccia di DMF ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione, co-distillata con toluene (10 mL) una volta ed essiccata sotto vuoto a rimuovere tracce di cloruro di tionile. Il cloruro acido ottenuto è stato disciolto in diclorometano (40 mL) e ad esso è stato addizionato a temperatura ambiente N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (3,95 g, 40,5 mmol) e trietilammina (18,82 mL, 135 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte, lavata con acqua (25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccata, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100%, etilacetato in esano) a fornire 2-fluoro-N-metossi-N-metil-3-nitrobenzammide (**35b**) (5,062 g, resa dell'82%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J = 7,5, 5,6, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,5, 7,7, 1,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -123,00 (t, J = 6,6 Hz); MS (ES+) 251,1 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di metile 3-ammino-2-fluoro-N-metossi-N-metilbenzammide (**35c**)

A una soluzione di 2-fluoro-N-metossi-N-metil-3-nitrobenzammide (**35b**) (3,792 g, 16,62 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato palladio su carbonio (0,8 g) e la miscela è stata idrogenata a 50 psi per 4 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire metile 3-ammino-2-fluoro-N-metossi-N-metilbenzammide (**35c**) (3,072 g, 15,50 mmol, resa del 93%) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (td, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,49 (ddd, J = 7,5, 5,7, 1,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,62 -

3,43 (m, 3H), 3,22 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -138,16 ; MS (ES+) 221,1 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di (3-ammino-2-fluorofenil)(fenil)metanone (35d)

Una soluzione di 3-ammino-2-fluoro-N-metossi-N-metilbenzammide (**35c**) (2,8 g, 14,13 mmol) in THF (60 mL) è stata raffreddata a 0 °C e trattata con fenilmagnesio bromuro (28,7 mL, 28,7 mmol) lentamente seguita da riscaldamento a temperatura ambiente e agitazione a temperatura ambiente per 14 ore. La reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (120 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 100 mL). Gli estratti combinati sono stati essiccati su MgSO_4 , filtrati, fatti evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 50%)] a fornire (3-ammino-2-fluorofenil)(fenil)metanone (**35d**) (1,297 g, resa del 43%) come un olio giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 6,67 - 6,55 (m, 1H), 5,44 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -135,94; MS (ES $^+$): MS (ES+) 238,1 (M+Na), MS (ES-) 214,0 (M-1).

Fase 4: Preparazione di N-(3-benzoil-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (35e)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,38 g, 4,91 mmol), (3-ammino-2-fluorofenil)(fenil)metanone (**35d**) (1,056 g, 4,91 mmol) in N,N-dimetilformammide (30 mL) è stato addizionato bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (2,288 g, 4,91 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,27 mL, 24,54 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti

evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash due volte [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire N-(3-benzoyl-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**35e**) (0,287 g, resa del 12%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,85 (td, $J = 7,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,3, 7,0$ Hz, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, D_2O) δ 8,13 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,1, 2,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 7,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 5H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -61,00, -122,24; IR (KBr, cm^{-1}): 2233 cm^{-1} (Allungamento C-N); MS (ES^+): MS (ES^+) 479,1 (M+1), 501,1 (M+Na), (ES^-) 477,1 (M-1), 955,2 (M+Cl).

Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato

(35f)

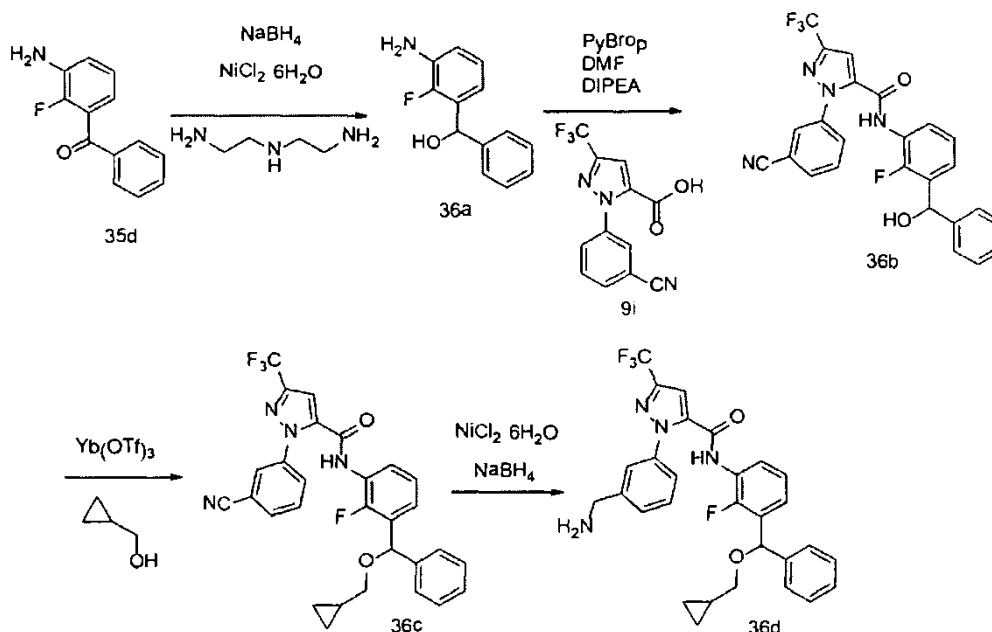
A una soluzione agitata di N-(3-benzoyl-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**35e**) (0,276 g, 0,577 mmol) in metanolo anidro (20 mL) raffreddato a 0 °C, sono stati addizionati, di-*terz*-butildicarbonato [(Boc) $_2$ O] (0,378 g, 1,731 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,027 g, 0,115 mmol), boroidruro di sodio (0,131 g, 3,46 mmol) sono stati quindi addizionati in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 50 minuti a 0 °C, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,125 mL, 1,154 mmol), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (25 mL) ed estratto con etilacetato (2 $\times$ 25 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 , filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su

colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire *terz*-butil 3-(5-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**35f**) (0,212 g, resa del 63%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,58 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,08 (d, J = 4,3 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,93 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,83, -127,57; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 607,2 (M+Na), (ES⁻) 583,2 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (35g**)**

Per una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**35f**) (0,151 g, 0,258 mmol) in 1,4-diossano (18 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (2,78 mL, 11,11 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in cloroformio/ciclopropilmetanolo (1,452 mL, 17,57 mmol) e impastato con 2 g di gel di silice, quindi il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire BCX-6967 (0,109 g, resa dell'87%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,64 (s, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 5H), 7,32 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,10 (d, J = 4,2 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,92 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,81, -127,34; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 485,2 (M+1), (ES⁻) 483,2 (M-1), 519,1 (M+Cl).

Schema 36



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (36d)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-2-fluorofenil)(fenil)metanolo (36a)

5 A una soluzione agitata di (3-ammino-2-fluorofenil)(fenil)metanone (**35d**) (1,25 g, 5,81 mmol) in metanolo anidro (50 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) (0,345 g, 1,452 mmol) e boroidruro di sodio (0,879 g, 23,23 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,255 mL, 11,62 mmol) agitata per ulteriori 30 minuti e

10 concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato trattato con acqua (50 mL), ed estratto con etilacetato (2 × 75 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 50%)] a fornire (3-ammino-2-fluorofenil)(fenil)metanolo (**36a**) (0,834 g, resa del 66%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 1H), 6,64 (dddd, *J* = 18,3, 9,3, 7,1, 1,8 Hz, 2H), 5,94 - 5,74 (m,

15

2H), 5,03 (s, 2H, D₂O scambiabile); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -140,94; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 240,1 (M+Na), MS (ES⁻) 216,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (36b)

5 In una beuta a collo singolo da 250 mL contenente una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,263 g, 4,49 mmol), (3-ammino-2-fluorofenil)(fenil)metanolo (**36a**) (0,813 g, 3,74 mmol) in N,N-dimetilformammide (DMF) (22,60 mL, 292 mmol) è stato addizionato bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop, 2.094 g, 4.49 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (3,26 mL, 18,71
10 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore, diluita con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash due
15 volte [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**36b**) (1,378 g, resa del 77%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,26 -
20 7,15 (m, 2H), 6,09 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,93 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,00, -127,24; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 503,1 (M+Na), MS (ES⁻) 479,1 (M-1); IR (KBr, cm⁻¹): 2235 cm⁻¹ (Allungamento C-N). Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**36c**)

25 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-

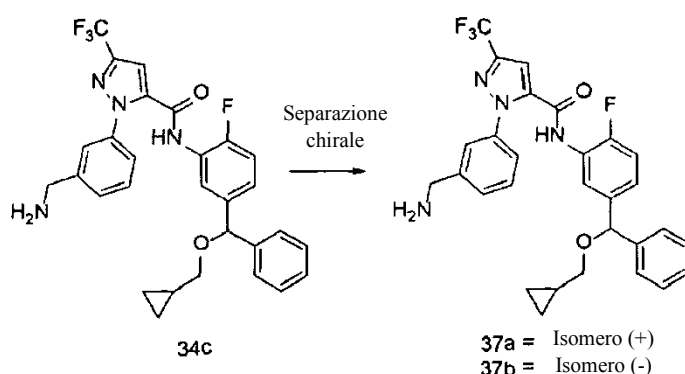
(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**36b**) (0,193 g, 0,402 mmol) in ciclopropilmetanolo (2,89 mL, 40,2 mmol) è stato addizionato itterbio (III) trifluorometansolfonato (0,498 g, 0,803 mmol) ed è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via, diluito con cloroformio (2 x 50 mL) e filtrato attraverso un tampone di Celite. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**36c**) (63 mg, resa del 29%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 5H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 1H), 0,52 - 0,42 (m, 2H), 0,20 - 0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,99, -126,92; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 557,16 (M+Na), (ES⁻) 533,22 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (36d**)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**36c**) (0,060 g, 0,112 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,027 g, 0,112 mmol) e boroidruro di sodio (0,025 g, 0,674 mmol) in piccole porzioni in 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 2 x 12 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**36d**) (24 mg, resa del 40%) come un solido bianco; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 6H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 2H), 0,15 (ddd, J = 5,5, 4,7, 3,6 Hz, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 D $_2$ O) δ 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,36 (d, J = 4,5 Hz, 5H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,13 - 0,98 (m, 1H), 0,56 - 0,40 (m, 2H), 0,15 (dt, J = 4,4, 2,8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,76, -127,15; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 539,2 (M+1), MS (ES $^-$) 537,2 (M-1), 573,1 (M+Cl).

Schema 37



Preparazione

di

(+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-

((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (37a) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (37b)

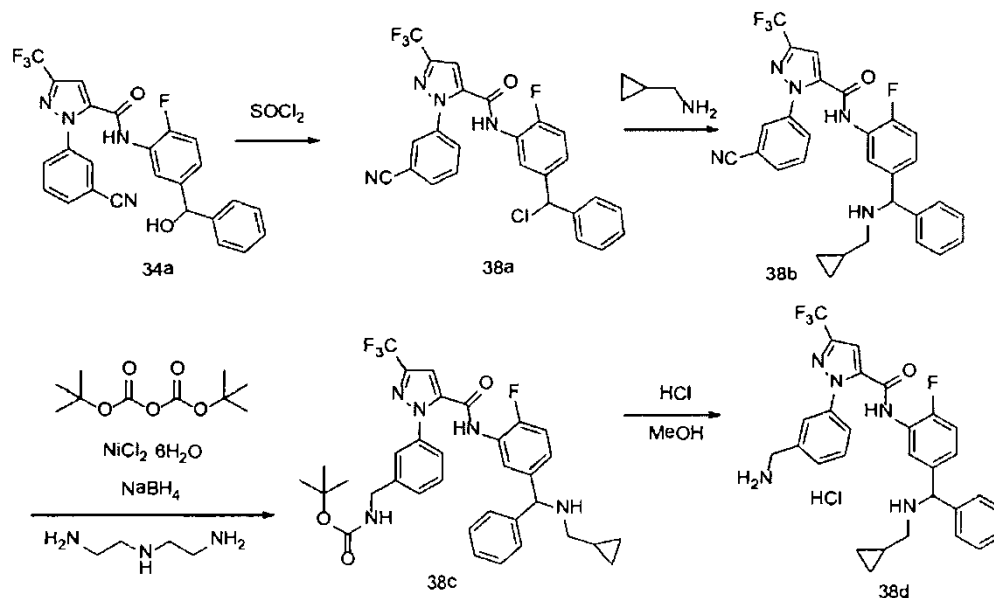
1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**34c**) (1,24 gm) è stata purificata mediante HPLC di preparazione chirale utilizzando la colonna AD-H chirale 80/20/0,1 (esano/etanolo/TEA) 0,8 mL/min UV 260 nM, tempo di ciclo di 20 minuti (Temperatura 20°C) a ottenere:

1. (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**37a**) (213 mg, ee = 18,32%)
Rt = 14,453 [40,8415%, (-)- isomero]; Rt = 15,713 [59,1585% (+)-isomero]. Questo

materiale è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2 x 12g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato/metanolo (9:1) in esani) a fornire prodotto grezzo (45 mg); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 7,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,33 (d, J = 4,3 Hz, 5H), 7,25 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,03 (dd, J = 11,7, 5,5 Hz, 1H), 0,56-0,39 (m, 2H), 0,22-0,06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,73, -122,98; MS (ES+) 539,2 (M+1), 537,2 (M-1), 573,1 (M+Cl).

2. (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**37b**) (55 mg, ee = 37,8%) Rt = 14,433 [68,9002%, (-)- isomero] Rt = 15,793 [31,0998%, (+)-isomero]. Questo materiale è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1) a fornire (12,3 mg) prodotto puro, $[\alpha]_D = -3,90$ [CH $_3$ OH, 0,615].

Schema 38



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide racemica (38d)

Fase 1: Preparazione di N-(5-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (38a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**34a**) (0,462 g, 0,962 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,211 mL, 2,89 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. Alla miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a dare N-(5-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**38a**) (0,208 g, 0,417 mmol, resa del 43,4%) come un solido untuoso giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,88 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 3H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,9, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 10,0, 8,7 Hz, 1H), 7,32 (dt, *J* = 4,3, 1,1 Hz, 4H), 6,57 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,09, -121,678; MS (ES+) 534,2 (M+1); (ES-) 533,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-((((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (38b)

A una soluzione di N-(5-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**38a**) (0,17 g, 0,341 mmol) in THF (10 mL) è stata addizionata ciclopropilmetanammia (0,591 mL, 6,82 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per una notte. Una quantità aggiuntiva di ciclopropilmetanammia (0,591 mL, 6,82 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 48 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (10 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 10 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (10 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato

mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo lo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**38b**) (0,12 g, 0,225 mmol, resa del 66,0%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1 H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,15 (m, 6H), 4,84 (s, 1H), 2,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 1H), 0,43 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (dd, J = 5,3, 3,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,06, -123,36; MS (ES+) 534,2 (M+1); (ES-) 533,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-(((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-

2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (38c)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**38b**) (0,12 g, 0,225 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato di-terz-butile dicarbonato [(Boc)₂O] (0,196 g, 0,900 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,013 g, 0,056 mmol).

Boroidruo di sodio (0,051 g, 1,350 mmol) è stato addizionato alla miscela di reazione in piccole porzioni nell'arco di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,126 mL, 1,163 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti prima dell'evaporazione del solvente sotto vuoto. Il residuo è stato trattato con acqua (15 mL) ed estratto con etilacetato (2 × 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati

su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/esano dallo 0 al 50%)] a fornire terz-butile 3-(5-(5-

((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**38c**) (0,12 g, 0,188 mmol, resa del 32,4%) come un olio incolore; ¹H

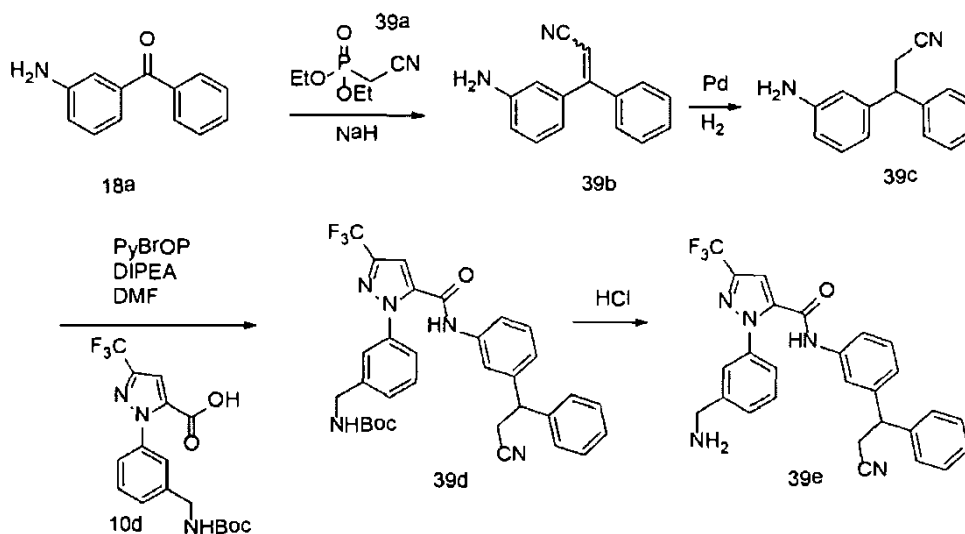
NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (dd, J =

12,6, 6,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 10H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,92 (dd, J = 13,7, 5,7 Hz, 1H), 0,43 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, J = 5,6, 4,9, 2,1 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,82 , -123,76 ; MS (ES+) 638,3 (M+1); (ES-) 636,3 (M-1).

5 **Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-
(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (38d)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-(((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbamato (**38c**) (0,12 g, 0,188
10 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato HCl (0,286 mL, 9,41 mmol) e agitato a riflusso per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Quantità in tracce di HCl e acqua sono state rimosse mediante distillazione azeotropica sotto vuoto usando etanolo (10 mL) e toluene (10 mL). Il residuo è stato essiccato in una pompa del vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 8 g, eluendo con lo 0-25% di
15 metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**38d**) (0,044 g, 0,082 mmol, resa del 43,5%) come un solido giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,12
20 (s, 2H), 2,32 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,01 - 0,86 (m, 1H), 0,45 - 0,34 (m, 2H), 0,13 - 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ - 60,83; -123,36; MS (ES+) 538,3 (M+1); (ES-) 536,1 (M-1), 572,2 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₂₇F₄N₅O·1.25HCl·H₂O: C, 57,94; H, 5,07; Cl, 7,37; N, 11,65; Trovato: C, 58,12; H, 4,99; Cl, 7,40; N, 11,34.

Schema 39



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-ciano-1-fenilettil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (39e)

Fase 1: Preparazione di (E/Z)-3-(3-amminofenil)-3-fenilacrilonitrile (39b)

5 A una sospensione di NaH (0,507 g, 12,68 mmol) in DME (10 mL) è stato addizionato dietilcianometilfosfonato (39a) (1,835 mL, 11,66 mmol) a 0 °C. La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 1 ora. Alla miscela di reazione è stata addizionata una soluzione di (3-amminofenil)(fenil)metanone (**18a**) (1 g, 5,07 mmol) in DME (10,00 mL) a 0 °C e agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata spenta con cloruro di ammonio acquoso saturo (50 mL) a 0 °C estratto con etilacetato (2 × 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 × 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 40 g) a ottenere (E/Z)-3-(3-amminofenil)-3-fenilacrilonitrile (**39b**) (1,1 g, 98%); MS (ES+) 243,1 (M+Na); (ES-) 219,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 3-(3-amminofenil)-3-fenilpropanonitrile (39c)

15 A una sospensione di Pd/C (10%) (0,012 g, 0,113 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato (E/Z)-3-(3-amminofenil)-3-fenilacrilonitrile (**39b**) (0,25 g, 1,135 mmol) ed è stata

idrogenata a 60 psi per 14 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a ottenere 3-(3-amminofenil)-3-fenilpropanonitrile (**39c**) (180 mg, 71,3%); MS (ES+) 245,1 (M+Na); (ES-) 221,1 (M-1)

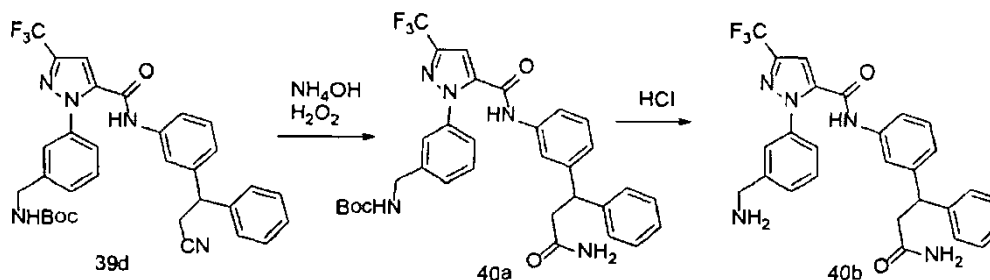
Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (39d**)**

A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (144 mg, 0,375 mmol) in N,N-dimetilformammide (2,5 mL) è stato addizionato 3-(3-amminofenil)-3-fenilpropanonitrile (**39c**) (100 mg, 0,45 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,522 mL, 3,00 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP, 192 mg, 0,412 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (100 mL, 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esano allo 0-100%) a ottenere terz-butile 3-(5-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**39d**) (180 mg, resa dell'81%) come un solido incolore; MS (ES+) 612,2 (M+Na); (ES-) 588,8 (M-1). Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**39e**)

A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**39d**) (0,090 g, 0,153 mmol) in acetonitrile (4 mL) è stato addizionato acido cloridrico, 4 N in 1,4-diossano (0,763 mL, 3,05 mmol), è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo

è stato sospeso in etere (30 mL) e il solido che si è separato è stato raccolto per filtrazione, essiccato sotto vuoto a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-ciano-1-fenilettil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**39e**) (70 mg, resa del 94%); ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,38 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,72 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64-7,47 (m, 5H), 7,33 (d, J = 4,1 Hz, 5H), 7,26-7,19 (m, 2H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H); MS (ES⁺) 490,3 (M+1), (ES⁻) 488,2 (M-1), 524,2 (M+35).

Schema 40



Preparazione di N-(3-(3-ammino-3-osso-1-fenilpropil)fenil)-1-(3-

(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (40b)

Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-(3-ammino-3-osso-1-fenilpropil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (40a)

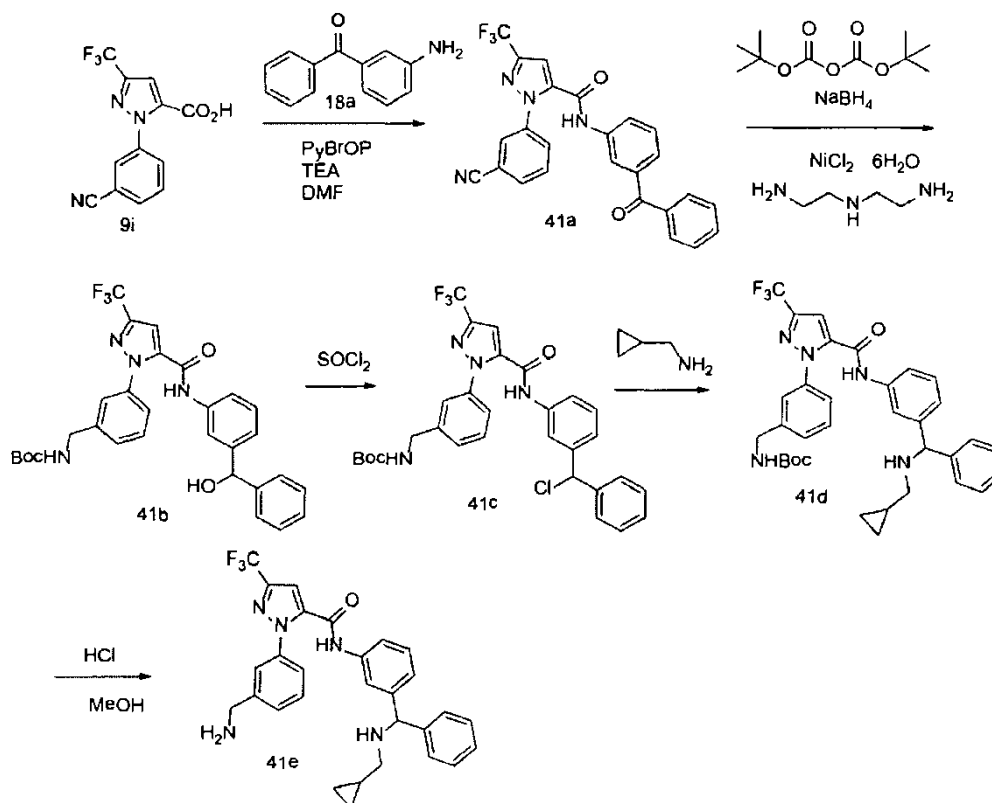
A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(3-(2-ciano-1-fenilettil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**39d**) (0,07 g, 0,119 mmol) in MeOH (4 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato NH₄OH concentrato (0,826 mL, 5,94 mmol), soluzione di perossido di idrogeno al 35% (1,559 mL, 17,81 mmol) ed è stata agitata per 16 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con una miscela allo 0-100% (9:1) di etilacetato e metanolo in esani] a fornire terz-butile 3-(5-(3-(3-ammino-3-osso-1-fenilpropil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**40a**) (47 mg, resa del 65,2%); MS (ES⁺) 630,3 (M+Na); (ES⁻) 606,3 (M-

1).

Fase 2: Preparazione di N-(3-(3-ammino-3-osso-1-fenilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (40b)

A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(3-(3-ammino-3-osso-1-fenilpropil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**40a**) (0,040 g, 0,066 mmol) in metanolo (3 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,110 mL, 1,317 mmol) e riscaldato a riflusso per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato sospeso in etere e il solido separato è stato raccolto per filtrazione, essiccato sotto vuoto. Il solido è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 4 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 20%) a ottenere N-(3-(3-ammino-3-osso-1-fenilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**40b**) (15 mg, resa del 44,9%) come un solido bianco; ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 - 7,43 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 5H), 7,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,78 (dd, J = 7,9, 3,6 Hz, 2H) .; MS (ES+) 508,3 (M+1), (ES-) 542,2 (M+35).

Schema 41



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (41e)

5 Fase 1: Preparazione di N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (41a)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (5,42 g, 19,27 mmol) in DMF (100 mL) è stato addizionato a temperatura ambiente (3-amminofenil)(fenil)metanone (18a) (3,8 g, 19,27 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (27 mL, 155 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (9,42 g, 19,42 mmol). La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 39 ore sotto atmosfera di azoto e diluita con etilacetato (600 mL). La miscela di reazione è stata lavata con acqua (2 × 300 mL), soluzione salina (200 mL), essiccata, filtrata e concentrata nel vuoto. Il

residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a dare N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**41a**) (4,704 g, 53%) come un solido bianco, contaminato con (3-amminofenil)(fenil)metanone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 3H), 7,93 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 4H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98.

Fase 2: Preparazione di N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (41b**)**

A una soluzione agitata di N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**41a**) (4,704 g, 10,22 mmol) in metanolo anidro (100 mL), raffreddata a 0 °C sono stati addizionati di-*terz*-butile dicarbonato [(Boc)₂O] (6,76 g, 30,7 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,5 g, 2,103 mmol). Alla miscela di reazione è stato addizionato boroidruro di sodio (2,367 g, 61,3 mmol) in porzioni in 45 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a temperatura ambiente e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (2,3 mL, 21,08 mmol). La miscela è stata agitata per 30 minuti e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato trattato con acqua (200 mL) ed estratto con etilacetato (400 e 150 mL). Lo strato organico è stato combinato essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%)] a fornire N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**41b**) (2,71 g, 46,8%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,39 (m, 5H), 7,38 - 7,17 (m, 8H), 7,13 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81; MS (ES+) 589,26 (M+Na)

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (41d)

A una soluzione di N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**41b**) (0,142 g, 0,25 mmol) in diclorometano (2,5 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,073 mL, 0,999 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. Alla miscela di reazione contenente terz-butile 3-(5-((3-(cloro(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**41c**) è stata addizionata ciclopropilmetanammia (0,217 mL, 2.500 mmol) e agitata a temperatura ambiente per una notte. L'analisi TLC mostra solo terz-butile 3-(5-((3-(cloro(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**41c**). Alla miscela di reazione è stato addizionato diclorometano (5 mL) e ulteriore ciclopropilmetanammia (0,217 mL, 2,5 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente diluita con diclorometano (10 mL), lavata con acqua (10 mL), essiccata, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**41d**) (0,07 g, 0,113 mmol, resa del 45,2%) che era sufficientemente buono da essere utilizzato come tale per la fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 7H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 2,1 Hz, 9H), 0,94 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 0,41 - 0,34 (m, 2H), 0,09 - 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,80 ; MS (ES+) 620,4 (M+1); (ES-) 618,3 (M-1).

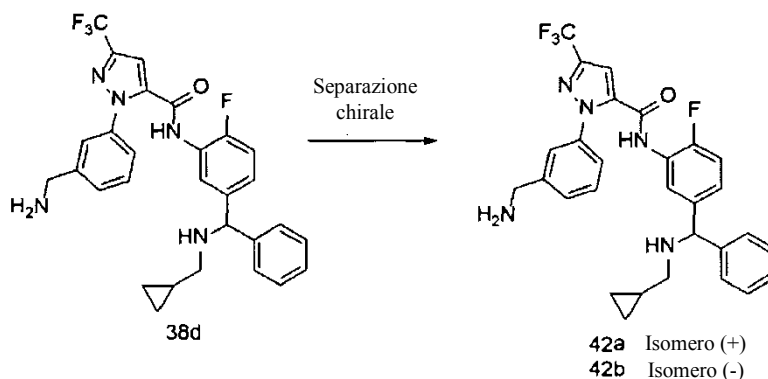
Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (41e)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-(((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)carbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)benzilcarbammato (**41d**) (0,07 g, 0,113 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,069 mL, 2,259 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte seguita da riscaldamento a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Quantità in tracce di HCl e acqua sono state rimosse mediante distillazione azeotropica sotto vuoto usando etanolo (10 mL) e toluene (10 mL). Il residuo è stato essiccato in una pompa del vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 8 g, eluendo con lo 0-25% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**41e**) (0,031 g, 0,060 mmol, resa del 52,8%) come un solido igroscopico giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,23 (m, 4H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,99 - 0,86 (m, 1H), 0,42 - 0,34 (m, 2H), 0,04 (td, *J* = 5,5, 3,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,72; MS (ES+) 520,3 (M+1); (ES-) 518,2 (M-1).

Schema 42



Preparazione

di

(+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-

(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (42a) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (42b)

5 **Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (42a) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (42b)**

10 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**38d**) (1,09 gm) è stato purificato mediante il metodo di SFC preparativa utilizzando la seguente condizione.

Colonna	ChiralPak AD-H 3,0 × 25,0 cm di Chiral Technologies (West Chester, PA)

CO ₂ Co-solvente (Solvente B)	Metanolo: Acetonitrile (1:1) con isopropilammina allo 1%

Metodo isocratico	Co-solvente al 30% a 80 mL/min

Pressione del sistema	200 bar

Temperatura colonna	40°C

Diluyente del campione	Metanolo:acetonitrile (~2:1)

La purificazione ha dato;

1. (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**42b**) (463 mg 99,9% ee); ¹H
15 NMR (300 MHz, Metanolo-*d*₄) δ 7,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 4,9 Hz,

2H), 7,43 - 7,26 (m, 6H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,04 - 0,90 (m, 1H), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,11 - 0,03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, Metanolo- d_4) δ -63,73, -127,27; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 4H), 7,35 - 7,25 (m, 4H), 7,19 (tt, $J = 7,3, 2,7$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,03 - 0,72 (m, 1H), 0,46 - 0,25 (m, 2H), 0,12 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,73, -123,86; MS (ES+) 538,3 (M+1); (ES-) 536,3 (M-1); Rotazione ottica - 4,95 (MeOH, 1,415).

A una soluzione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-

10 (((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**42b**) base libera (0,44 mg, 0,82 mmol) in metanolo (4 mL) è stato addizionato HCl metanolico 2 N (4 mL, preparato da metanolo e HCl concentrato, 4 mmol). La miscela è stata lasciata stare per 15 minuti a temperatura ambiente concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-

15 (((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**42b**) (0,46 gm) come un dicloridrato; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,30 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H), 8,52 (s, 3H), 7,95 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 5H), 7,64 (dt, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 4H), 5,74 - 5,59 (m, 1H), 4,12 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,24 - 1,09 (m, 1H), 0,61 - 0,50 (m, 2H), 0,36 - 0,23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,81, -120,59; MS (ES+) 538,3 (M+1); (ES-) 536,2 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55,42; H, 4,97; Cl, 11,28; N, 11,14; Trovato: C, 55,45; H, 5,13; Cl, 11,12; N, 11,15.

2. (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**42a**) (461 mg 95,1% ee) contaminata con isopropilammina; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H),

25

7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,09 (m, 11H), 4,81 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,92 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, $J = 5,5, 5,0, 1,9$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,68, 124,17; ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- d_4) δ 7,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 4H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,02 - 0,85 (m, 1H), 0,49 - 0,38 (m, 2H), 0,09 - -0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, Metanolo- d_4) δ -63,71, -127,26; MS (ES+) 538,2 (M+1); (ES-) 536,2 (M-1); Rotazione ottica +2,77 (MeOH, 1,95).

A una soluzione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**42a**) base libera di cui sopra (0,44 mg, 0,82 mmol) in metanolo (4 mL) è stata addizionata di HCl metanolico 2 N (4 mL, preparato da metanolo e HCl concentrato, 4 mmol). La miscela è stata lasciata stare per 15 minuti a temperatura ambiente concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**42a**) (0,46 gm) come un dicloridrato; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,24 (d, $J = 20,4$ Hz, 2H), 8,52 (s, 3H), 7,95 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 5H), 7,64 (dt, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 4H), 5,66 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,68 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,24 - 1,12 (m, 1H), 0,63 - -0,48 (m, 2H), 0,36 - 0,24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,81, -120,62; MS (ES+) 538,3 (M+1); (ES-) 536,2 (M-1); Analisi calcolata per

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2.25\text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$: C, 54,54; H, 5,44; Cl, 11,88; N, 11,47;

Trovato: C, 54,34; H, 5,64; Cl, 12,12; N, 11,78

Il seguente metodo analitico SFC è stato utilizzato per controllare la purezza dei composti 42a e 42b

Colonna ChiralPak AD-H $4,6 \times 100$ mm di Chiral Technologies

(West Chester, PA)

CO₂ Co-solvente Metanolo: Acetonitrile (1:1) con isopropilammina allo 0,1%

(Solvente B)

Metodo isocratico Co-solvente al 20% a 4 mL/min

Pressione del sistema 150 bar

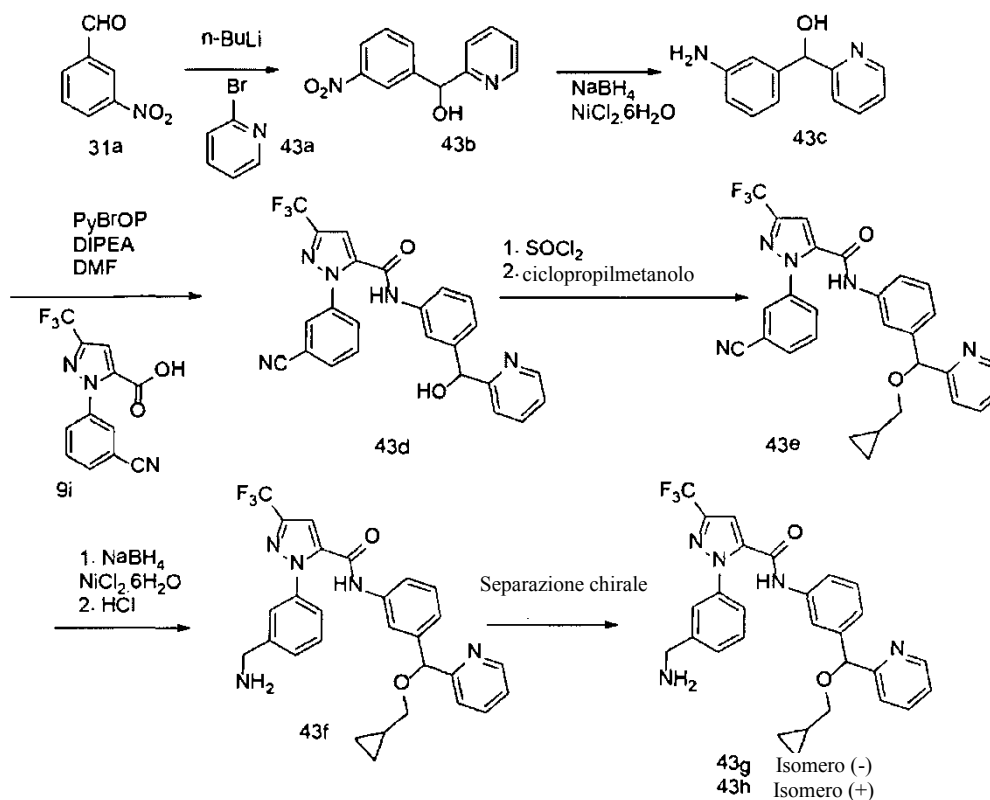
Temperatura colonna 40°C

Diluyente del campione Metanolo

Frazione 1 (**42b**) 1,6 min (Rt) 463 mg 99,9% (ee) 97. 1% (Purezza)

Frazione 2 (**42a**) 2,9 min (Rt) 461 mg 95,1% (ee) 96,5% (Purezza)

Schema 43



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**43f**); (-)-1-(3-

(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43g) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43h);

5 **Fase 1: Preparazione di (3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanolo (43b)**

A una soluzione di 2-bromopiridina (**43a**) (2,9 mL, 29,8 mmol) in etere (20 mL) a -78 °C è stato addizionato goccia a goccia n-BuLi (19,00 mL, 30,4 mmol) e agitato per 30 minuti a -78 °C. Alla 2-piridina litiata è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di 3-nitrobenzaldehyde (**31a**) (4,50 g, 29,8 mmol) in THF (30 mL) a -78 °C ed è stata agitata a -78 °C per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (50 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (75 mL). gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a dare (3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanolo (**43b**) (1,246 g, 18%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,27 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,76 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,26 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); MS (ES⁺): 231,1 (*M* + 1).

20 **Fase 2: Preparazione di (3-amminofenil)(piridin-2-il)metanolo (43c)**

A una soluzione di (3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanolo (**43b**) (1,152 g, 5,00 mmol) in metanolo (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,297 g, 1,251 mmol) seguito da boroidruo di sodio (0,773 g, 20,02 mmol) a porzioni per un periodo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,100 mL, 10,18 mmol), agitata per ulteriori 30

minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (150 mL), lavato con acqua (75 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (75 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (75 mL), essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato
5 mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 0:1)] a fornire (3-amminofenil)(piridin-2-il)metanolo (43c) (746 mg, 75%) come una gomma giallo chiaro. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,75 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,21 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,56 - 6,50 (m, 1H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,1$
10 Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H); MS (ES⁺): 223,1 (M+23).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43d)

A una soluzione di (3-amminofenil)(piridin-2-il)metanolo (43c) (0,983 g, 3,50 mmol) in
15 N,N-dimetilformammide (30 mL) è stato addizionato acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,983 g, 3,50 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,90 mL, 28,1 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (1,676 g, 3,52 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 13 ore e diluita con etilacetato (200 mL). La miscela di reazione è stata lavata con acqua (2 x 100 mL), soluzione
20 salina (75 mL), essiccata su MgSO_4 anidro, filtrata e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 0:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43d) (1,049g, 65%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,65 (s, 1H), 8,44 (ddd, $J = 4,9, 1,8,$
25 0,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,1, 1,4$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2,$

1,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 4H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,16 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,95; MS (ES+): 464,2 (M + 1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43d**) (0,48 g, 1,036 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,240 mL, 3,29 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,3 mL, 9,33 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Al composto di cloro è stato addizionato ciclopropilmetanolo (8,00 mL, 97 mmol), trietilammina (1,300 mL, 9,33 mmol) ed è stato concentrato sotto vuoto per rimuovere la maggior parte del diclorometano. Alla miscela di reazione è stata addizionata trietilammina (1,3 mL, 9,33 mmol) e riscaldata a 70 °C per 14 ore e 100 °C per 6 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato e filtrata. Il filtrato è stato concentrato nel vuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43e**) (231 mg, 43%) come un solido marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51 (s, 1H), 8,29 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,00 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,89 - 6,95 (m, 11H), 5,30 (s, 1H), 3,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,98 - 0,80 (m, 1H), 0,38 - 0,21 (m, 2H), 0,08 - -0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,97; MS (ES+): 540,2 (M + 23). Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**43f**)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)fenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43e**) (30 mg, 0,058 mmol) in MeOH (2 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (3,0 mg, 0,013 mmol) seguito da boroidruo di sodio (14,00 mg, 0,363 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,015 mL, 0,133 mmol) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (100 mL), lavato con acqua (50 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (50 mL). Gli estratti organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43f**) (14 mg, 46%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 7,93 - 7,04 (m, 12H), 5,46 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,20 - 0,11 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, con scambio di D₂O) δ 8,48 - 8,43 (m, 1H), 7,91 - 7,03 (m, 12H), 5,46 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,28 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,14-0,96 (m, 1H), 0,53 - 0,43 (m, 2H), 0,22 - 0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73; MS (ES⁺): 522,3 (M + 1).

A una soluzione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43f**) (193 mg, 0,37 mmol) in acetone (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,123 mL, 1,480 mmol) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato essiccato sotto vuoto per rimuovere HCl in eccesso e disciolto in IPA (2 mL) con riscaldamento per solubilizzare. Alla soluzione omogenea è stato addizionato etere (40 mL) e riscaldato a riflusso per 30 minuti. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con etere ed essiccato sotto vuoto a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide dicloridrato (**43f**) (0,227 g, 0,382 mmol, resa del 103%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, ossido di deuterio) δ 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,25 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 5,8, 1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 2,5 Hz, 4H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (dt, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 0,99 - 0,88 (m, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), 0,07 - -0,07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, D₂O) δ -62,34; MS (ES-) 520,3 (M-1); Analisi calcolata per C₂₈H₂₆F₃N₅O₂·1,9HCl H₂O: C, 55,24; H, 4,95; Cl, 11,06; N, 11,50; Trovato: C, 55,59; H, 5,19; Cl, 10,91; N, 10,83.

Fase 6: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43g) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43h)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**43f**) (158 mg) è stata separata mediante HPLC preparativa chirale utilizzando CHIRALPAK AD-H, colonna chirale 5μ, 4,6x250 mm, portata 1 mL/min, solvente: 90% esano/10% EtOH/0,1% DEA, UV = 254 nM, a fornire:

1. (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43g**) (0,066 g, 98,2% ee, Rt = 10,432 min.

Questo prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio per 13 minuti) a dare 50 mg di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide pura (**43g**); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 1H), 7,81 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 4H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,78 (s,

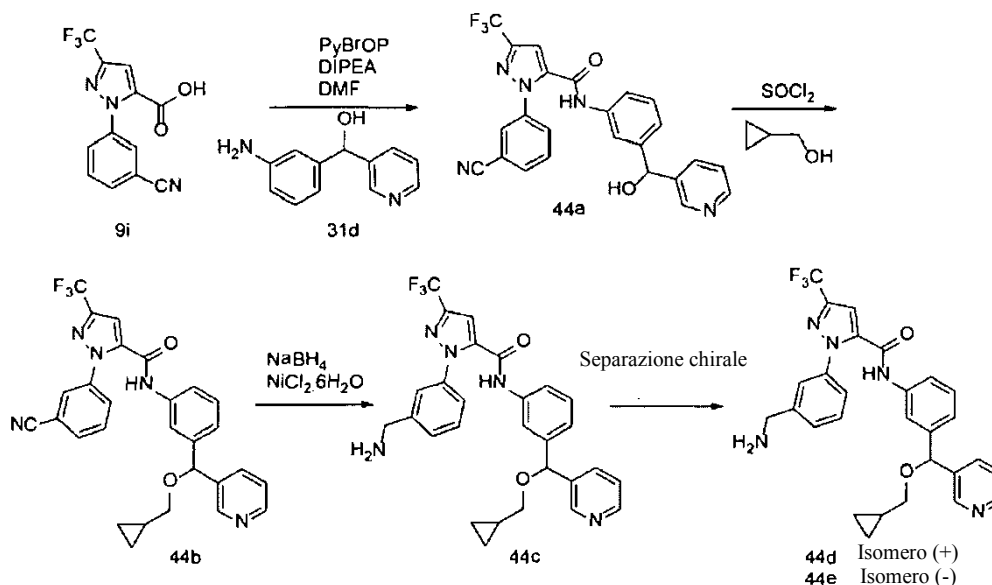
2H), 3,28 (dd, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 2H), 2,37 - 2,09 (m, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 1H), 0,56 - 0,33 (m, 2H), 0,27 - 0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,71; MS (ES+) 522,3 (M+1); (ES-) 556,3 (M+Cl); Rotazione ottica -11,04 (MeOH, 2,5); Analisi calcolata per $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 63,39; H, 5,13; N, 13,20; Trovato: C, 63,18; H, 5,13; N, 12,83;

5 Purezza chirale verificata mediante HPLC chirale utilizzando CHIRALPAK AD-H, 5 μ , 25 cm, 0,8 mL/min, Solvente: 75% esano/24% EtOH/0,1% TEA, UV = 260 nM, tempo di ciclo 14 min Rt = 6,157 min (picco 1, **43g**, 100%) 9,32 (picco 2, **43h**, 0%).

2. (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43h**) (0,071 g, 98,8% ee, Rt = 18,373 min). Questo prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio per 13 minuti) a dare 40 mg di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide pura (**43h**); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,37 - 8,24 (m, 1H), 7,64 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,00 - 0,79 (m, 1H), 0,44 - 0,18 (m, 2H), 0,13 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ 60,71; MS (ES+) 522,3 (M+1); (ES-) 556,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 62,85; H, 5,18; N, 13,09; Trovato: C, 63,17; H, 5,24; N, 12,70; Rotazione ottica 11,51 (MeOH, 2,05); Purezza chirale verificata mediante

10 HPLC chirale utilizzando CHIRALPAK AD-H, 5 μ , 25 cm, 0,8 mL/min, Solvente: 75% esano/24% EtOH/0,1% TEA, UV = 260 nM, tempo di ciclo 14 min Rt = 6,157 min (picco 1, **43g**, 0% ee) 9,313 (picco 2, **43h**, 100% ee).

Schema 44



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (44c); (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (44d) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (44e)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (44a)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,463 g, 1,648 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(piridin-3-il)metanolo (31d) (0,33 g, 1,648 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,435 mL, 8,24 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 0,922 g, 1,978 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (50

mL), essiccato, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**44a**) (0,653 g, 1,409 mmol, resa dell'86%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 4H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,15 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98; MS (ES-) 462,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1 H-pirazolo-5-carbossammide (44b)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**44a**) (0,24 g, 0,518 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,12 mL, 1,647 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (0,22 mL, 1,58 mmol), agitata a temperatura ambiente per 1 ora, addizionato ciclopropilmetanolo (5,00 mL, 60,4 mmol), trietilammina (0,5 mL, 3,59 mmol), è stata concentrata a rimuovere la maggior parte del diclorometano. mediante addizione di ulteriore trietilammina (0,5 mL, 3,59 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 2 ore, 100 °C per 6 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**44b**) (124 mg, 46%) come una gomma giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1

Hz, 1H), 7,78 - 7,58 (m, 5H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 1,13 - 0,97 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 2H), 0,200,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,97; MS (ES $^{+}$): 518,3 (M + 1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (44c)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**44b**) (108 mg, 0,209 mmol) in MeOH (6 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (11,00 mg, 0,046 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (50 mg, 1,296 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,05 mL, 1,296 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in etilacetato (150 mL) e acqua (75 mL). Lo strato acquoso è stato separato e l'estratto con etilacetato (75 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (75 mL), essiccati su MgSO_4 filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice due volte con 4 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9: 1)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**44c**) (0,042 g, 39%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,13 (m, 11H), 5,55 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 6,8, 2,5 Hz, 2H), 1,121,00 (m, 1H), 0,53 - 0,35 (m, 2H), 0,22 - 0,06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,74; MS (ES $^{+}$): 522,3 (M+1).

Fase 4: Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (44d) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (44e)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**44c**) (231 mg) è stata separata
5 utilizzando HPLC chirale preparativa utilizzando CHIRALPAK AD-H, 5 μ , 4,6x250 mm, portata 1 mL/min, Solvente: 80% esano/20% EtOH/0,1% DEA, UV = 254 nM a fornire:

1. (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**44d**) (0,0791 g, R_t = 6,28 min, 99,8% ee).

Questo prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12

10 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio per 13 minuti a una portata di 50 mL/min)

a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide pura (**44d**) (60 mg) come un solido bianco;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,26 (m, 11H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,26 (dd,

15 J = 6,8, 2,3 Hz, 2H), 1,16 - 0,96 (m, 1H), 0,56 - 0,37 (m, 2H), 0,27 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F

NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,71; MS (ES+) 522,3 (M+1); (ES-) 520,3 (M+1);

Rotazione ottica = +10,86 (metanolo, 3,0). Purezza chirale verificata eseguendo HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H 76/24/0,1 (esano/etanolo/TEA) 0,8 mL/min UV 260

nM, tempo di ciclo 14 min (temperatura 25 °C). R_t = 6,817 (100% ee, picco 1, 44d), R_t =

20 10,043 (0%, picco 2, **44e**); Analisi calcolata per $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 62,85; H, 5,18;

N, 13,09; trovato: C, 62,90; H, 5,11; N, 12,73.

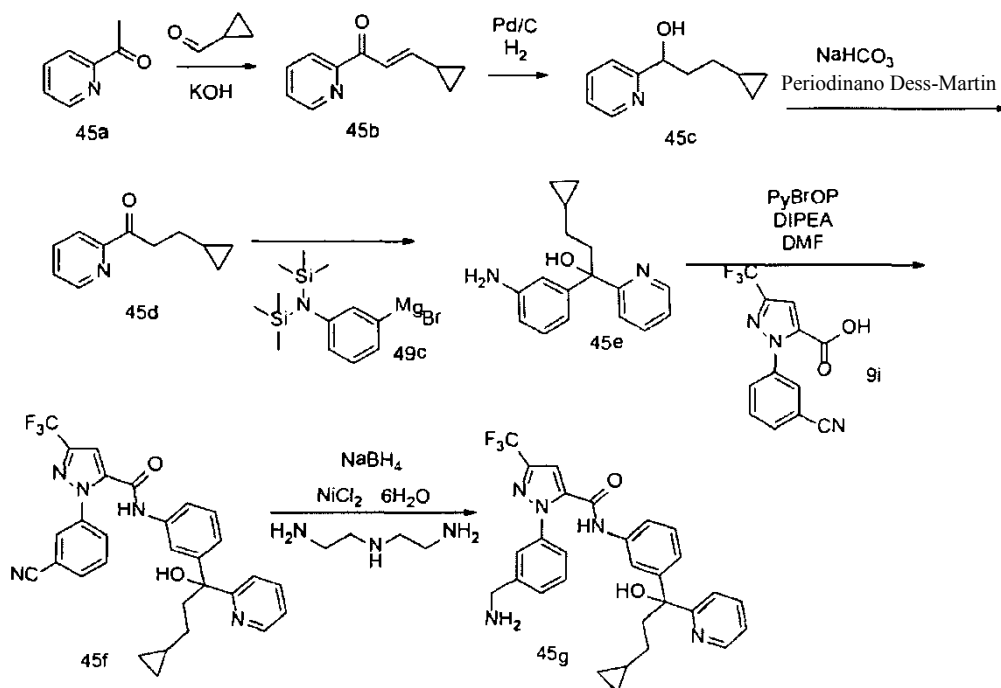
2. (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**44e**) (0,083 g, R_t = 8,961 min, 99,0% ee).

Questo prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12

25 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio per 13 minuti a una portata di 50 mL/min)

a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**44e**) (60 mg) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 2H), 1.16 - 0.96 (m, 1H), 0.56 - 0.34 (m, 2H), 0.27 - 0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.71; MS (ES+) 522.3 (M+1); (ES-) 520.3 (M+1); Rotazione ottica = -11.33 (metanolo, 3.0); purezza chirale verificata eseguendo HPLC chirale utilizzando una colonna AD-H 76/24/0.1 (esano/etanolo/TEA) 0,8 mL/min UV 260 nM, 14 minuti tempo di ciclaggio (Temp 25 °C). R_t = 6,817 (0% ee, picco 1, **44d**), R_t = 9,943 (100%, picco 2, **44e**); Analisi calcolata per $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 62,85; H, 5,18; N, 13,09; Trovato: C, 62,88; H, 5,12; N, 12,70.

Schema 45



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-

2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**45g**)

Fase 1: Preparazione di (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-one (45b)

A una soluzione agitata di 1-(piridin-2-il)etanone (**45a**) (1,516 mL, 13,27 mmol) in metanolo (100 mL) raffreddata a 0 °C sono stati addizionati ciclopropancarbossaldeide (1,5 mL, 19,90 mmol) e idrossido di potassio acquoso (1 N, 2,65 mL, 2,65 mmol). La reazione è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata acidificata con acido cloridrico 1 N e concentrata sotto vuoto per rimuovere metanolo. Il residuo grezzo è stato disciolto in etilacetato (100 mL) lavato con soluzione di carbonato di sodio, acqua (2 × 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a ottenere (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il) prop-2-en-1-one puro (**45b**) (479 mg, 20,85%), che era buono per essere utilizzato come tale per la successiva, MS (ES+) 174,1 (M+1).

Fase 2: Preparazione di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (45c)

A Pd/C (10%, 0,230 g, 0,216 mmol) in metanolo (50 mL) è stato addizionato (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-one (**45b**) (1,5 g, 8,66 mmol) ed è stato idrogenato a 60 psi per 2 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a ottenere 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il) propan-1-olo (**45c**) (1,02 g, 66,5%) come un olio. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,58 (dt, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 1,83 (dddd, *J* = 13,6, 9,2, 7,2, 4,6 Hz, 1H), 1,66 (dtd, *J* = 13,3, 8,1, 6,7 Hz, 1H), 1,22 (dt, *J* = 8,1, 6,5 Hz, 2H), 0,73 - 0,58 (m, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), 0,03 - -0,06 (m, 2H); MS (ES+) 200,1 (M+23).

Fase 3: Preparazione di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-one (45d)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il) propan-1-olo (**45c**) (1 g, 5,64 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato NaHCO₃ (1,422 g, 16,93 mmol) e periodinano Dess-Martin (4,79 g, 11,28 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 0 °C per 30 minuti e riscaldata a temperatura ambiente in 15 minuti. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta addizionando bicarbonato di sodio saturo acquoso (25 mL), estratta con diclorometano (2 × 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 × 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con 0-100% di etilacetato in esano) a dare 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-one (**45d**) (836 mg, 85 %) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (ddd, *J* = 4,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,13 - 7,87 (m, 2H), 7,77 - 7,56 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,54 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,83 - 0,67 (m, 1H), 0,45 - 0,32 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); MS (ES+) 176,1 (M+1). Fase 4: Preparazione di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (**45e**)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-one (**45d**) (400 mg, 2,283 mmol) in tetraidrofurano (15 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio bromuro (**49c**) (2,283 mL, 2,283 mmol) a 0 °C. La reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 2 ore. La reazione è stata spenta con una soluzione di cloruro di ammonio (25 mL), estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 25 g eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a ottenere 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (**45e**) (365 mg, 59,6%). Questo era sufficientemente pure da essere utilizzato come tale nella fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (ddd, *J* = 8,0, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 7,4, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,8

Hz, 1H), 6,75 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,64 (ddd, $J = 7,7, 1,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,31 (ddd, $J = 7,8, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,36 (ddd, $J = 13,3, 11,1, 5,2$ Hz, 2H), 1,17 - 0,89 (m, 2H), 0,60 (dq, $J = 11,9, 7,0, 3,9$ Hz, 1H), 0,39 - 0,26 (m, 2H), -0,04 - -0,17 (m, 2H); MS (ES+) 291,2 (M+23).

5 **Fase 5: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (45f)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (297 mg, 1,056 mmol) in DMF (6 mL) è stato addizionato 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il) propan-1-olo (**45e**) (340 mg, 1,267 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,471 mL, 8,45 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP, 541 mg, 1,161 mmol) a temperatura ambiente ed è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (100 mL, 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati ed essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su
10 colonna (gel di silice 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**45f**) (328 mg, 58,4%); MS (ES+) 532,2 (M+1).

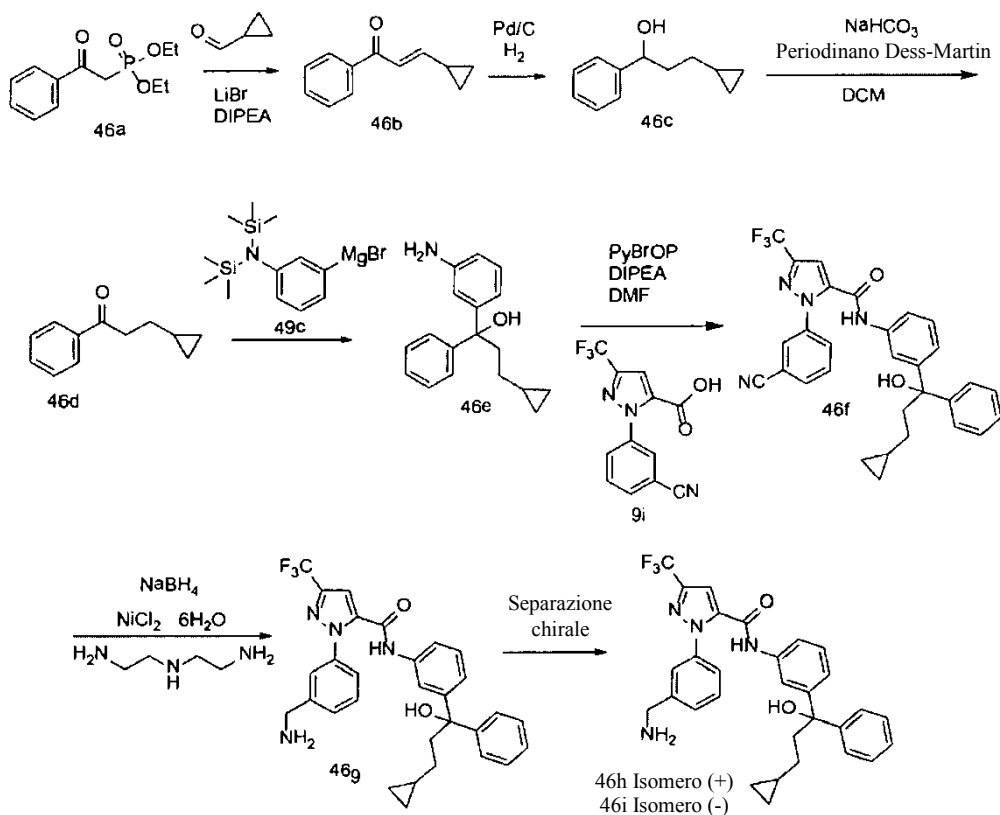
Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (45g)

20 A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**45f**) (300 mg, 0,564 mmol) in metanolo (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (29,2 mg, 0,123 mmol), A questo è stato addizionato in piccole porzioni tetraidroborato di sodio (133 mg, 3,53 mmol) per un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 15 minuti, spenta
25 addizionando N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,135 mL, 1,298 mmol) e agitata per 30

minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto a rimuovere metanolo. Il residuo è stato adsorbito su gel di silice e purificato due volte mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 100%) e (gel di silice 2 x 4 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 30%) a fornire

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (70 mg, 0,131 mmol, resa del 23,16%) come un solido incolore; ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,68 - 8,48 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (ddd, *J* = 7,5, 3,9, 1,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 5,84 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,87 (s, 2H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,33 (s, 2H, D₂O scambiabile), 1,12 (m, 2H), 0,78 - 0,56 (m, 1H), 0,49 - 0,32 (m, 2H), -0,01 (m, 2H); MS (ES⁺) 536,3 (M+1), (ES⁻) 534,1 (M-1), 570,0 (M + 23).

Schema 46



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (46g), (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (46h) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (46i)

Fase 1: Preparazione di (E)-3-ciclopropil-1-fenilprop-2-en-1-one (46b)

A una soluzione agitata di dietile 2-osso-2-fenilettilfosfonato (**46a**) (1,8 g, 7,02 mmol) in acetonitrile (50 mL) è stato addizionato LiBr (0,610 g, 7,02 mmol) e diisopropiletilammina (DIPEA, 2,454 mL, 14,05 mmol), ciclopropancarbossaldeide (0,529 mL, 7,02 mmol) è stata addizionata goccia a goccia a temperatura ambiente e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite e concentrata sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 24 g, eluendo con etilacetato in esani allo 0-100%) a dare (E)-3-ciclopropil-1-fenilprop-2-en-1-one (**46b**) (315 mg, 26,0 %) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, Cloroformio-*d*) δ 8,00 - 7,87 (m, 2H), 7,63 - 7,42 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 15,1, 10,3 Hz, 1H), 1,83 - 1,59 (m, 1H), 1,14 - 0,94 (m, 2H), 0,84 - 0,65 (m, 2H); MS (ES⁺): 173,1 (M+1).

Fase 2: Preparazione di 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (46c)

A una sospensione di Pd/C (10%, 97 mg, 0,091 mmol) in etilacetato (35 mL) è stato addizionato (E)-3-ciclopropil-1-fenilprop-2-en-1-one (**46b**) (315 mg, 1.829 mmol) ed è stata idrogenata a 60 psi per 1 ora. La reazione è stata filtrata attraverso Celite e concentrata sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 24 g, eluendo con etilacetato in esani allo 0-30%) a dare (**46c**) (260 mg, 81%) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 - 7,14 (m, 5H), 5,10 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,52 (ddd, *J* = 7,3, 5,7, 4,4 Hz, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 1,35 - 1,08 (m, 2H), 0,72 - 0,59 (m, 1H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), -0,04 (ddt, *J* = 5,2, 4,2, 2,0 Hz, 2H); MS (ES⁺): 199,1 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-one (**46d**)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (**46c**) (0,250 g, 1,418 mmol) in diclorometano (30 mL) a 0 °C è stato addizionato bicarbonato di sodio (0,336 g, 4,00 mmol), periodinano Dess-Martin (1,191 g, 2,67 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente in 15 minuti, filtrata attraverso un tampone di Celite e concentrata sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 24 g, eluendo con etilacetato in esani allo 0-30%) a dare 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-one (**46d**) (150 mg, 60,7 %) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,47 (ddt, *J* = 8,2, 6,6, 1,2 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,81 - 0,59 (m, 1H), 0,41 - 0,24 (m, 2H), 0,04 - -0,05 (m, 2H); MS (ES⁺): 197,1 (M+Na).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (**46e**)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-one (**46d**) (150 mg, 0,861 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio bromuro (**49c**) (1,722 mL, 1,722 mmol) a 0 °C. La reazione è stata lasciata sotto agitazione per 2 ore a 0 °C, spenta con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio (25 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 24 g, eluendo con etilacetato in esani allo 0-100%) a dare 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (**46e**) (180 mg, 78 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,32 (ddd, *J* = 7,8, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,07 (ddd, *J* = 28,3, 13,6, 6,4 Hz, 2H), 0,61 (dd, *J* = 11,7, 6,1 Hz, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,09 (td, *J* = 5,2, 3,5 Hz, 2H); MS (ES⁺): 290,2 (M+Na), MS (ES⁻):

266,1 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (46f)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico
5 (9i) (1,008 g, 3,58 mmol) in N,N-dimetilformammide (20 mL) è stato addizionato 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (46e) (1,15 g, 4,30 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (5,01 mL, 28,7 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 1,838 g, 3,94 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 16 ore spenta con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 150
10 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con esani in etilacetato/esano dallo 0-40 al 100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (46f) (1,6 g, 84 %) che è stata presa come tale per la fase successiva;
15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,3, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 1,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 0,63 (s, 1H), 0,43 - 0,26 (m, 2H), -0,04 - -0,14 (m, 2H); MS (ES-) 529,2 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (46g)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (46f) (0,77 g, 1,451 mmol) in metanolo (75 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,075 g, 0,316 mmol) seguito da tetraidroborato di sodio (0,549 g, 14,51 mmol) in piccole porzioni per un
25 periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 15 minuti, spenta addizionando N1-(2-

amminoetil)etan-1,2-diammina (0,076 mL, 0,737 mmol), agitata per ulteriori 30 minuti a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto per rimuovere il metanolo. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 20 mL), soluzione salina (20 mL), essiccati e concentrati. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (46g) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,34 - 7,11 (m, 6H), 5,48 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,78 (s, 2H), 2,30 (dd, J = 10,5, 5,8 Hz, 4H, 2H D₂O scambiabile), 1,06 (dd, J = 10,7, 5,7 Hz, 2H), 0,62 (q, J = 9,4, 7,3 Hz, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), -0,08 (tt, J = 5,4, 2,8 Hz, 2H); Spett di massa (ES⁺) 535,3 (M+1), 557,3 (M+23), (ES⁻) 533,3 (M-1), 569,3 (M+35).

Fase 7: Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (46h) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (46i)

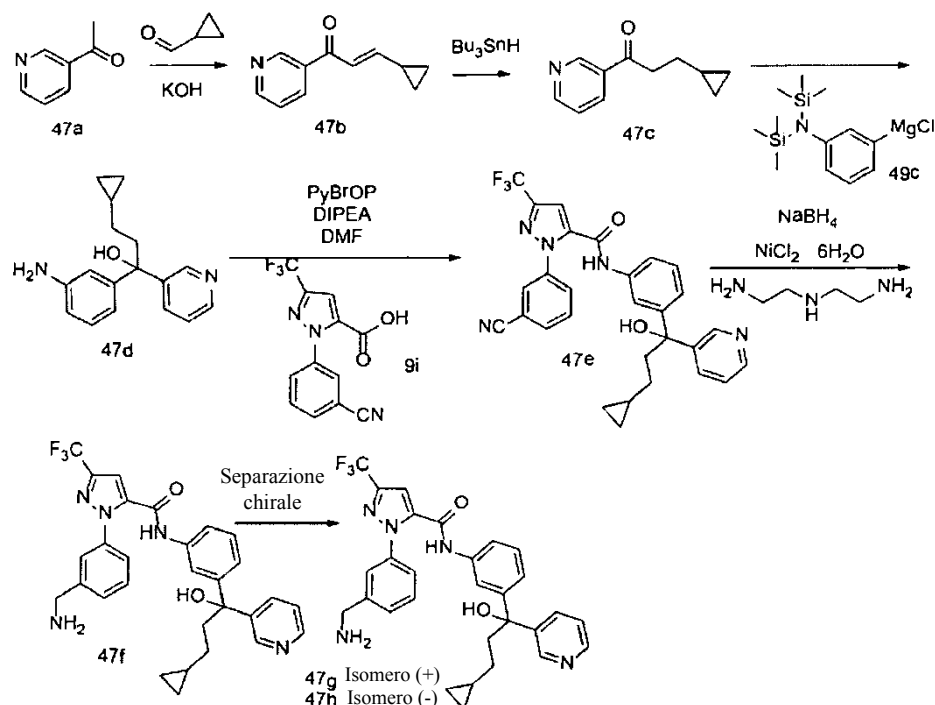
1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**46g**) (367 mg) è stata separata utilizzando HPLC preparativa chirale utilizzando HPLC preparativa purificata mediante chirale utilizzando CHIRALPAK IC, 5μ, 4,6x250 mm, portata 1 mL/min, Solvente: 50% esano/49% DCM/1% EtOH/0,1% DEA, UV = 280 nM, 25 °C, a fornire:

1. Picco 1 corrispondente a (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**46h**) (101,9 mg, 97, 1% ee); HPLC chirale (R_t = 8,975 min, 98,5689% di picco 1 composto **46h**), (R_t =

10,075 min, 1,4311% picco 2, composto **46i**). Questo composto è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 4 g, eluendo allo 0-25-100% di CMA-80 in cloroformio per 25 minuti) a ottenere (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**46h**) (84 mg, 91,49 ee); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = +1,674$ [CH₃OH]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,68 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,21 (m, 4H), 7,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,78 (s, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,61 (h, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,34 (dq, *J* = 8,1, 4,0 Hz, 2H), - 0,08 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H); MS (ES+) 535,3 (M+1), (ES-) 533,3 (M-1); Analisi calcolata per C₃₀H₂₉F₃N₄O₂·0,75H₂O: C, 65,74; H, 5,61; N, 10,22; Trovato C, 66,10; H, 5,82; N, 9,78.

2. Picco 2 corrispondente a (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**46i**) (98,8 mg, 97,5% ee); HPLC chirale (R_t = 9,039 min, 1,2741% picco 1, composto **46h**) (R_t = 10,052, 98,7259% picco 2, composto **46i**). Questo composto è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-30% di MeOH in cloroformio per 25 minuti) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**46i**) (45 mg, 87,3% ee) come un solido bianco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-)2,00$ [CH₃OH, 0,505]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,11 (m, 6H), 5,48 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,78 (s, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 1,36 - 1,00 (m, 3H), 0,62 (ddt, *J* = 10,5, 7,3, 3,7 Hz, 1H), 0,47 - 0,30 (m, 2H), -0,08 (td, *J* = 5,4, 3,8 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,70; MS (ES+) 557,3 (M+Na); Analisi calcolata per C₃₀H₂₉F₃N₄O₂·0,25H₂O: C, 66,84; H, 5,52; N, 10,39; Trovato: C, 66,90; H, 5,74; N, 10,04.

Schema 47



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (47f); (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (47g) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (47h)

Fase 1: Preparazione di (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-one (47b)

A una soluzione agitata di 3-acetilpiridina (**47a**) (9,07 mL, 83 mmol) in metanolo (200 mL) raffreddata a 0 °C sono stati aggiunti ciclopropanecarbossaldeide (9,95 mL, 132 mmol) e idrossido di potassio acquoso (soluzione 1 N, 16,51 mL, 16,51 mmol). La reazione è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata acidificata con acido cloridrico 1 N e concentrata sotto vuoto per rimuovere metanolo. Il residuo grezzo è stato disciolto in etilacetato (300 mL) lavato con soluzione di carbonato di sodio, acqua (2 × 100

mL), soluzione salina (50 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-one (**47b**) (5,99 g, 41,9%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (td, J = 2,7, 0,9 Hz, 1H), 8,80 (ddd, J = 4,9, 3,3, 1,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 1H), 7,57 (ddt, J = 8,0, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 15,1, 10,3 Hz, 1H), 1,80 (dddd, J = 12,5, 10,4, 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 2H); MS (ES⁺) 196,1 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-one (**47c**)

A una soluzione agitata di (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-one (**47b**) (5,93 g, 34,2 mmol) in benzene (150 mL) è stato addizionato tributilstannano (18,42 mL, 68,5 mmol) e riscaldato a riflusso. La reazione è stata agitata a riflusso per 5 ore e raffreddata a temperatura ambiente. Il benzene è stato fatto evaporare e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-one (**47c**) (5,29 g, 88 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,70 (dddd, J = 12,0, 8,1, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 0,40 - 0,21 (m, 2H), 0,06 - -0,05 (m, 2H).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-olo (**47d**)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-one (**47c**) (2 g, 11,41 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (4,23 g, 14,27 mmol) a 0 °C. La reazione è stata lasciata a temperatura ambiente per 12 ore, spenta addizionando una soluzione di cloruro di ammonio (25 mL) ed etilacetato (50 mL). La reazione è stata acidificata con acido cloridrico

(10 mL, 3 N) e agitata per 15 minuti e basificata con soluzione satura di carbonato di potassio (20 mL), estratta con etilacetato (3 x 100 mL). gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 80 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio) a dare 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-olo (**47d**) (3,0 g, 11,18 mmol, resa del 98%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (ddd, *J* = 8,0, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,61 - 6,51 (m, 1H), 6,35 (ddd, *J* = 7,9, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H, D₂O scambiabile), 4,98 (s, 2H, D₂O scambiabile), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,21 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (qt, *J* = 7,2, 3,8 Hz, 1H), 0,41 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (td, *J* = 5,3, 3,7 Hz, 2H).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (47e**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,148 g, 7,64 mmol) in N,N-dimetilformammide (46,1 mL, 596 mmol) è stato addizionato 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-olo (**47d**) (2,46 g, 9,17 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (10,64 mL, 61,1 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,92 g, 8,40 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (200 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 300 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (100 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47e**) (3,63 g, 89 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s,

1H), 8,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 4H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,38 - 7,06 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 2,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 0,64 (s, 1H), 0,41 - 0,27 (m, 2H), -0,06 (dd, $J = 5,8, 4,1$ Hz, 2H); MS (ES-) 530,2 (M-1).

5 **Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (47f)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47e**) (2,038 g, 3,83 mmol) in metanolo (100 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (1,139 g, 4,79 mmol) seguito da tetraidroborato di sodio (1,451 g, 38,3 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 30 minuti, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (3,18 mL, 30,7 mmol) e agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata per rimuovere metanolo, diluita con acqua (200 mL) e agitata per 30 minuti. Il solido separato è stato raccolto per filtrazione. Il solido è stato sospeso in etanolo (100 mL) e concentrato per rimuovere acqua. Il residuo è stato disciolto in metanolo e purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-50%) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**47f**) (575 mg, 1,074 mmol, resa del 28,0%) come un solido incolore.

¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,62 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,77 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19 (dt, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,77 (s, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,04 (s, 2H, D₂O scambiabile), 1,09 (h, $J = 6,7, 6,3$ Hz, 2H), 0,73 - 0,54 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 2H) ; Spettrometria di massa (ES+) 536,3 (M+1),

(ES-) 534,3 (M-1), 570,4 (M+35).

Fase 6: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (47g) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (47h)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47f**) (317 mg) è stata separata mediante HPLC preparativa chirale utilizzando CHIRALPAK AD-H, 5 μ , 4,6x250 mm, portata 1 mL/min, Solvente: 85% esano/15% EtOH/0,1% DEA, UV = 254 nM, 25 °C; a fornire:

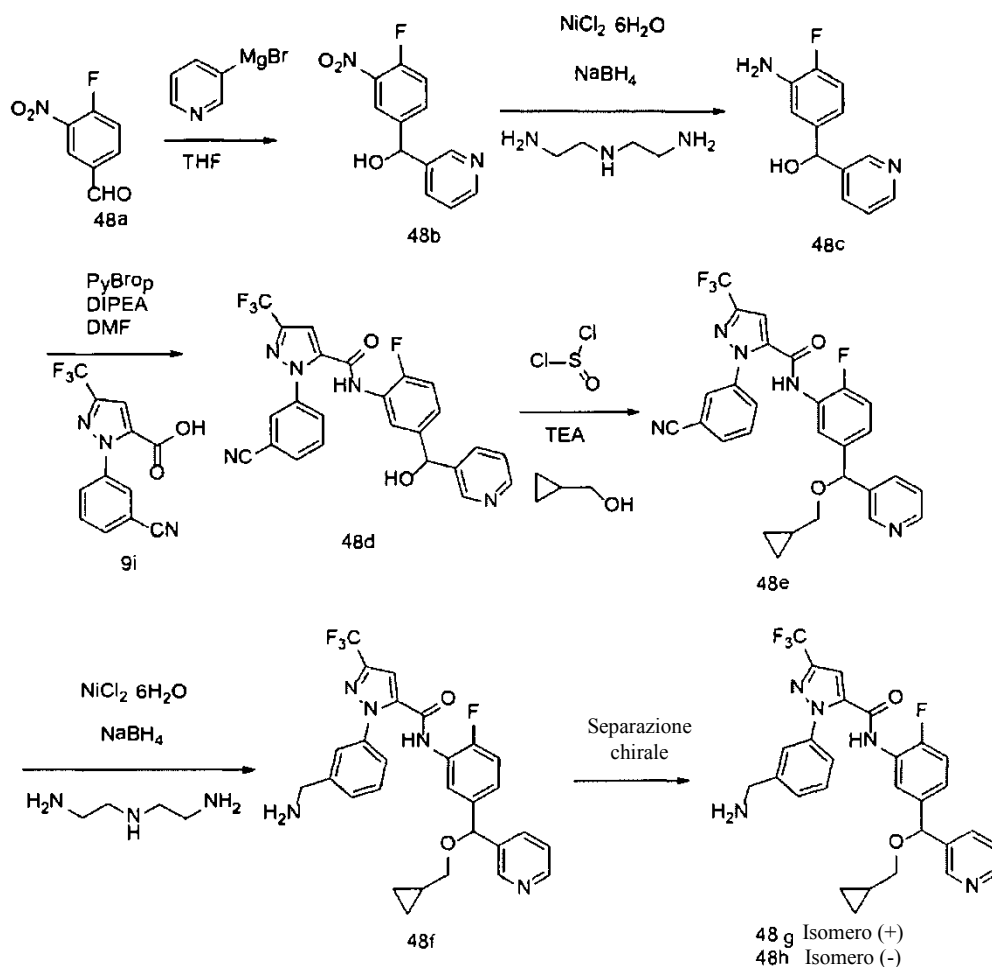
- 10 1. Picco 1 corrispondente a (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47g**) (0,193 g, 98,9% ee); HPLC chirale (Rt = 9,426 min, 99,4471% picco 1 per **47g**), (Rt = 11,592, 0,5529% picco 2 per **47h**); il Picco 1 o il composto **47g** è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-100% di CMA-80 in
- 15 cloroformio per 13 minuti) a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47g**) (124 mg di picco 1 puro); Rotazione ottica -4,87 (MeOH, 0,945); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,63 (dt, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H), -0,03 - -0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,71. La base libera del composto **47g** è stata disciolta in metanolo e
- 20 addizionata (0,05 mL) di HCl 2 N in metanolo. La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-
- 25

(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47g**) (105 mg, 98,93% ee) come sale HCl; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 1,18 - 0,99 (m, 2H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), -0,07 (dt, J = 5,5, 2,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- *d*₆) δ 60,75; MS (ES+) 536,3 (M+1); (ES-) 570,3 (M+C1); verifica di purezza mediante HPLC chirale utilizzando CHIRALPAK AD-H, 0,8 mL/min, Solvente: 85% esano/15% EtOH/0,1% TEA, UV = 260 nM, 40 °C; HPLC chirale (Rt = 13,443 min, 99,4653% per il picco 1 del composto **47g**), (Rt = 16,433, 0,5347% per il picco 2 del composto **47h**); Analisi calcolata per C₂₉H₂₈F₃N₅O₂ 0.75HCl: C, 61,88; H, 5,15; Cl, 4,72; N, 12,44; Trovato: C, 62,02; H, 5,31; Cl, 4,55; N, 12,30

2. Picco 2 corrispondente a (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47h**) (0,248 g, 94,25 ee); HPLC chirale (Rt = 9,347, 2,88% picco 1 per **47g**) (Rt = 11,47, 97,11% picco 2 per **47h**). Il picco 2 o composto **47h** è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 gm e 12 g, eluendo allo 0-100% di CMA-80 in cloroformio per 13 minuti) a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47h**) (105 mg di Picco 2 puro) come base libera; Rotazione ottica +4,76 (MeOH, 0,84); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,08 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 0,72 - 0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), -0,03 - -0,12 (m, 2H);

19F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,71. La base libera del composto **47h** è stata disciolta in metanolo e addizionata (0,05 mL) di HCl 2 N in metanolo. La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**47h**) (95 mg, 95,39% ee) come sale HCl; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,51 (m, 5H), 7,47 (dt, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 1,22 - 1,05 (m, 2H), 0,78 - 0,60 (m, 1H), 0,48 - 0,30 (m, 2H), -0,01 (dt, J = 5,5, 2,7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,74; MS (ES+) 536,3 (M+1); (ES-) 570,3 (M+Cl); verifica di purezza con HPLC utilizzando CHIRALPAK AD-H, 0,8 mL/min, Solvente: 85% Esano/15% EtOH/0, 1% TEA, UV = 260 nM, 40 °C; HPLC chirale (Rt = 13,617 min, 2,3061% per il picco 1 del composto **47g**), (Rt = 16,35, 97,6939% per il picco 2 del composto **47h**); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,65\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 61,29; H, 5,26; Cl, 4,06; N, 12,32; Trovato: C, 61,20; H, 5,30; Cl, 4,04; N, 12,05.

Schema 48



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (48f); (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (48g) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (48h);

Fase 1: Preparazione di (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (48b)

Una soluzione di 4-fluoro-3-nitrobenzaldehyde (48a) (4,2 g, 24,84 mmol) in tetraidrofurano (100 mL) è stata raffreddata a 0 °C e trattata con piridin-3-ilmagnesio bromuro

(99 mL, 24,84 mmol, soluzione 0,25 M in 2-metil THF), agitata a 0 °C per 3 ore e temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata spenta con NH₄Cl acquoso saturo (60 mL) ed estratta con EtOAc (2 x 75 mL). Gli estratti organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esano dallo 0 al 50%)] a fornire (4-Fluoro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (**48b**) (3,104 g, resa del 50%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,79 (ddt, *J* = 15,0, 8,0, 2,2 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 11,3, 8,7 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 7,9, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,94 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,35; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 249,1 (M+1), MS (ES⁻) 495,1 (2M-1).

Fase 2: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-3-il)metanolo (48c)

A una soluzione agitata di (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (**48b**) (3,456 g, 13,92 mmol) in metanolo anidro (120 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,827 g, 3,48 mmol) seguito da boroidruo di sodio (1,054 g, 27,8 mmol) era in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 20 minuti a 0 °C. l'analisi TLC (etilacetato/esani, 2/8, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (15,04 mL, 139 mmol) è stata addizionata. La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato acqua (75 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 75 mL). Lo strato organico è stato combinato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-3-il)metanolo (**48c**) (1,889 g, resa del 62%) come un olio giallo arancio. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 -

8,50 (m, 1H), 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,74 - 7,58 (m, 1H), 7,32 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,2$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,61 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H, D₂O scambiabile); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,43; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 219,1 (M+1),
5 241,1 (M+Na), MS (ES⁺) 217,1 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (48d)

In una beuta da 100 mL a collo singolo contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,88 g, 10,23 mmol), (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-3-il)metanolo (**48c**) (1,861 g, 8,53 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (4,77 g, 10,23 mmol) è stato addizionato successivamente
10 N,N-dimetilformammide (DMF) (52 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (7,43 mL, 42,6 mmol) in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera
15 di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-80%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48d**) (2,707 g, 5,62 mmol, resa
20 del 66%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 3H), 6,20 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,79 (d, $J = 4,0$
25 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,98, -122,90; IR (KBr, cm⁻¹): 2235 cm⁻¹

(Allungamento -CN); MS (ES⁺): MS (ES+) 482,2 (M+1), MS (ES-) 480,2 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (48e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48d**) (0,784 g, 1,629 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,356 mL, 4,89 mmol), la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 12 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanolo (0,585 mL, 8,14 mmol), è stato addizionato acetonitrile (20 mL), è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanolo (5,97 mL, 81 mmol) addizionato acetonitrile (20 mL), trietilammina (0,681 mL, 4,89 mmol) e riscaldato a 100 °C per 24 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48e**) (378 mg, resa del 43%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,05 (dddd, *J* = 14,8, 6,8, 5,0, 2,6 Hz, 1H), 0,53 - 0,39 (m, 2H), 0,15 (dtd, *J* = 5,5, 3,7, 3,3, 1,5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,99, -122,10; MS (ES⁺): MS (ES+) 536,2 (M+1); MS (ES-) 534,2 (M-1)

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (48f)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48e**) (0,238 g, 0,444 mmol) in metanolo anidro (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,158 g, 0,667 mmol), boroidruo di sodio (0,135 g, 3,56 mmol) è stato addizionato in
5 piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La reazione è stata agitata per 25 minuti spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,480 mL, 4,44 mmol), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo (60 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 60 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato
10 purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**48f**) (0,129 g, 0,239 mmol, resa del 53,8%) come un solido bianco;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,71
15 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,15 - 0,96 (m, 1H), 0,56 - 0,35 (m, 2H), 0,23 - 0,08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,75, 122,56; MS (ES⁺): MS (ES+) 540,2 (M+1), MS (ES-) 538,2 (M-1), 574,1 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₅F₄N₅O₂·0,25H₂O: C, 61,82; H, 4,72; N, 12,87; Trovato: C, 61,89; H, 4,91; N, 12,75.

20 **Fase 6: Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48g**) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48h**);**

25 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**48f**) (725 mg) è stata separata

utilizzando HPLC preparativa chirale utilizzando CHIRALPAK IC, 5 μ , 4,6x250 mm, portata 1mL/min, Solvente: 80% esano/20% EtOH/0,1% DEA, UV = 320 nM, 25 °C, a fornire:

1. (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48g**) (358,5 mg come picco 1, R_t = 6,758 min, 99,2473% per picco 1 (composto **48g**), R_t = 9,193 min, 0,7527% per picco 2 (composto **48h**), 97,1% ee per **48g**. Questo è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo metanolo in cloroformio per 25 minuti) per ottenere (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48g**) (180 mg) come un solido bianco; la base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48g**) pura è stata disciolta in metanolo ed è stato addizionato (4 mL) HCl 2 N in metanolo. La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide pura (**48g**) (180 mg) come sale dicloridato; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,61 (m, 4H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,11 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,06 (ddt, J = 9,3, 7,5, 2,8 Hz, 1H), 0,56 - 0,33 (m, 2H), 0,26 - 0,09 (m, 2H); MS (ES+) 541,3 (M+1), (ES-) 538,3(M-1), 574,3 (M+35); Rotazione ottica $[\alpha]_D = +10,228$ [CH₃OH, 1,095]; purezza chirale verificata eseguendo HPLC chirale utilizzando colonna AD-H chirale, 0,8 mL/min, Solvente: 85% esano/15% EtOH/0,1% TEA, UV = 260 nM, 40 °C; C (R_t = 8,860 min, 99,1567% per il picco 1 del composto **48g**), (R_t = 14,127, 0,8433% per picco 2, composto **48h**) (98,31% ee per **48g** sale HCl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₅F₄N₅O₂·2.05HCl·1.75H₂O: C, 52,08; H, 4,77; Cl, 11,25;

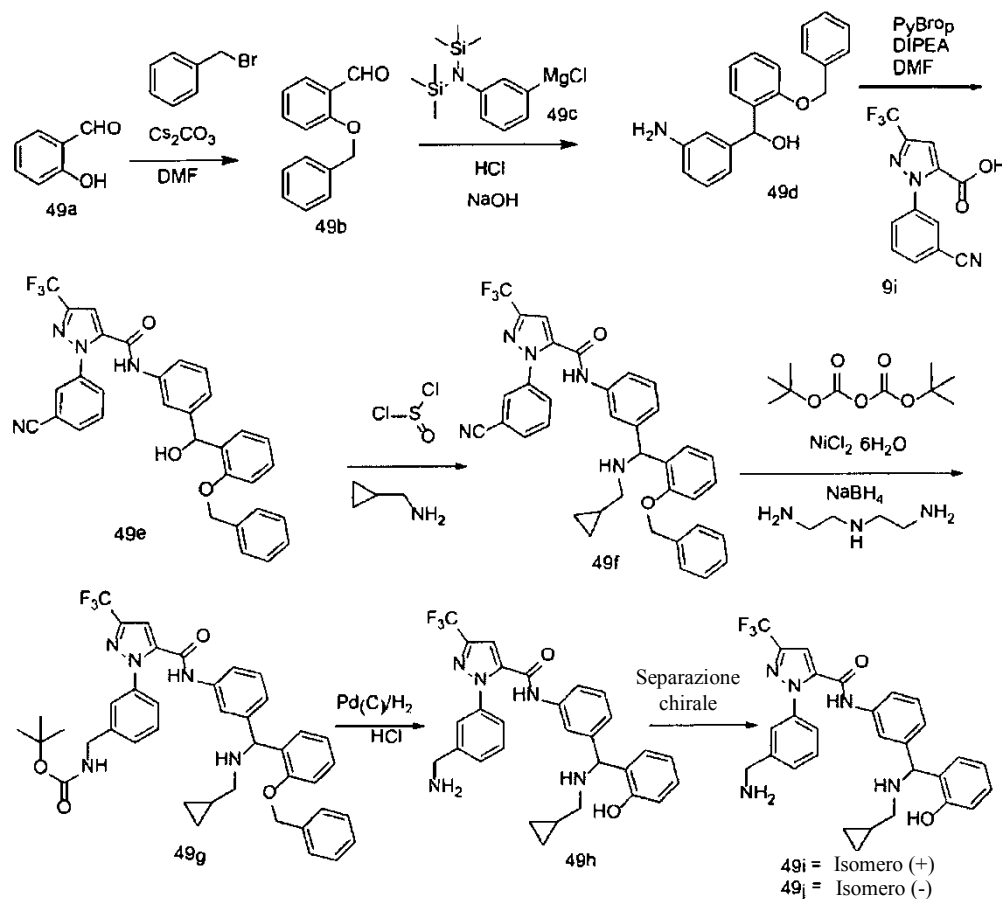
N, 10,84; Trovato: C, 52,07; H, 4,80; Cl, 11,46; N, 10,60

2. (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48h**) (382,5 mg come picco 2, Rt = 6,861 min, 3,7692% per picco 1 (composto **48g**) Rt = 9,131 min, 96,2308% per il
5 picco 2 (composto **48h**), 92,4% ee per il composto **48h**. Questo è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-30% di MeOH in cloroformio per 25 minuti) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48h**) (0,255 g) come un solido bianco. La base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide pura (**48h**) (245 mg) è stato disciolto in metanolo (8 mL) e addizionato HCl 2 N (in metanolo, 2,25 mL, 10 equivalenti). La soluzione è stata e agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, fatta evaporare fino a essiccazione a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetossi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48h**) (238 mg)
15 sale cloridrato come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 8,49 (bs, 3H, D₂O scambiabile), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 4H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,17 - 0,97 (m, 1H), 0,59 - 0,37 (m, 2H), 0,250,11 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆, D₂O) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (td, J = 4,9, 2,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,30 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 2H), 1,05 (dq, J = 8,6, 5,2, 4,3 Hz, 2H), 0,57 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,80 (d,
25 1H), 0,57 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,80 (d,

J = 2,5 Hz), -121,44; MS (ES+) 540,3 (M+1), MS (ES-) 538,3 (M-1), 574,2 (M+C1);

Rotazione ottica $[\alpha]_D = -9,16$ [CH₃OH, 0,83].

Schema 49



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (49h), (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (49i) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (49j)

Fase 1: Preparazione di 2-(benzilossi)benzaldehyde (49b)

A una soluzione di 2-idrossibenzaldeide (**49a**) (3,98 mL, 38 mmol) in DMF (12 mL) sono stati addizionati carbonato di cesio (15,48 g, 47,5 mmol) e benzilbromuro (4,97 mL, 41,8

mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 36 ore e spenta con acqua fredda (50 mL). Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua (2 x 50 mL) ed essiccato a pressione ridotta su P₂O₅ a fornire 2-(benzilossi)benzaldeide (**49b**) (6,524 g, 81 %) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,43 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,46 7,30 (m, 4H), 7,10 (tt, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 235,2 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di (3-amminofenil)(2-(benzilossi)fenil)metanolo (**49d**)

A una soluzione di 2-(benzilossi)benzaldeide (3 g, 14,13 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stata addizionata soluzione di 3-[bis(trimetilsilil)ammino]fenilmagnesio cloruro (**49c**) (16,96 mL, 16,96 mmol, soluzione 1M in THF) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta a 0 °C con cloruro di idrogeno (17,67 mL, 35,3 mmol), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con idrossido di sodio (21,20 mL, 42,4 mmol) ed estratta con etilacetato (2 x 75 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (75 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione.

Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(2-(benzilossi)fenil)metanolo (**49d**) (4,02 g, 93 %) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 7,16 (ddd, *J* = 8,9, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,82 (m, 3H), 6,56 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,46 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,37 (ddd, *J* = 7,9, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,09 (s, 2H), 4,93 (s, 2H, D₂O scambiabile); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 328,3 (M+Na), MS (ES⁻) 304,16 (M-1).

Fase 3: Preparazione di N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49e**)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,381 g, 4,91 mmol), (3-amminofenil)(2-(benzilossi)fenil)metanolo (**49d**) (1,5 g, 4,91 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (2,75 g, 5,89 mmol) è stata addizionata N,N-dimetilformammide (28,5 mL, 368 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,28 mL, 24,56 mmol) in
5 successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato
10 quindi purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49e**) (2,568 g, resa del 92%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 9,6, 8,1, 1,8 Hz, 2H), 7,347,29 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,09 - 6,91 (m, 4H), 6,01 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,09 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,95; IR (KBr, cm⁻¹): 2235 cm⁻¹ (Allungamento -CN); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 591,2 (M+Na), MS (ES⁻) 567,2 (M-1).

Fase 4: Preparazione di N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (49f)

A una soluzione di N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49e**) (2,491 g, 4,38 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,959 mL, 13,14 mmol) ed è stata lasciata
25 riscaldare a temperatura ambiente, dopo 13 ore è stato addizionato ulteriore cloruro di tionile

(0,959 mL, 13,14 mmol) ed è stata agitata per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanamina (2,63 mL, 30,7 mmol) agitata per 1 ora a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanamina (7,51 mL, 88 mmol) e acetonitrile (20 mL) e riscaldato a 80 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato trattato con acqua (50 mL), estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esani dallo 0-100%) a dare N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49f**) (1,168 g, resa del 43%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 3H), 7,53 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,26 - 7,07 (m, 3H), 7,01 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 0,88 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), 0,02 - -0,01 (m, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 622,3 (M+1), MS (ES⁻) 620,3 (M-1).

Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (49g**)**

A una soluzione agitata di N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49f**) (1,11 g, 1,786 mmol) in metanolo anidro (20 mL), raffreddato a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,531 g, 2,232 mmol), boroidruro di sodio (0,540 g, 14,28 mmol) è stato quindi aggiunto in piccole porzioni in 5 minuti. La miscela

di reazione è stata agitata per 45 minuti a 0 °C, spenta con N 1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,929 mL, 17,86 mmol), agitata per ulteriori 30 minuti e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire *terz*-butile 3-(5-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**49g**) (525 mg, resa del 40%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,62 (s, 2H), 7,58 - 7,28 (m, 12H), 7,07 (dd, *J* = 50,3, 30,3 Hz, 4H), 5,21 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,25 (d, *J* = 15,2 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H), 0,87 (s, 1H), 0,34 (s, 2H), -0,00 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,77; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 726,5 (M+1), MS (ES⁻) 724,4 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (49h**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**49g**) (0,496 g, 0,683 mmol) in metanolo (30 mL) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (4 N in diossano) (4,27 mL, 17,08 mmol) e palladio (10% di Pd su carbonio) (0,218 g, 0,205 mmol). La miscela di reazione è stata idrogenata a 60 psi per 14 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite, il tampone di Celite è stato successivamente lavato con metanolo (2 x 25 mL) ed etilacetato (25 mL). I solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in isopropanolo (15 mL), quindi la soluzione è stata trattata con etiletere (30 mL), tenuta a riflusso per 1 ora, raffreddata a temperatura ambiente. Il solido ottenuto è stato raccolto

per filtrazione. Il solido è stato disciolto in metanolo, filtrato attraverso un filtro per siringa e pompato via il solvente in eccesso, questo ciclo è stato ripetuto tre volte, dopo queste fasi, il composto è stato essiccato a pressione ridotta a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

5 carbossammide (**49h**) (211 mg, resa del 58%) come un solido bianco sporco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 10,36 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,02 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,76 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,56 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,83 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,68 - 7,47 (m, 5H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 5,7, 5,2 Hz, 2H), 2,832,64 (m, 2H), 1,22 - 1,07 (m, 1H), 0,54 (dt, *J* = 7,9, 3,0 Hz, 2H), 0,31 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 10,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,38 (m, 8H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,75 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,09 (tt, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 0,69 - 0,45 (m, 2H), 0,40 - 0,17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,75; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 536,3 (M⁺), 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl); Analisi calcolata per: C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·6H₂O·2.75HCl: C, 46,82; H, 5,79; Cl, 13,11; N, 9,41; Trovato: C, 47,02; H, 5,49; Cl, 12,78; N, 9,37.

Fase 7: Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (49i) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (49j)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**49h**) (1,09 g) è stata separata utilizzando HPLC preparativa chirale utilizzando CHIRALPAK AY-H, 5 μ, 4,6 x 250 mm, portata 1mL/min, Solvente: 90% ACN/10% MeOH/0,1% DEA, UV = 320 nM, a fornire:

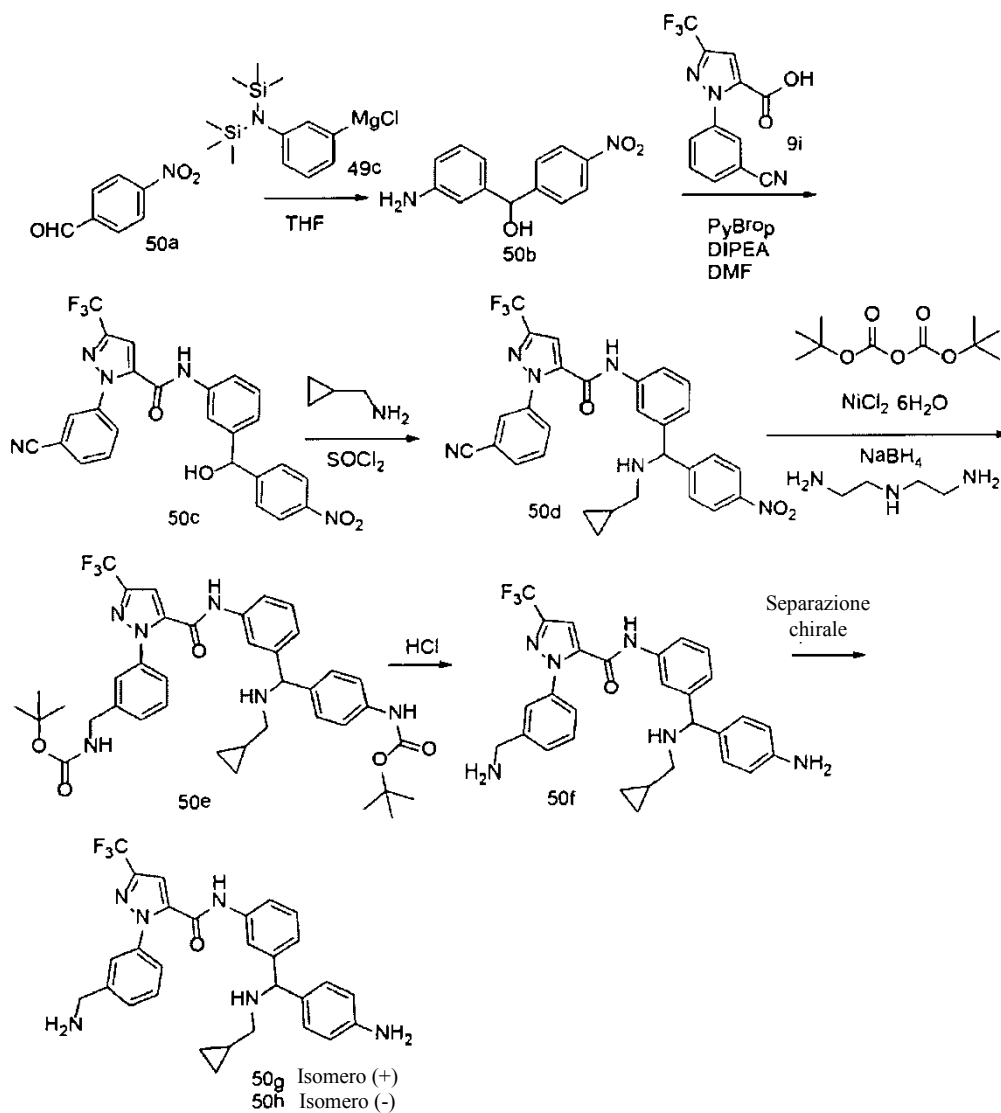
25 1. (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-

idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49i**) (0,5415 g, > 99% ee) Rt = 4,672 min (100%) (come picco 1, per **49i**) Rt = 5,448 (0% picco 2, per **49j**). Questo prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio per 13 minuti) a fornire (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49i**) pura (0,31 g) come un solido bianco. Rotazione ottica +52,03 (MeOH, 1,18); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,31 (dq, *J* = 4,9, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dt, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (dtd, *J* = 7,4, 4,5, 4,0, 1,7 Hz, 2H), 6,73 - 6,64 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 1,00 - 0,90 (m, 1H), 0,40 (dt, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 2H), 0,17 - 0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,68; MS (ES+) 536,3 (M+1); (ES-) 534,3 (M-1). La base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49i**) è stato disciolto in metanolo ed è stato addizionato (2,5 mL) HCl 2 N in metanolo. La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49i**) (300 mg) come sale HCl; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,88 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 4H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 2H), 5,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,8, 5,4 Hz, 2H), 2,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,19 - 1,01 (m, 1H), 0,65 - 0,46 (m, 2H), 0,38 - 0,21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,75; MS (ES+) 536,3 (M+1); (ES-) 570,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·2HCl·1,25H₂O: C, 55,20; H, 5,19; Cl, 11,24; N, 11,10; Trovato: C, 55,37; H, 5,20; Cl, 10,80; N, 10,61.

2. (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49j**) (0,670 g, 76,341% ee) Rt = 4,668 min (11,8295%) (picco 1, per **49i**) Rt = 5,447 (88,1705% picco 2, per **49j**). Questo prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo allo 0-30% di metanolo in cloroformio per 30 minuti) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide pura (**49j**) (0,461 g) come un solido ceroso giallo. Rotazione ottica -40,85 (MeOH, 2,11); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (q, J = 2,7, 1,6 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 10,0, 8,5 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 7,1, 4,2, 2,4 Hz, 2H), 6,72 - 6,65 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,26 (dd, J = 12,3, 7,0 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 0,40 (dt, J = 8,7, 2,8 Hz, 2H), 0,17 - 0,03 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 12,2, 7,0 Hz, 1H), 0,96 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 0,51 - 0,29 (m, 2H), 0,08 (dt, J = 5,3, 2,6 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,70.; MS (ES+) 536,3 (M+1), 534,3 (M-1). La base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49j**) (0,451 g) è stata disciolta in metanolo (15 mL) ed è stato addizionato (4,21 mL di HCl 2 N in metanolo, 10 equivalenti). La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**49j**) (386 mg) sale HCl come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 7,82

(t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,64 (dt, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 3H),
7,45 - 7,26 (m, 4H), 7,18 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,93
- 6,83 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,10 (s, 6H), 5,72 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,8 Hz, 2H),
2,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,12 (s, 1H), 0,67 - 0,47 (m, 2H), 0,30 (h, J = 4,0 Hz, 2H); ¹H
5 NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 10,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (t, J = 1,8 Hz, 1H),
7,63 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 3,7, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 4,5, 2,1 Hz, 2H), 7,52
(t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,22 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,01 - 6,85 (m,
2H), 5,71 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,75 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,18 - 0,99 (m, 1H), 0,71 - 0,47 (m,
2H), 0,40 - 0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,76; MS (ES+) 536,3
10 (M+1), 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl).

Schema 50



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (50f); (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (50g) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (50h)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(4-nitrofenil)metanolo (50b)

A una soluzione di 4-nitrobenzaldeide (**50a**) (5 g, 32,4 mmol) in tetraidrofurano (60 mL) è stata addizionata una soluzione di 3-[bis(trimetilsilil)ammino]fenilmagnesio cloruro (**49c**) (36,0 g, 36 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 2 ore a 0 °C e spenta con NH₄Cl acquoso saturo (100 mL). La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato (2× 120 mL). Gli
5 strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (100 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare (3-amminofenil)(4-nitrofenil)metanolo (**50b**) (3,524 g, 45%) come una gomma marrone scuro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 6,94
10 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,59 - 6,49 (m, 2H), 6,40 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H); MS (ES+) 245,2 (M+1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (50c**)**

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,381 g, 4,91 mmol), (3-amminofenil)(4-nitrofenil)metanolo (**50b**) (1,19 g, 4,91 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (6,65 g, 13,98 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (80 ml) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (20,00 mL, 115 mmol) in successione in un flusso positivo di
15 azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata
20 diluita con etilacetato (300 mL), lavata con acqua (2 x 120 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50c**) (3,8 g, 54%) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300
25

MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 3H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2,2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,787,61 (m, 5H), 7,57 (dt, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,31 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 3,9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,97; MS (ES+) 530,3 (M+23).

5 **Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-nitrofenil)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (50d)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50c**) (1,9 g, 3,74 mmol) in diclorometano (60 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,790 mL, 10,67 mmol) ed è stata riscaldata a
10 temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (4,60 mL, 33,0 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stata quindi trattata con ciclopropilmetanamina (5,49 g, 74,9 mmol), concentrata per rimuovere la maggior parte del diclorometano seguito dall'addizione di acetonitrile (45 mL), agitazione a 70 °C per 19 ore e concentrazione sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (200
15 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato su MgSO_4 seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluente con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-nitrofenil)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50d**) (466 mg) come una gomma marrone, che era abbastanza pura per essere
20 portata alla fase successiva; MS (ES+) 561,3 (M+1).

Fase 4: Preparazione di 3-(5-((3-((4-terz-butilossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (50e)

A una soluzione agitata a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-nitrofenil)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50d**) (458 mg, 0,817
25

mmol) in metanolo anidro (12 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (540 mg, 2,451 mmol) e cloruro di nichel (II) esaidrato (105 mg, 0,442 mmol) e boroidruro di sodio (0,540 g, 14,28 mmol) è stato quindi addizionato in piccole porzioni in 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 45 minuti a 0 °C, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,410 mL, 3,75 mmol), agitata per ulteriori 30 minuti e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato trattato con etilacetato (120 mL) lavato con acqua (60 mL). Lo strato acquoso è stato nuovamente estratto con etilacetato (80 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (80 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a ottenere terz-butile 3-(5-((3-((4-terz-butilossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**50e**) (81 mg, 3% per 2 fasi) come un solido bianco, MS (ES⁺) 735,5 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (50f**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-((3-((4-terz-butilossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**50e**) (79 mg, 0,108 mmol) in 1,4-diossano (8 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno (1,2 mL, 4,8 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**50f**) (41 mg) come una gomma giallo chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,547,46 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dt, $J = 6,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16 7,10 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,51 - 6,41 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 0,90 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0,44 - 0,22 (m, 2H), 0,09 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,70; MS (ES+) 535,3 (M+1), (ES-) 533,3 (M-1); IR (pellet KBr, cm^{-1}): 3441, 3005, 1616, 1558,1243; Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63,03; H, 5,65; N, 15,21; Trovato: C, 63,42; H, 5,41; N, 14,83.

Fase 6: Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (50g) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (50h)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**50f**) (0,201 g) è stata separata utilizzando HPLC chirale preparativa utilizzando la colonna CHIRALPAK 1C, 5 μ , 4,6x250 mm, portata 1 mL/min, Solvente: 70% esano/30% EtOH/0,1% DEA, UV = 254 nM, a fornire:

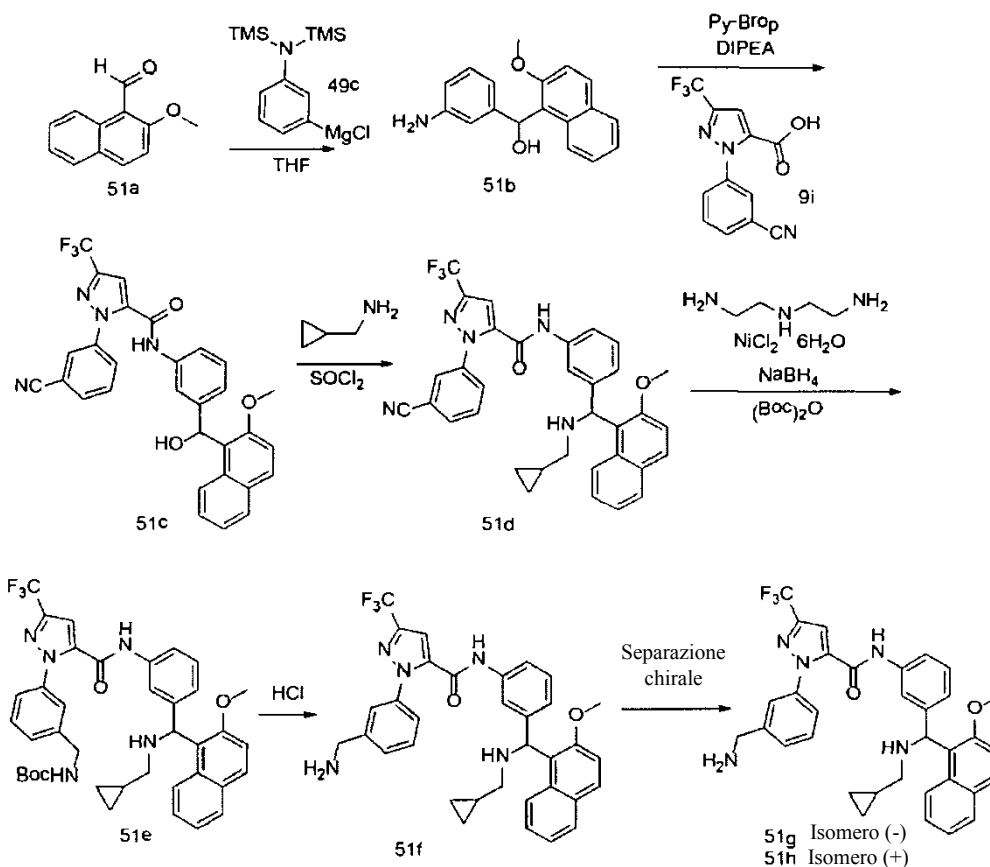
1. (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50g**) (0,091 g, $R_t = 7,73$ min (100%), > 99,9% ee), Rotazione ottica +10,37 (MeOH, 0,54); ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- d_4) δ 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 1H), 0,52 - 0,40 (m, 2H), 0,06 (qd, $J = 4,5, 2,9$ Hz, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,547,40 (m, 4H), 7,31 (dt, $J = 6,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J =$

7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,49 - 6,42 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,97 - 0,84 (m, 1H), 0,40 - 0,31 (m, 2H), 0,09-0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -63,72; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,71; MS (ES+) 557,3 (M+Na); (ES-) 533,3 (M-1). La base libera (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50g**) (0,085 g, 0,159 mmol) è stata disciolta in metanolo (5 mL) ed è stato addizionato HCl (0,133 mL, 1,590 mmol). La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e co-distillata due volte con cloroformio essiccato nel vuoto a fornire (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50g**) (0,07 g, 0,109 mmol) tricloridrato come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,08 (s, 2H), 8,50 (s, 3H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,667,57 (m, 5H), 7,567,49 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,54 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,88 - 2,59 (m, 2H), 1,21 - 1,09 (m, 1H), 0,65 - 0,45 (m, 2H), 0,40 - 0,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,78; MS (ES+) 535,4 (M+1), 557,3 (M+Na); (ES-) 533,3 (M-1), 569,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 51,56; H, 5,30; N, 12,44; Trovato; C, 51,68; H, 5,61; N, 11,54.

2. (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50h**) (0,132 g, $R_t = 10,449$ min (99,6604%), > 99,4% ee); ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- d_4) δ 7,72 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (ddq, $J = 13,2, 6,1, 1,6$ Hz, 4H), 7,447,34 (m, 2H), 7,28 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 6,75 - 6,60 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 1H), 0,67 - 0,52 (m, 2H), 0,27 - 0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, Metanolo- d_4) δ -63,80; MS (ES+) 535,4 (M+1); 557,3 (M+Na); (ES-)

569,3 (M+Cl). Questo prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 4 g, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide pura (**50h**) (36 mg) di base libera come un solido bianco. Rotazione ottica -11,5 (MeOH, 1,8); La base libera di cui sopra di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50h**) (0,036 g, 0,067 mmol) è stata disciolta in metanolo (5 mL) ed è stato addizionato HCl (0,056 mL, 0,673 mmol). La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e co-distillata due volte con cloroformio essiccato nel vuoto a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-amminofenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**50h**) (0,04 g) triclorigrato come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,12 - 9,91 (m, 2H), 8,47 (s, 3H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 7H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,69 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,23 - 1,05 (m, 1H), 0,65 - 0,44 (m, 2H), 0,39 - 0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,78; MS (ES⁺) 535,4 (M+1); 557,4 (M+Na); (ES⁻) 569,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₂₉F₃N₆O·3HCl·3H₂O: C, 49,90; H, 5,49; N, 12,04; Trovato: C, 49,85; H, 5,49; N, 11,45.

Schema 51



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (51f); (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (51g) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (51h)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-fenil)-(2-metossi-naftalen-1-il)-metanolo (51b)

A una soluzione agitata di 2-metossi-naftalen-1-carbaldeide (**51a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente, spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL) e agitata per 6 ore. La miscela di reazione è

stata neutralizzata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL). essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-fenil)-(4-metossi-naftalen-1-il)-metanolo (**51b**) (1,7 g, resa del 94%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 - 8,18 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 6,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,676,60 (m, 1H), 6,56 (dt, *J* = 2,3,1,2 Hz, 1H), 6,49 (dq, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,31 (ddt, *J* = 7,8, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,96 (s, 3H); MS (ES⁺) 302,2 (M+Na), MS (ES⁻) 557,2 (2M-1).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(2-metossi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (51c**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,71 g, 6,085 mmol) in DMF (40 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-(2-metossi-naftalen-1-il)-metanolo (**51b**) (1,7 g, 6,085 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (8,5 mL, 48,68 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 2,836 g, 6,085 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 42 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (40 mL) lavata con acqua (2 × 40 mL), soluzione salina (100 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%) a fornire acido 2-(3-cianofenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(2-metossi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (**51c**) (1,8 g, resa del 54,5%) come un liquido appiccicoso pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,53 (dd, *J*

= 11,8, 8,1 Hz, 2H), 7,297,17 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-metossi-naftalen-1-il)-metil-fenil]-ammide (51d)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(2-metossi-naftalen-1-il)-metil] -fenil}-ammide (**51c**) (1,8 g, 3,317 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,74 g, 6,635 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (3,54 g, 49,77 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 × 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-metossi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (**51d**) (1,05 g, 53%) come un liquido pallido; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,44 - 8,36 (m, 1H), 8,24 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,09 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 11,7, 8,1$ Hz, 3H), 7,83 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 2H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 1H), 1 - 0,85 (m, 1H), 0,51 - 0,37 (m, 2H), 0,20 - 0,06 (m, 1H), 0,05 - -0,07 (m, 1H). 11- 0,85 (m, 1H), 0,51- 0,37 (m, 2H), 0,20- 0,06 (m, 1H), 0,05- -0,07 (m, 1H).

Fase 4: Preparazione di terz-butile ((3-(1-(3-(((terz-

butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(2-metossinaftalen-1-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (51e)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-metossi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (**51d**) (0 g, 1,678 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,48 g, 2,01 mmol) e anidride Boc (1,1 g, 5,036 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,38 g, 10,073 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,5 mL, 4,197 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire terz-butile ((3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(2-metossinaftalen-1-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**51e**) (0,8 g, 68,13%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 14,6, 6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 5,3 Hz, 18H), 0,34 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,00 (td, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 1H), -0,08-0,25 (m, 1H), -0,21 - -0,39 (m, 1H), 0,65 - -0,87 (m, 1H).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (51f)

A una soluzione di *terz*-butile ((3-(1-(3-(((*terz*-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(2-metossinaftalen-1-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**51e**) (0,8 g, 1,143 mmol) in metanolo (16 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 × 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-15% di metanolo in diclorometano) a ottenere la base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51f**) (170 mg, 24,8%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,66 - 7,43 (m, 6H), 7,42 - 7,24 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,92 - 0,69 (m, 1H), 0,48 - 0,35 (m, 2H), 0,10 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,77; MS (ES+) 600,4 (M+1); (ES-) 634,3 (M+Cl); 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51f**) (160 mg) è stata convertita in sale cloridrato disciogliendo la base libera in metanolo (5 mL) e trattandola con 10 equivalenti di HCl conc. La soluzione ottenuta è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione essiccata nel vuoto a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide dicloridrato racemico (**51f**) (100 mg, 53%) cloridrato come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,36 (m, 10H), 6,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (dt, *J* = 7,5, 4,4 Hz, 1H), 2 - 2,64 (m, 1H), 1,12 (ddd,

$J = 12,4, 8,1, 4,9$ Hz, 1H), 0,51 (dtt, $J = 17,5, 9,3, 4,6$ Hz, 2H), 0,34 - 0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,77; MS (ES+) 600,4 (M+1); (ES-) 634,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 58,00; H, 5,37; Cl, 10,07; N, 9,95; Trovato: C, 58,06; H, 5,45; Cl, 9,93; N, 9,74

5 **Fase 6: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (51g) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (51h)**

10 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**51f**) (2 g) sono stati separati utilizzando HPLC chirale preparativa utilizzando la colonna CHIRALPAK AD-H, 5 μ , 4,6x250 mm, portata 1 mL/min, Solvente: 80% esano/20% IPA/0,1% DEA, UV = 320 nM, 25 °C, a fornire:

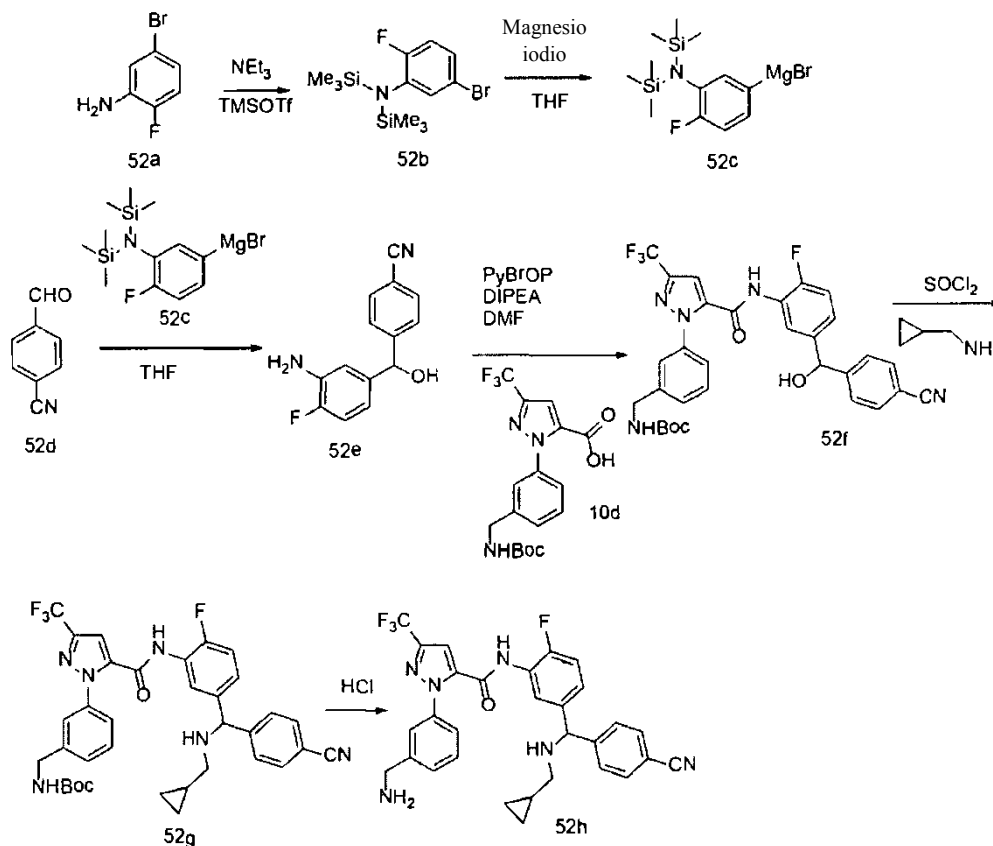
15 1. Picco 1 (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51g**) (904 mg, Rt = 5,191 min, picco 1 per il composto **51g**, 99,4822%, Rt = 8,194, picco 2 per il composto **51h**, 0,5178, 98,96%ee). Questo è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo allo 0-30% di MeOH in cloroformio per 25 minuti) a
20 fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (51g) (730 mg, 99,38% ee) come base libera; Rotazione ottica -137,78 (MeOH, 1,645). A (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (51g) base libera (720 mg) è stata disciolta in metanolo (8 mL)
25 ed è stato addizionato HCl 2 N (in metanolo, 2,25 mL, 10 equivalenti). La soluzione è stata

agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, fatta evaporare fino a essiccazione a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51g**) (780 mg) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 11,1, 8,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (q, *J* = 3,1, 1,6 Hz, 3H), 7,47 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 5H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,11 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 2H), 0,08 - 0,02 (m, 1H), -0,04 - -0,16 (m, 1H); Analisi calcolata per C₃₄H₃₂F₃N₅O₂·2HCl·2,5H₂O: C, 56,91; H, 5,48; Cl, 9,88; N, 9,76; Trovato; C, 57,14; H, 5,42; Cl, 9,47; N, 9,98.

2. Picco 2 (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51h**) (922 mg, Rt = 5,271 min, picco 1 per il composto **51g**, 0,25785%, Rt = 8,049, picco 2 per il composto **51h**, 99,4215, 97,67%ee). Questo è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-30% di MeOH in cloroformio per 25 minuti) a fornire (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51h**) (0,753 g) base libera come un solido bianco; Rotazione ottica 131,32 (MeOH, 2,695). A (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51h**) (770 mg) di base libera in metanolo (25 mL) è stato addizionato HCl 2 N (in metanolo, 6,5 mL, 10 eq.) agitato a temperatura ambiente per 30 minuti e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**51h**) (753 mg) cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H, D₂O

scambiabile), 9,88 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,25 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,58 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,72 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,54 (m, 6H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 6,50 - 6,19 (m, 1H), 4,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,13 (h, J = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 0,50 (ttt, J = 13,2, 8,9, 4,3 Hz, 2H), 0,23 (ddq, J = 18,4, 9,2, 4,6 Hz, 2H); 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 6H), 7,547,38 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,91 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 1,08 (q, J = 6,1, 5,0 Hz, 1H), 0,53 (dtd, J = 17,3, 9,4, 8,9, 4,7 Hz, 2H), 0,23 (dhept, J = 18,0, 4,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,74; MS (ES+) 600,3 (M+1), MS (ES-) 598,3 (M-1), 634,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₄H₃₂F₃N₅O₂·2HCl·2,75H₂O: C, 56,55; H, 5,51; Cl, 9,82; N, 9,70; Trovato; C, 56,42; H, 5,40; Cl, 10,26; N, 9,66.

Schema 52



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (52h)

Fase 1: Preparazione di N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanammina (52b)

A una soluzione agitata di 5-bromo-2-fluoroanilina (**52a**) (225 g, 1184 mmol) in trietilammina (3301 mL, 20 equivalenti) è stato addizionato trimetilsilile trifluorometansolfonato (481 mL, 2664 mmol) a temperatura ambiente [Nota: durante l'addizione è stato generato calore ma non era necessario per raffreddare la beuta]. La miscela è stata riscaldata a riflusso per 16 ore e raffreddata a temperatura ambiente. I due strati sono stati separati [Nota: evitare di esporre la soluzione all'aria o all'umidità durante la separazione]. La soluzione di fondo scuro è stata scartata e lo strato superiore è stato concentrato sotto vuoto per

rimuovere la trietilammina in eccesso. Il residuo oleoso è stato trasferito in una beuta da 1000 mL e distillato sotto alto vuoto. Il composto inizia a distillare a 100 °C a 0,5 mm/Hg. La prima frazione (circa 15 mL) è stata scartata, la seconda frazione è stata raccolta costantemente a 100 °C, 0,5 mm/Hg, a fornire N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanammina (**52b**) (364 g, 1089 mmol, resa del 92%). Questo è stato sempre preparato fresco per la fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 0,08 (d, *J* = 0,6 Hz, 18H).

Fase 2: Preparazione di (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (52c)

A trucioli di magnesio (33,1 g, 1361 mmol) in tetraidrofurano (15 mL) è stato addizionato iodio (1,381 g, 5,44 mmol) seguito da N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanammina (**52b**) (4g) per attivare la reazione per circa 5 minuti (il colore dello iodio è stato decolorato). A questo punto il resto della soluzione di N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanammina (**52b**) (364 g, 1089 mmol) in tetraidrofurano (1000 mL) è stato addizionato lentamente in un periodo di 3 ore (la temperatura di reazione era di circa 60 °C durante l'addizione. La soluzione grigio scuro risultante è stata agitata per una notte a fornire (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (397 g, 1107 mmol, resa del 102%, approssimativamente soluzione 1 M) che è stato usato fresco nella fase successiva.

Fase 3: Preparazione di 4-((3-ammino-4-fluorofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (52e)

A una soluzione di 4-formilbenzonitrile (**52d**) (6,56 g, 50 mmol) in tetraidrofurano (50 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato reagente di Grignard (**52c**) (63,0 mL, 50,4 mmol, ~ 0,8 M in THF) agitato a 0 °C per 1 ora e temperatura ambiente per 17 ore. La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1N (acquoso 100 mL), agitata per 3 ore, neutralizzata con

NaOH (2 N, acquoso) a pH~ 8. La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato (200, 150 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (120 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a ottenere 4-
5 ((3-ammino-4-fluorofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**52e**) (6,37 g) come una gomma marrone, che è stata usata come tale per la fase successiva). MS (ES⁺): 265,2 (M+23).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (52f**)**

A una soluzione di 4-((3-ammino-4-fluorofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**52e**) (3 g, 12,38 mmol) in DMF (80 mL) è stato addizionato acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (4,77 g, 12,38 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (18,00 mL, 103 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 5,94 g, 12,48 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (400 mL), lavata con
15 acqua (200, 150 mL), soluzione salina (150 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 120 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a ottenere terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**52f**) (1,998 g) come un solido giallo chiaro, che è stato usato come tale
20 per la fase successiva; MS (ES⁺): 632,3 (M+23).

Fase 5: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (52g**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**52f**) (1,007 g, 1,652

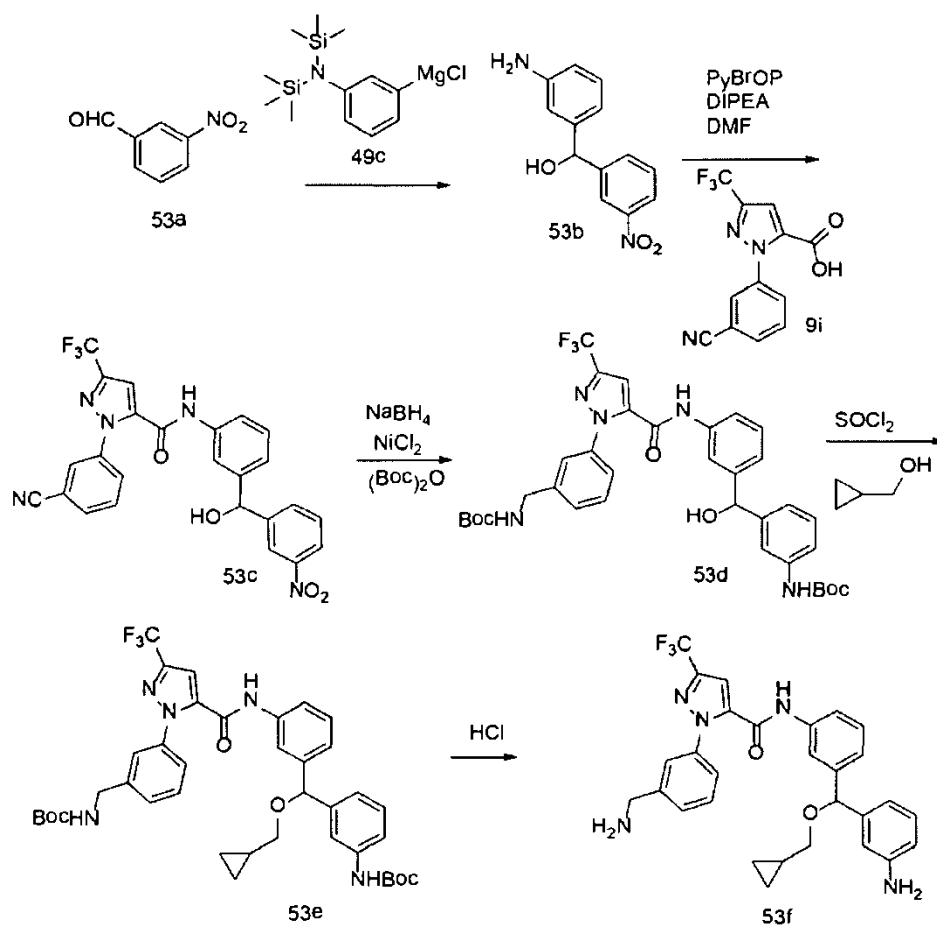
mmol) in diclorometano (32 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,260 mL, 3,52 mmol) e riscaldato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,5 mL, 10,76 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stata quindi trattata con ciclopropilmetanammina (3,20 mL, 35,8 mmol), concentrata per rimuovere la maggior parte del diclorometano seguito da aggiunta di acetonitrile (24 mL), agitazione a 70 °C per 19 ore e concentrazione sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (200 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**52g**) (244 mg, 3% per tre fasi) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,67 - 7,29 (m, 10H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,98 - 0,79 (m, 1H), 0,43 - 0,27 (m, 2H), 0,09 - -0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -123,20; MS (ES⁺): 663,4 (M+1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (52h**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**52g**) (85 mg, 0,128 mmol) in 1,4-diossano (9 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (1,400 mL, 5,60 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 18 ore. la miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbrossammide (**52h**) (40 mg, 55%) come una gomma incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 10,43 (s, 2H), 8,42 (s, 3H), 7,95 (s, 5H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,62 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 5,81 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,84 - 2,63 (m, 2H), 1,28 - 1,03 (m, 1H), 0,66 - 0,45 (m, 2H), 0,44 - 0,14 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , D_2O ex NMR) δ 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,90 - 7,78 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 4H), 7,43 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,74 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,15-1,00 (m, 1H), 0,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 0,29 (d, J = 4,9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,82, -120,00; MS (ES+): 563,3 (M+1). 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbrossammide (**52h**) (21 mg) è stata disciolta in metanolo (10 mL) e trattata con HCl 4 N (acquoso 0,04 mL) seguito concentrazione fino a essiccazione a dare sale HCl di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbrossammide (**52h**) (21 mg) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,90 - 7,79 (m, 3H), 7,73 - 7,49 (m, 7H), 7,43 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,75 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,64-0,54 (m, 2H), 0,33 - -0,23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,81, -119,99; MS (ES+): 563,3 (M+1); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2,0 \text{ HCl} \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,95; H, 4,89; N, 12,35; Trovato: C, 53,21; H, 4,95; N, 11,71.

Schema 53



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamide (53f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(3-nitrofenil)metanolo (53b)

5 A una soluzione agitata di 3-nitrobenzaldeide (**53a**) (3,02 g, 20 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (24,00 mL, 24,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando cloruro di idrogeno (12 N) (4,17 mL, 50,0 mmol), agitata per 1 ora. La miscela di reazione è stata trattata con idrossido di sodio (2 N) (30,0 mL, 60,0 mmol) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL)

10 saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo

è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(3-nitrofenil)metanolo (**53b**) (966 mg) come un solido marrone; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,78 (ddt, $J = 7,6, 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,62 - 6,51 (m, 2H), 6,41 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H); MS (ES+) 245,2 (M+1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (53c**)**

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1101 mg, 3,91 mmol), (3-amminofenil)(3-nitrofenil)metanolo (**53b**) (956 mg, 3,91 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (1862 mg, 3,91 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (DMF) (22 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (5,50 mL, 31,6 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 13 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (180 mL), lavata con acqua (2 x 80 mL), soluzione salina (80 mL), essiccata su MgSO_4 filtrata e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**53c**) (1,102 g, 56%) come una gomma marrone; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,24 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,10 (ddd, $J = 8,1, 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,83 - 7,55 (m, 6H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,98; MS (ES+) 530,2 (M+23).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (53d)

Una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**53c**) (0,865 g, 1,705 mmol) in MeOH (30 mL) è stata raffreddata con ghiaccio/acqua e trattata con di-terz-butildicarbonato (1,503 g, 6,82 mmol) e cloruro di nichel (II) esaidrato (0,218 g, 0,917 mmol) seguito da addizione di boroidruro di sodio (0,658 g, 17,05 mmol) lentamente per 5 minuti e agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata trattata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,840 mL, 7,70 mmol) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrazione fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (120 mL), lavato con acqua (80 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (80 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (80 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare terz-butile 3-(5-((3-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**53d**) (547 mg, 47%) come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,55 - 7,08 (m, 11H), 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,79; (ES+) 704,4 (M+23).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (53e)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-((3-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)benzilcarbammato (**53d**) (531 mg, 0,779 mmol) in diclorometano (15 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,110 mL, 1,511 mmol), la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 12 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanolo (5,80 mL, 70,1 mmol), agitata per 1 ora a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanolo (5,80 mL, 70,1 mmol) addizionato di trietilammina (0,660 mL, 4,74 mmol) e riscaldato a 100 °C per 13 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (150 mL) e lavato con acqua (80 mL), soluzione salina (70 mL), essiccato su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 12 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare terz-butile 3-(5-((3-((3-terz-butilossicarbonilarninofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**53e**) (243 mg, 42%) come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,62 - 7,25 (m, 11H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 1,12 - 0,97 (m, 1H), 0,52 - 0,39 (m, 2H), 0,21 - 0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,79; (ES+) 758,4 (M+23).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (53f**)**

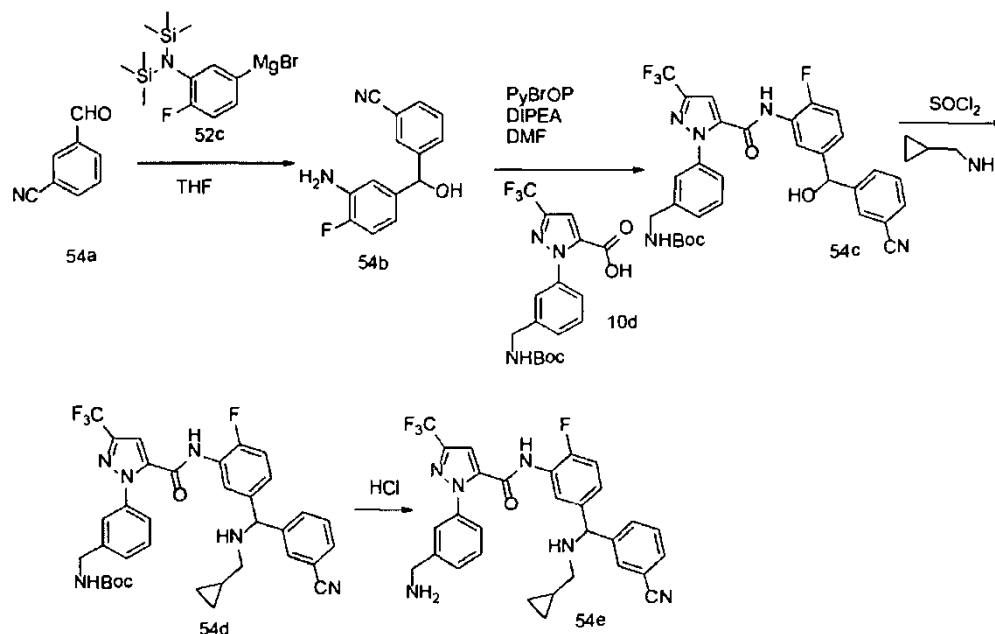
A una soluzione di terz-butile 3-(5-((3-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**53e**) in metanolo (20 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (0,230 mL, 2,76 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 13 ore. La miscela di reazione è stata concentrata fino a essiccazione sotto vuoto (a <30 °C). Il residuo è

stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1)] in 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**53f**) (84 mg) come base libera. Il prodotto purificato è stato disciolto in metanolo (10 mL) e

5 trattato con HCl 4 N (acquoso 0,16 mL) seguito da concentrazione fino a essiccazione a dare sale HCl di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**53f**) (91 mg, 55%) come un solido bianco; ¹H NMR (D₂O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 - 7,33 (m, 7H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (bs, 2H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,08 (dd, J =

10 6,9, 1,3 Hz, 2H), 0,97 - 0,81 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), 0,08 - -0,07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,77; MS (ES⁺) 536,3 (M+1); Analisi calcolata per C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·2,0 HCl·2,0 H₂O: C, 54,04; H, 5,32; N, 10,87; Trovato: C, 53,63; H, 5,19; N, 10,78.

Schema 54



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (54e)

15

Fase 1: Preparazione di 3-((3-ammino-4-fluorofenil)(idrossi)metil)benzonitrile

(54b)

A una soluzione di 3-formilbenzonitrile (**54a**) (29 g, 217 mmol) in tetraidrofurano (200 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato reagente di Grignard appena preparato (**52c**) (245 mL, 221 mmol, ~ 0,9 M in THF) agitato a 0 °C per 1 ora e temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1 N (acquoso 440 mL), agitata per 3 ore, neutralizzata con NaOH (2 N, acquoso) a pH~ 8. La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato (600, 300 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (120 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1) a dare 3-((3-ammino-4-fluorofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**54b**) (36,28 g) come una gomma marrone che è stata usata come tale per la fase successiva; MS (ES+) 265,3 (M+23).

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (54c**)**

A una soluzione di 3-((3-ammino-4-fluorofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**54b**) (24,682 g, 102 mmol) in DMF (480 mL) è stato addizionato acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (35,0 g, 91 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (132 mL, 758 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 42,8 g, 91 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (1000 mL), lavata con acqua (500, 400 mL), soluzione salina (400 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**54c**) (4,583 g, 5% per due fasi) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 7,81 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,19 (m,

10H), 6,25 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H);
 ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,81, -123,09; MS (ES+) 632,3 (M+23).

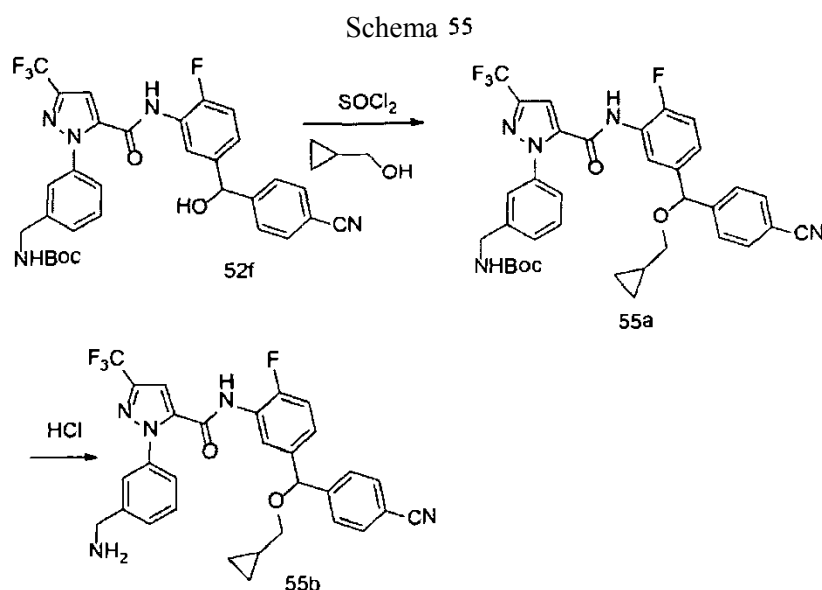
Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (54d)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**54c**) (1,333 g, 2,187 mmol) in diclorometano (40 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,340 mL, 4,59 mmol) e riscaldato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (2,0 mL, 14,35 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stata quindi trattata con ciclopropilmetanamina (4,30 mL, 48,0 mmol), concentrata per rimuovere la maggior parte del diclorometano seguito da aggiunta di acetonitrile (30 mL), agitazione a 70 °C per 14 ore e concentrazione sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (200 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato su MgSO_4 seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**54d**) (184 mg, 13%) come una gomma incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 7,89 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,30 (m, 10H), 7,22 (dd, $J = 10,3, 8,5$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,00 - 0,80 (m, 1H), 0,45 - 0,28 (m, 2H), 0,12 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,80, -123,20; MS (ES+) 663,4 (M+1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (54e)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-

fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**54d**) (161 mg, 0,243 mmol) in 1,4-diossano (18 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (2,60 mL, 10,40 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 16 ore. la miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil) metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**54e**). Il prodotto puro è stato disciolto in metanolo (10 mL) e aggiunto HCl 4 N (acquoso 0,14 mL) seguito da concentrazione nel vuoto fino a essiccazione a dare sale HCl di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**54e**) (74 mg, 48%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O ex NMR) δ 8,13 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,84 (m, 3H), 7,73 - 7,64 (m, 3H), 7,63 - 7,48 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17- 0,94 (m, 1H), 0,68 - 0,47 (m, 2H), 0,34-0,24 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -120,02; MS (ES⁺): 563,3 (M+1); Analisi calcolata per C₃₀H₂₆F₄N₆O·2.0 HCl·3.0 H₂O: C, 52,26; H, 4,97; N, 12,19; Trovato: C, 52,26; H, 5,00; N, 11,72.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (55b)

Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (55a)

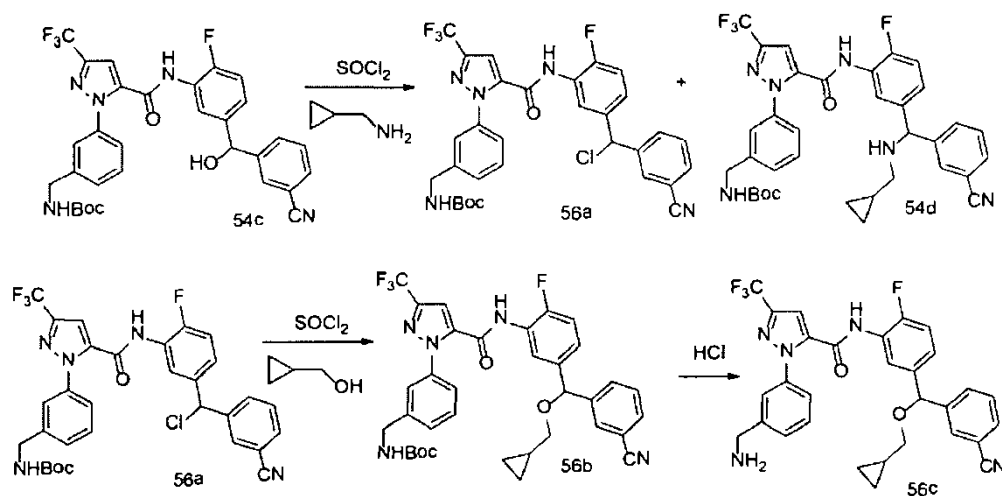
A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**52f**) (5,4 g, 8,86 mmol) in diclorometano (50 mL) e trietilammina (7,51 mL, 53,9 mmol) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,254 mL, 17,19 mmol), la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (7,51 mL, 53,9 mmol), ciclopropilmetanolo (26,4 mL, 319 mmol) e riscaldata sotto agitazione a 105 °C per 13 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Al residuo è stata addizionata acqua (100 mL) ed è stato estratto con cloroformio (2 x 75 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (70 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo

con esani/etilacetato dallo 0 al 100%) a fornire terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**55a**) (0,308 g, resa del 5,24%) come un solido giallo. MS (ES⁺): 632,3 (M + 23).

5 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**55b**)**

A una soluzione agitata di fornire terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**55a**) (43 mg, 0,065 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico (soluzione 2 M in metanolo, 0,648 mL, 1,296 mmol) a temperatura ambiente ed è stata agitata per 18 ore. La reazione è stata concentrata per rimuovere l'acido cloridrico in eccesso. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con metanolo in cloroformio allo 0-50%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**55b**) pura (18 mg, 49,3 %) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 5H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,05 (s, 1H), 0,51 - 0,40 (m, 2H), 0,20 - 0,08 (m, 2H); MS (ES⁺) 564,3 (M+1), (ES⁻) 562,3 (M-1), 598,2 (M+Cl).

Schema 56



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-

cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**56c**)

5 Fase 1: Preparazione di **terz-butile 3-(5-(5-(cloro(3-cianofenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (56a)**

A una soluzione di **terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (54c)** (1,333 g, 2,187 mmol) in diclorometano (40 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,34 mL, 4,59 mmol) e riscaldato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (2,000 mL, 14,35 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stato quindi trattato con ciclopropilmetanammia (4,30 mL, 48,0 mmol), concentrata per rimuovere la maggior parte del diclorometano seguito da aggiunta di acetonitrile (30 mL), agitazione a 70 °C per 14 ore e concentrazione fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (200 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a ottenere;

1. **terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-**

fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**54d**) (184 mg, 13%) come una gomma incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,56 (s, 1H), 7,89 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,30 (m, 10H), 7,22 (dd, $J = 10,3, 8,5$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,00 - 0,80 (m, 1H), 0,45 - 0,28 (m, 2H), 0,12 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,80, -123,20; MS (ES+) 663,4 (M+1).

2. terz-butile 3-(5-(5-(cloro(3-cianofenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**56a**) (300 mg, 22%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 7,95 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 3H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,28 (m, 7H), 6,64 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,82, -120,97; MS (ES+) 650,3 (M+23).

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (56b**)**

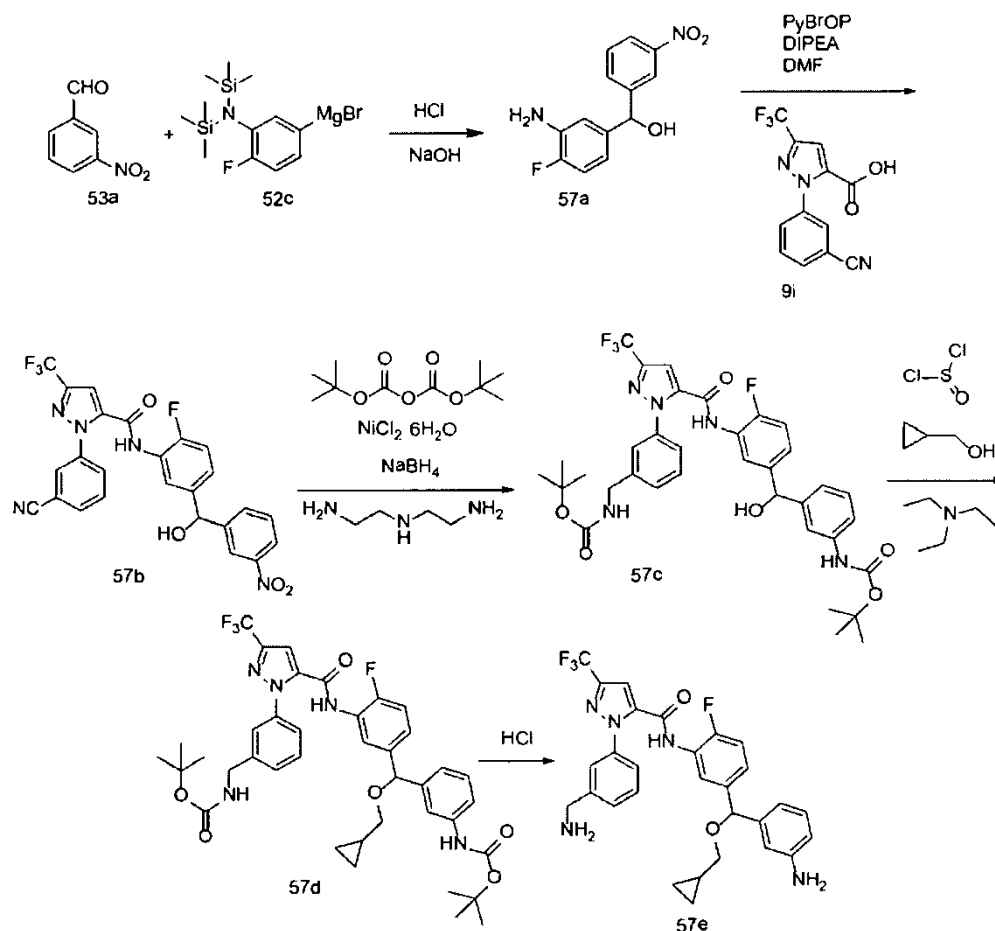
Una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-(cloro(3-cianofenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**56a**) (0,26 g, 0,414 mmol) è stata trattata con ciclopropilmetanolo (3,10 mL, 37,5 mmol) e trietilammina (0,470 mL, 3,37 mmol) seguiti da agitazione a 100 °C per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (120 mL) e lavata con acqua (75 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina (60 mL), essiccato su MgSO_4 seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a fornire terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**56b**) (243 mg, 88%) come una gomma incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,60 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,22 (m, 10H), 5,59 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,12 - 0,99 (m, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 2H), 0,22 - 0,08 (m, 2H); ^{19}F

NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -122,30; MS (ES+) 686,4 (M+23).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (56c)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbamato (**56b**) (220 mg, 0,331 mmol) in metanolo (24 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (0,170 mL, 2,039 mmol) seguito da agitazione a temperatura ambiente per 23,5 ore e concentrazione sotto vuoto (a <30 °C). Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**56c**) (133 mg, 71%) base libera come una gomma incolore. Il prodotto purificato (69 mg) è stato disciolto in metanolo (10 mL) e quindi trattato con HCl 4 N (acquoso 0,12 mL) seguito da concentrazione fino a essiccazione per dare il sale HCl di gomma incolore (78 mg) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,81 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 4H), 7,63 - 7,47 (m, 6H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,11 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 1,15-0,95 (m, 1H), 0,54 -0,37 (m, 2H), 0,27 - 0,04 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 5H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,26 - 3,23 (m, 2H), 1,14 - 0,95 (m, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 2H), 0,18 - 0,11 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -121,88; MS (ES+) 564,3 (M+1); (ES-) 562,3 (M-1); HPLC (94,54 %, *t*_R = 19,943 min); Analisi calcolata per C₃₀H₂₅F₄N₅O₂ · 1,0 HCl · 1,25 H₂O: C, 57,88; H, 4,61; N, 11,25; Trovato: C, 57,90; H, 4,57; N, 11,19.

Schema 57



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (57e)

5 Fase 1: (3-ammino-4-fluorofenil)(3-nitrofenil)metanolo (57a)

A una soluzione agitata di 3-nitrobenzaldeide (**53a**) (25,7 g, 170 mmol) in tetraidrofurano (150 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro preparato fresco (**52c**) (170 mL, 170 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando cloruro di idrogeno (2 N, 213 mL, 425 mmol) a 0 °C, agitata per 1 ora, analisi TLC (etilacetato/esani, 1/1, v/v) mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata trattata con idrossido di sodio (2 N, 255

mL, 510 mmol) ed estratta con etilacetato (3 x 750 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 1 kg, eluendo con lo 0-70% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(3-nitrofenil)metanolo (**57a**) (4,638 g, 5 resa del 10%) come uno sciroppo marrone scuro.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,4, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 263,1 (M+1), MS (ES⁻) 523,2 (2M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (57b**)**

In una beuta a collo singolo da 500 mL di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (5,91 g, 21,00 mmol), (3-ammino-4-fluorofenil)(3-nitrofenil)metanolo (**57a**) (4,59 g, 17,50 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 9,79 g, 21,00 mmol) sono stati trattati con N,N-dimetilformammide (102 mL,) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (15,24 mL, 88 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. Il residuo è stato diluito con etilacetato (250 mL) e lo strato è stato separato con acqua (1 L), lo strato acquoso è stato nuovamente estratto con etilacetato (500 mL), le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**57b**) (2,641 g, resa del 29%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,24 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,06 (m,

2H), 7,99 (dt, $J = 7,8$, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,19 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 548,2 (M+Na), MS (ES⁻) 524,7 (M-1); 560,3 (M+Cl).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-terzbutilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (57c)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**57b**) (2,25 g, 4,28 mmol) in metanolo anidro (60 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati *di-terz-butile* dicarbonato (3,74 g, 17,13 mmol) ed è stata agitata per 10 minuti. Cloruro di nichel (II) esaidrato (0,763 g, 3,21 mmol), boroidruro di sodio (1,620 g, 42,8 mmol) sono stati quindi addizionati in piccole porzioni in un periodo di 4 ore. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 45 minuti a 0 °C, a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (4,63 mL, 42,8 mmol). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per altri 30 minuti prima dell'evaporazione del solvente. Il residuo è stato trattato con acqua (75 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 100 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire terz-butile 3-(5-((3-terzbutilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**57c**) (0,963 g, 1,376 mmol, resa del 32,1%) come un solido rosso chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,61 - 7,31 (m, 7H), 7,29 - 7,12 (m, 4H), 6,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,79, -123,57; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 722,3 (M+Na).

Fase 4: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-((5-((*terz*-butossicarbonil-3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (57d)

Una soluzione di *terz*-butile 3-(5-((5-((3-
5 *terz*butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**57c**) (1,1 g, 1,572 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stata trattata con cloruro di tionile (0,222 mL, 3,05 mmol) e lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 2,5 ore. La soluzione è stata trattata con trietilammina (1,332 mL, 9,56 mmol) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, a questo
10 ciclopropilmetanolo (11,70 mL, 141 mmol) e trietilammina (1,332 mL, 9,56 mmol) è stata addizionata, concentrata per rimuovere la maggior parte diclorometano seguita dall'addizione di ulteriore trietilammina (1,332 mL, 9,56 mmol) e agitazione a 115 °C per 11 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata e concentrata fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (25 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati
15 essiccati su MgSO₄, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a fornire *terz*-butile 3-(5-((5-((*terz*-butossicarbonil-3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**57d**) (0,521 g, 0,691 mmol, resa del 44,0%) come un solido bianco; ¹H
20 NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,23 (dq, *J* = 20,3, 7,8 Hz, 4H), 6,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,21 (dd, *J* = 6,8, 3,1 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 0,45 (dt, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 2H), 0,16 (dd, *J* = 5,6, 3,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,81, -122,72; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 776,4
25 (M+Na), MS (ES⁻) 752,3 (M-1).

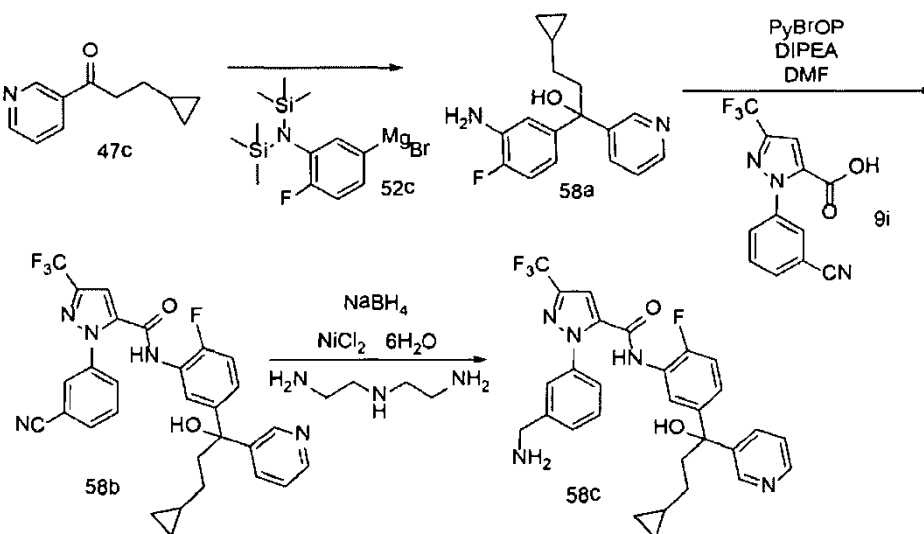
Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (57e)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-((5-((terz-butossicarbonil-3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**57d**) (0,511 g, 0,678 mmol) in metanolo (20 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di idrogeno concentrato (HCl 12 N) (1,412 mL, 16,95 mmol) seguito da agitazione a temperatura ambiente per 14 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**57e**) (0,261 g, resa del 70%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,36 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,08 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,89 (s, 2H), 3,19 (dd, *J* = 6,8, 2,7 Hz, 2H), 1,11 - 0,94 (m, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 2H), 0,23 - 0,08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,76, -123,05; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 554,3 (M+1), 588,2 (M-1).

Una soluzione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**57e**) base libera (20 mg, 0,036 mmol) in metanolo (2 mL) è stata trattata con cloruro di idrogeno (0,217 mL, 0,434 mmol) seguito da agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**57e**) (22 mg, 97%) sale cloridrato come un

solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, OMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,35 (s, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 5H), 7,36 - 7,21 (m, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,15 - 0,97 (m, 1H), 0,55 - 0,35 (m, 2H), 0,23 - 0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, OMSO-d_6) δ -60,82, 122,33; MS (ES^+): MS (ES^+) 554,3 ($\text{M}+1$), 576,3 ($\text{M}+\text{Na}$), 552,3 ($\text{M}-1$), 588,2 ($\text{M}+\text{Cl}$); Analisi calcolata per: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,75\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C, 53,30; H, 4,94; N, 10,72; Trovato: C, 53,37; H, 4,79; N, 10,67.

Schema 58



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (58c)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-olo (58a)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-one (47c) (12 g, 68,5 mmol) in tetraidrofurano (100 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimethylsilyl)amino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro preparato fresco (52c) (88 mL, 79 mmol) a 0 °C. La reazione è stata lasciata a temperatura ambiente per 12 ore, spenta addizionando cloruro di idrogeno (2 N, 100 mL, 200 mmol) a 0 °C, agitata per 1 ora, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1/1, v/v) mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata trattata con idrossido di sodio (2N,

105 mL, 210 mmol) ed estratta con etilacetato (3 × 150 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 120 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridina-3-il)propan-1-olo (**58a**) (15,3 g, 78%) come un semisolido marrone; MS (ES⁺) 309,2 (M+Na), (ES⁻) 285,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (58b**)**

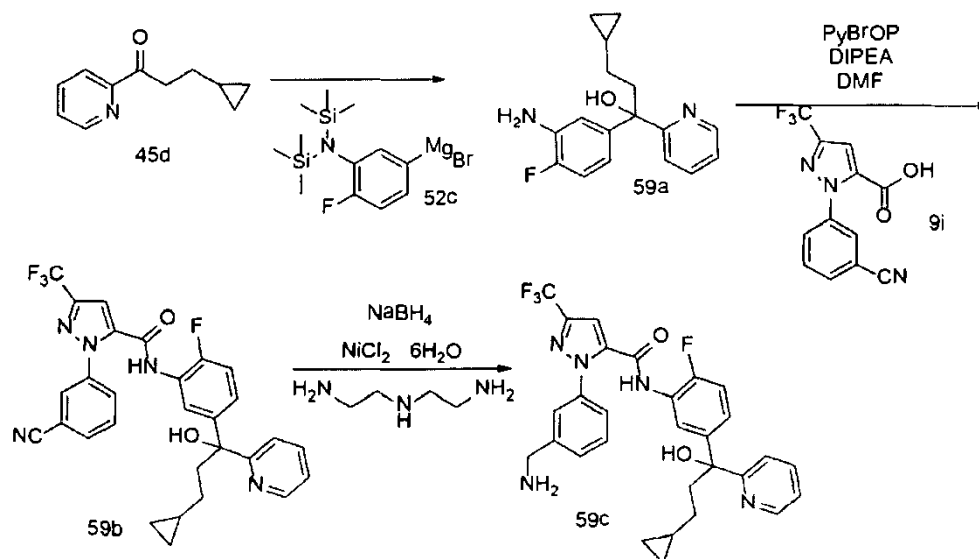
A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (11,99 g, 42,6 mmol) in N,N-dimetilformammide (257 mL, 3326 mmol) è stato addizionato 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-olo (**58b**) (14,65 g, 51,2 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (59,4 mL, 341 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP) (21,86 g, 46,9 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (1000 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 1000 mL), lavata con acqua (2 x 500 mL), soluzione salina (300 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 80 g, eluendo con una miscela (9:1) di etilacetato:metanolo in esani dallo 0 al 50%] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**58b**) (19,9 g, resa dell'85%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, OMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 10,2, 8,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,05 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 0,64 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 0,40 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H); MS

(ES⁺): 550,3 (M + 1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (58c)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometile)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**58b**) (10 g, 18,20 mmol) in metanolo (300 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (5,41 g, 22,75 mmol). A questo, tetraidroborato di sodio (6,88 g, 182 mmol) è stato addizionato in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 30 minuti e spenta addizionando N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (15,09 mL, 146 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata a rimuovere metanolo. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (200 mL) e agitata per 30 minuti. Il solido separato è raccolto per filtrazione. Il solido è stato sospeso in etanolo (100 mL) e concentrato fino a essiccazione per rimuovere acqua. Il residuo è stato disciolto in metanolo e purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**58c**) (2,56 g, resa del 25,4%) come un solido incolore. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,62 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 5,80 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,78 (s, 2H), 2,33 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,63 (p, J = 7,3, 6,5 Hz, 1H), 0,39 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (dt, J = 5,5, 2,8 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,73, 123,95; MS (ES⁺): 554,3 (M1); Analisi calcolata per C₂₉H₂₇F₄N₅O₂·1,5H₂O: C, 59,99; H, 5,21; N, 12,06; Trovato: C, 60,07; H, 4,86; N, 11,68.

Schema 59



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(S-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (59c)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (59a)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-one (**45d**) (13,09 g, 74,7 mmol) in tetraidrofurano (50 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (93 mL, 93 mmol) a 0 °C. La reazione è stata lasciata giungere a temperatura ambiente e agitata per 12 ore alla stessa temperatura. La reazione è stata spenta addizionando soluzione di cloruro di ammonio (25 mL) e diluita con etilacetato (50 mL). La miscela è stata acidificata con acido cloridrico (10 mL, 3 N) e agitata per 15 minuti e basificata con una soluzione satura di carbonato di potassio (20 mL). La miscela è stata estratta con etilacetato (3 x 100 mL), lavata con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (25 mL), essiccata e concentrata. Il residuo grezzo è stato purificato mediante combiflash (gel di silice 80 g) eluendo con CMA 80 in cloroformio ha dato 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo puro (**59a**) (9,95 g, 46,5%) come un solido incolore; MS (ES⁺): 309,2 (M+23).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (59b)

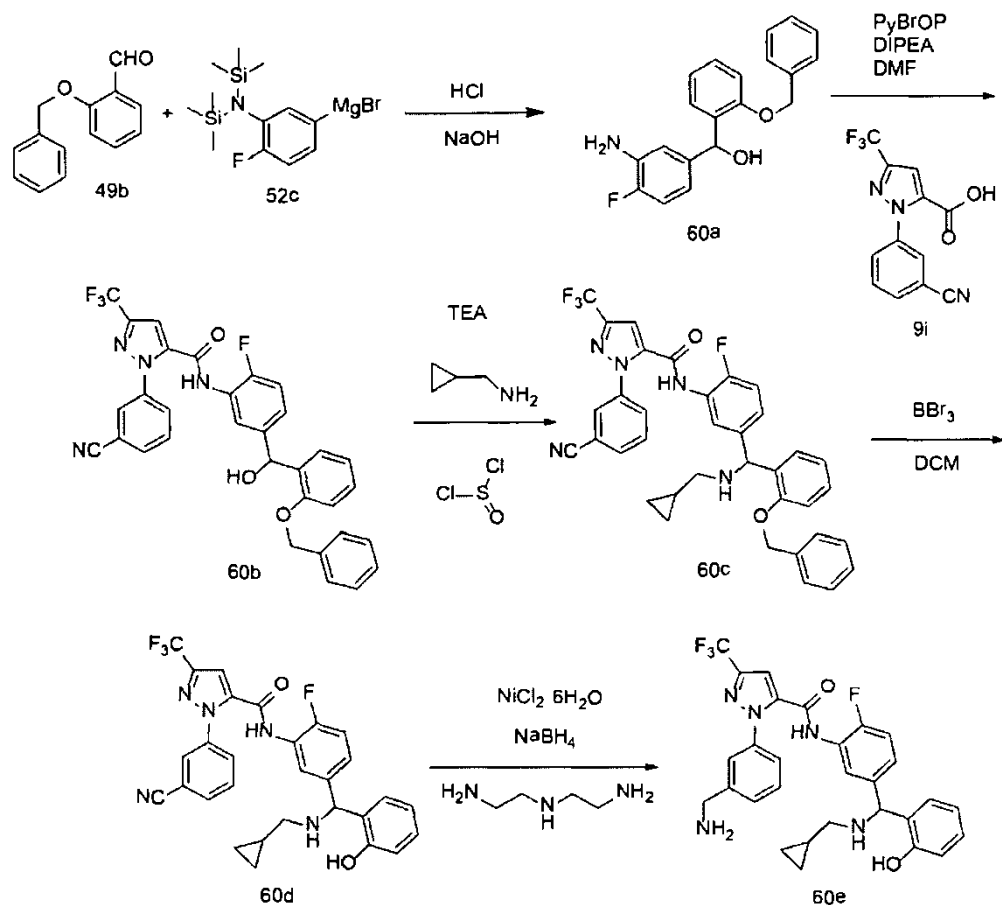
A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (7,32 g, 26,0 mmol) in N,N-dimetilformammide (157 mL, 2032 mmol) è stato addizionato
5 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il) propan-1-olo (**59a**) (8,951 g, 31,3 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (36,3 mL, 208 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP) (13,36 g, 28,7 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con
10 acqua (1000 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 1000 mL), lavata con acqua (2 x 500 mL), soluzione salina (300 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 80 g, eluendo con una miscela (9:1) di etilacetato:metanolo in esani dallo 0 al 50%] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
15 (**59b**) (9,42 g, 65,8 %) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,49 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,79 - 7,61 (m, 5H), 7,42 (ddd, *J* = 8,8, 4,8, 2,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 5,84 (s, 1H, D₂O scambiabile), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 1,02 (qt, *J* = 13,7, 7,4 Hz, 2H), 0,59 (ddt, *J* = 10,3, 7,0, 3,7 Hz, 1H), 0,39 - 0,26 (m, 2H), -0,05 - -0,17 (m, 2H); MS (ES⁺):
20 572,3 (M + 23).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (59c)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometile)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**59b**) (8,9 g, 16,20
25 mmol) in metanolo (300 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (4,81 g,

20,24 mmol). A questo, tetraidroborato di sodio (6,13 g, 162 mmol) è stato addizionato in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 30 minuti e spenta addizionando N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (13,43 mL, 130 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata a rimuovere metanolo. La miscela di reazione è stata diluita acqua (800 mL) e agitata per 30 minuti. Il solido separato è stato raccolto per filtrazione. Il solido è stato disciolto in cloroformio (500 mL), lavato con acqua (2×200 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con cloroformio (2×200 mL). Gli estratti di cloroformio combinati sono stati lavati con soluzione salina (2×200 mL), essiccati e concentrati nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**59c**) (4,56 g, resa del 50,9%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 8,49 (dt, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,72 (ddt, $J = 7,8, 5,5, 2,7$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 5,83 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 3,78 (s, 2H), 3,342 (s, 2H, D $_2$ O scambiabile), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 1,00 (ddd, $J = 25,9, 14,0, 7,2$ Hz, 2H), 0,68 - 0,49 (m, 1H), 0,40 - 0,24 (m, 2H), -0,10 (dd, $J = 5,5, 3,7$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,71, -124,32; MS (ES $^+$): 554,3 (M+1); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_{0,25}$: C, 62,39; H, 4,96; N, 12,55; Trovato: C, 62,09; H, 5,05; N, 12,51.

Schema 60



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (60e)

5 Fase 1: (3-ammino-4-fluorofenil)(2-(benzilossi)fenil)metanolo (60a)

A una soluzione agitata di 2-(benzilossi)benzaldeide (**49b**) (31,8 g, 150 mmol) in tetraidrofurano (150 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (150 mL, 150 mmol) a 0 °C per un periodo di 30 minuti. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta con HCl 2 N (188 mL, 375 mmol) per un periodo di 30 minuti e agitata per 1 ora, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (225 mL, 450 mmol) ed estratta con etilacetato (2 × 750 mL). Gli strati organici sono stati combinati

essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 1 kg, eluendo con lo 0-70% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(2-(benzilossi)fenil)metanolo (**60a**) (19,54 g, resa del 40%) come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (dd, $J = 7,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,17 (ddd, $J = 8,1$, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,71 (m, 2H), 6,43 (ddd, $J = 8,3$, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 5,09 (s, 2H), 5,01 (s, 2H, D_2O scambiabile); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,98; MS (ES^+): MS (ES^+) 346,2 (M+Na), MS (ES^-) 322,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di N-(5-((2-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (60b)

In una beuta a collo singolo da 1 L acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (12,67 g, 45,1 mmol), (3-ammino-4-fluorofenil)(2-(benzilossi)fenil)metanolo (**60a**) (12,14 g, 37,5 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (21,00 g, 45,1 mmol) sono stati trattati con N,N-dimetilformammide (218 mL, 2816 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (32,7 mL, 188 mmol) successivamente in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. Il residuo è stato diluito con etilacetato (750 mL) e lo strato è stato separato con acqua (2 L), lo strato acquoso è stato nuovamente estratto con etilacetato (2 x 400 mL), le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO_4 anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato poi purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 1 kg, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire N-(5-((2-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**60b**) (15,16 g, 25,8 mmol, resa del 68,8%) come un solido giallo;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7$, 1,3 Hz,

1H), 7,88 (dt, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,30 (s, 5H), 7,16 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 3H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 5,98 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,97, 123,49; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 609,3 (M+Na); MS (ES $^+$) 585,2 (M-1).

5 **Fase 3: Preparazione di N-(5-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (60c)**

A una soluzione di N-(5-((2-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**60b**) (14,91 g, 25,4 mmol) in diclorometano (120 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (3,71 mL, 50,8 mmol), la miscela di reazione è stata agitata per 6 ore mantenendo 0 °C. L'analisi TLC mostra che la reazione era incompleta, quindi è stata addizionato un altro equivalente di cloruro di tionile (3,02 g, 25,4 mmol) a 0 °C e agitato per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (11,35 mL, 81 mmol) e la soluzione è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanammina (22,05 mL, 254 mmol) e acetonitrile (120 mL) e agitato a 80 °C per 16 ore, a questo punto l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1/1, v/v) mostra la massima conversione, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 1 kg, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%) a ottenere N-(5-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**60c**) (9,25 g, resa del 57%) come un solido giallo pallido.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (tdd, $J = 7,4, 5,0, 2,3$ Hz, 5H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,24 (qd, J

= 12,0, 6,7 Hz, 2H), 0,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 0,32 (dq, J = 7,8, 1,7 Hz, 2H), -0,00 - 0,05 (m, 2H); MS (ES+) 640,3 (M+1); MS (ES+) 638,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (60d)

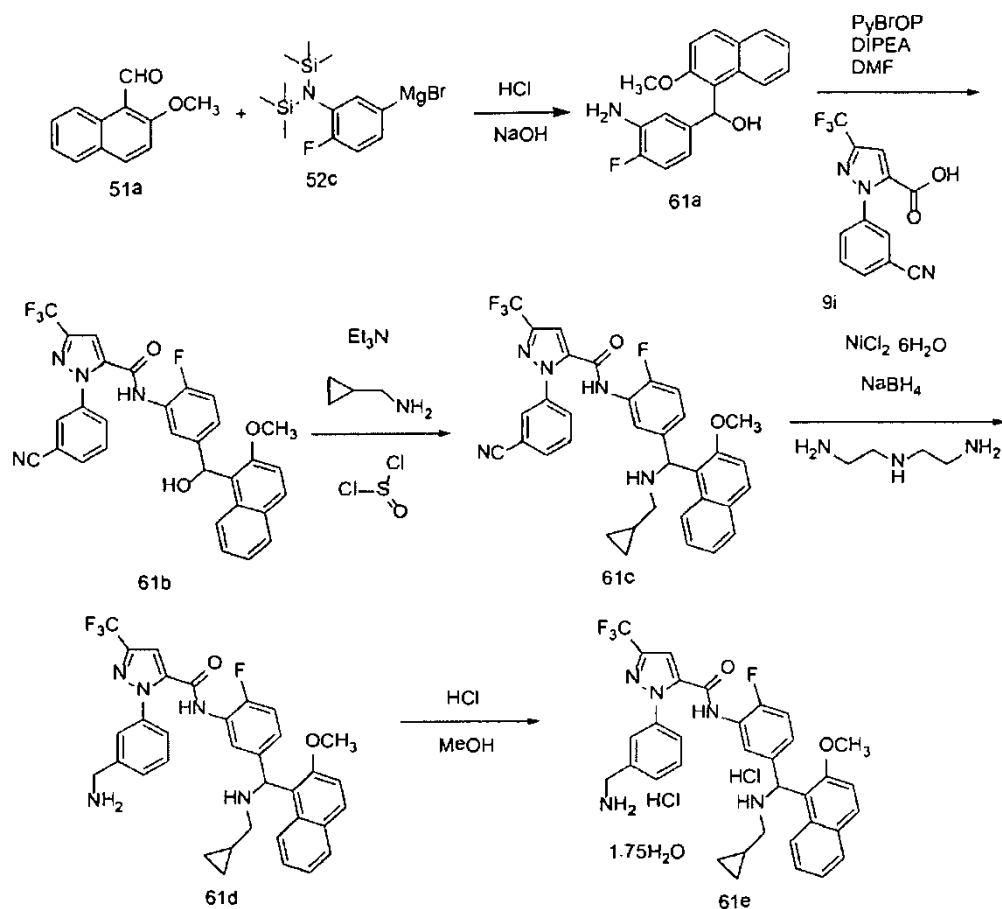
5 A una soluzione di N-(5-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**60c**) (7,59 g, 11,87 mmol) in diclorometano (150 mL) raffreddata a -78°C è stato addizionato goccia a goccia sotto atmosfera di azoto tribromoborano (soluzione 1 M in diclorometano) (13,05 mL, 13,05 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a
10 temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata trattata con metanolo (3 x 100 mL) e coevaporata, quindi spenta con acqua (100 mL) ed estratta con cloroformio (3 x 100 mL), gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 120 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-50%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(5-
15 ((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**60d**) (7,407 g) come uno sciroppo giallo che è stato portato come tale nella fase successiva; MS (ES⁻): 548,3 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (60e)

20 A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (CVR-008-141) (7,35 g, 13,38 mmol) in metanolo anidro (120 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati e agitati per 10 minuti, quindi cloruro di nichel (II) esaidrato (2,384 g, 10,03 mmol), boroidruro di sodio (5,06 g, 134 mmol) è stato quindi addizionati in piccole porzioni per un
25 periodo di 4 ore. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata

agitata per 45 minuti a 0 °C, a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (14,45 mL, 134 mmol). La miscela è stata lasciata agitare per 1 ora ulteriore prima dell'evaporazione del solvente. Il residuo è stato trattato con acqua (400 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 300 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 120 g, seguito da due colonne da 80 g separate, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**60e**) (0,840 g, 1,517 mmol, resa dell'11,35%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (dtt, *J* = 6,8, 4,6, 2,5 Hz, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (ddt, *J* = 8,5, 5,1, 1,7 Hz, 2H), 6,76 - 6,65 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,25 (dd, *J* = 12,2, 7,0 Hz, 1H), 0,97 - 0,83 (m, 1H), 0,42 - 0,38 (m, 2H), 0,07 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,75, -123,06; MS (ES+) 554,3 (M+1), 576,2 (M+Na), 552,2 (M-1), 588,2 (M+Cl).

Schema 61



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide dicloridrato (61e)

5 Fase 1: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(2-metossinaftalen-1-il)metanolo (61a)

A una soluzione agitata di 2-metossi-1-naftaldeide (**51a**) (24,21 g, 130 mmol) in tetraidrofurano (100 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (130 mL, 130 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 20 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando cloruro di idrogeno (2 N) (163 mL, 325 mmol), agitata per 1 ora, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata trattata con idrossido di sodio (2N, 195 mL, 390 mmol)

ed estratta con etilacetato (2 × 750 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 1,3 kg, eluendo con lo 0-70% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(2-metossinaftalen-1-il)metanolo (**61a**) (24,84 g, 84 mmol, resa del 64,3%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 - 8,10 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 2H), 6,91 - 6,70 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,46 (dddd, *J* = 8,2, 4,6, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 4,98 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,96 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -139,08; MS (ES⁺): MS (ES+) 320,2 (M+Na), MS (ES-) 296,0 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (61b)

Una beuta a collo singolo da 1 L è stata caricata con acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (16,04 g, 57,0 mmol), (3-ammino-4-fluorofenil)(2-metossinaftalen-1-il)metanolo (**61a**) (14,13 g, 47,5 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (26,6 g, 57,0 mmol) e sono stati trattati con N,N-dimetilformammide (276 mL, 3564 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (41,4 mL, 238 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. Il residuo è stato diluito con etilacetato (750 mL) e lo strato è stato separato con acqua (2 L), lo strato acquoso è stato nuovamente estratto con etilacetato (500 mL), le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato poi purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 800 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**61b**) (11,819 g, resa del 44%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,20 - 8,08 (m, 2H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 4H), 6,72 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 3,97 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,98, -124,01; IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (Allungamento - CN); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 583,2 (M+Na), MS (ES⁻) 559,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (61c**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi (2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**61b**) (11,61 g, 20,71 mmol) in diclorometano (120 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (3,02 mL, 41,4 mmol), la miscela di reazione è stata agitata per 4,5 ore da 0 °C a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (9,25 mL, 66,3 mmol) e la soluzione è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanammia (14,37 mL, 166 mmol) e acetonitrile (120 mL) e agitato a 80 °C per 16 ore, a questo punto l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1/1, v/v) mostra la massima conversione, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (due colonne di gel di silice separate, dimensione di 120 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**61c**) (10,828 g, resa dell'85%) come un solido giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 3H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,1$

Hz, 1H), 7,34 (dt, $J = 14,5, 7,5$ Hz, 2H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 0,90 (s, 1H), 0,45 - 0,24 (m, 2H), 0,06 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 60,97, 123,98; IR (KBr, cm^{-1}): 2234 cm^{-1} (Allungamento -CN); MS (ES^+): MS (ES^+) 614,3 (M+1), MS (ES^-) 612,3 (M-1).

5 **Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (61d)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**61c**)
10 (9,61 g, 15,66 mmol) in metanolo anidro (180 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,931 g, 3,92 mmol), boroidruo di sodio (4,74 g, 125 mmol) è stato quindi addizionato in piccole porzioni nell'arco di 1 ora. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 3 ore a 0 °C, l'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 9/1) si mostrava parziale (circa 10-20%), nuovamente è stato
15 addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,931 g, 3,92 mmol) e NaBH_4 (1,5 g) è stato addizionato in piccole porzioni per un periodo di 20 minuti e la soluzione è stata agitata per 30 minuti a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (16,92 mL, 157 mmol). La miscela è stata lasciata agitare per 4 ora ulteriore prima dell'evaporazione del solvente. Il residuo è stato trattato con acqua (200 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 300
20 mL), gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro e filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice, due 120 g separati (l'impasto è stato tagliato a metà), eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 40%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-
25 1H-pirazolo-5-carbossammide (**61d**) (3,28 g, resa del 34%) come un solido incolore; ^1H NMR

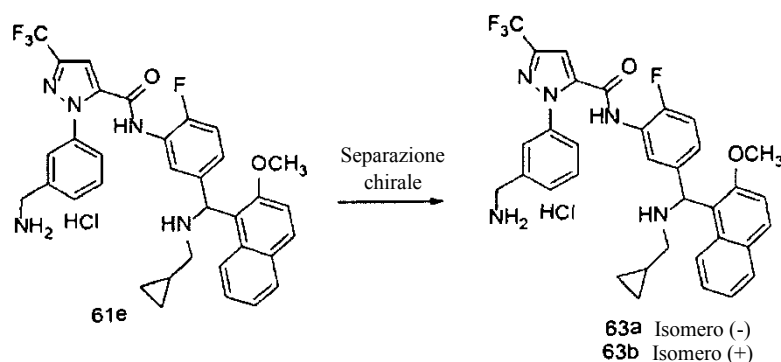
(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 11,5, 8,1 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,16 (dt, J = 18,7, 9,7 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,11 (dd, J = 11,8, 7,3 Hz, 1H), 1,02 - 0,79 (m, 1H), 0,34 (dq, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H), 0,10 - -0,24 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,74, -124,35; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 618,3 (M+1), 652,3 (M+ C1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide dicloridrato (61e)

A una soluzione agitata di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (61d) (0,250 g, 0,405 mmol) in metanolo anidro (15 mL), è stata trattata con HCl 2 N (in metanolo) (1,012 mL, 2,024 mmol) e agitata per 10 minuti e fatta evaporare fino a essiccazione a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide dicloridrato (61e) (253 mg, resa del 91%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,54 (m, 5H), 7,53 - 7,31 (m, 4H), 6,39 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,98 - 2,78 (m, 1H), 2,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,20 - 1,01 (m, 1H), 0,51 (ddt, J = 16,9, 9,3, 4,7 Hz, 2H), 0,22 (ddt, J = 17,7, 9,0, 4,8 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 D₂O) δ 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,31 (m, 10H), 6,35 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 12,9, 6,9 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,54 (dd, J = 13,1, 6,3 Hz, 2H), 0,23 (ddd, J = 19,1, 9,3, 5,0 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,79, -120,01; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 618,3 (M⁺), 616,3 (M-1), 652,3 (M+Cl); Analisi calcolata per: C₃₄H₃₁F₄N₅O₂·1.75H₂O·2HCl: C, 56,55; H, 5,09; Cl,

9,82; N, 9,70; Trovato: C, 56,64; H, 5,06; Cl, 9,62; N, 9,56.

Schema 63



Preparazione di (-)-1-{3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (63a), (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (63b)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**61e**) (2,0 g) è stata separata utilizzando il metodo di SFC preparativa. Colonna: 2,1 x 25 cm ChiralPak IC SFC di Chiral Technologies; CO₂ Co-solvente (solvente B) acetonitrile:isopropanolo (4:1) con isopropilammina all'1%; Metodo isocratico: 40% Co-solvente a 80 mL/min; Pressione di sistema 100 bar; Temperatura della colonna 25 °C; diluenti campione metanolo, a fornire:

1. Il picco 1 corrispondente a (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**63a**) (136 mg, >95% ee); questo prodotto (112 mg) è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 kg, eluendo con lo 0-60% di metanolo in cloroformio) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**63a**) (0,069 g, 50,7%, >95%ee) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H),

7,87 (dd, $J = 11,9, 8,5$ Hz, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 5H), 7,19 (s, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 0,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 0,34 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 2H), -0,11 (dd, $J = 9,7, 4,6$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,73, -124,39; MS (ES+) 618,3 (M+1), 652,3 (M+Cl). Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 88,88$ [CH₃OH, 0,75]; Base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide dicloridrato (63a) (69 mg) è stata disciolta in metanolo (15 mL) e addizionata di HCl 2 N (0,28 mL, 5 eq.) e agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. La soluzione è stata fatta evaporare fino a essiccazione a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (63a) (0,069 g) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,89 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,22 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,49 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,75 - 7,53 (m, 7H), 7,53 - 7,32 (m, 4H), 6,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,88 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,11 (s, 1H), 0,63 - 0,39 (m, 2H), 0,23 (ddq, $J = 17,8, 9,4, 4,7$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ 60,81, -120,03; MS (ES⁺): MS (ES+) 618,3 (M+1), MS (ES-) 652,2 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₄H₃₁F₄N₅O₂·2H₂O·2HCl: C, 56,20; H, 5,13; Cl, 9,76; N, 9,64; Trovato: C, 56,64; H, 5,14; Cl, 9,35; N, 9,59.

2. Il picco 2 corrispondente a (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (63b) (107 mg, > 95% ee); Questo prodotto (107 mg) è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-60% di metanolo in cloroformio) a fornire 83 mg di BCX-7362 base libera. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 - 7,79 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 0,89 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 0,34 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 2H), - 0,11 (td, J = 8,8, 7,6, 4,2 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,74, 124,37; MS (ES⁺) 618,3 (M+1), 616,2 (M-1), 652,3 (M+Cl); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)$ 103,11 [CH₃OH, 0,9]; A una soluzione di base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (63b) (63 mg) in metanolo (15 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,336 mL, 0,672 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. La soluzione è stata fatta evaporare fino a essiccazione a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-metossinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (63b) sale cloridrato (49 mg) come un solido bianco sporco con sale HCl. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,81 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,21 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,43 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,54 (m, 5H), 7,53 - 7,32 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 4,11 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 1,10 (s, 1H), 0,50 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 0,22 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,82, -120,05; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 618,3 (M+1), MS (ES⁻) 652,2 (M+Cl). Analisi calcolata per C₃₄H₃₁F₄N₅O₂·2H₂O·2HCl: C, 56,20; H, 5,13; Cl, 9,76; N, 9,64; Trovato: C, 56,67; H, 5,18; Cl, 9,34; N, 9,58.

Il seguente metodo analitico è stato utilizzato per verificare la purezza chirale dei composti 63a e **63b**.

Metodo SFC analitico

Colonna

ChiralPak IC SFC 4,6 x 100 mm da Chiral Technologies

Metodo SFC analitico

CO₂ Co-solvente (Solvente Acetonitrile: Isopropanolo (4:1) con isopropilammina

B) all'1%

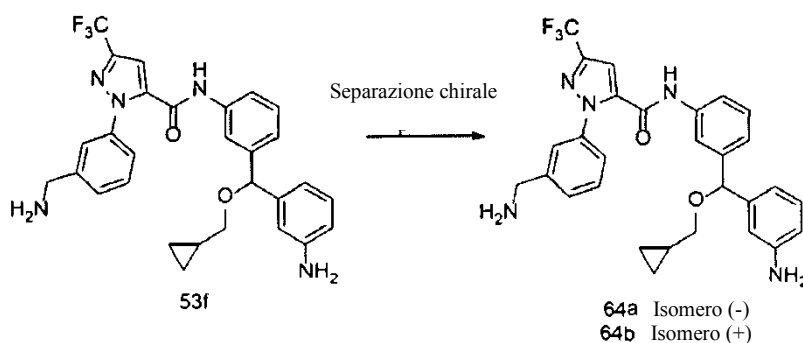
Metodo isocratico Co-solvente al 35% a 4 mL/min

Pressione del sistema 150 bar

Temperatura colonna 40 °C

Diluyente del campione Metanolo

Schema 64



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (64a) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (64b)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**53f**) (660 mg) è stata purificata mediante HPLC chirale preparativa utilizzando CHIRALPAK AD-H, 5 μ , 4,6x250 mm, portata 1 mL/min, Solvente: 80% esano/20% EtOH/0,1% DEA, UV = 320 nM a fornire

1. Il Picco 1 corrispondente a (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**64a**) [0,304 g, Rt = 7,401 min, 99,6953% per picco 1 (**64a**), Rt = 9,479

0,3047% per picco 2 (**64b**) 99,4%ee]. Questo prodotto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio per 13 minuti) per fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

5 carbossammide (**64a**) (0,270 g) come un solido bianco. Rotazione ottica -6,30 (MeOH, 1,46); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 4H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 1H), 6,40 (ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 6,8, 1,5 Hz, 2H), 1,05 - 10 0,98 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,19 - 0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,71; MS (ES+) 536,3 (M+1); (ES-) 570,3 (M+Cl). Base libera (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**64a**) è stata disciolta in metanolo ed è stato addizionato (2,5 mL) HCl 2 N in metanolo. La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a

15 essiccazione a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**64a**) (270 mg) come un sale cloridrato; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,80 (s, 3H), 8,46 (s, 3H), 7,74 - 7,57 (m, 6H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,22 (m, 4H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,19 - 4,00 (m, 2H), 3,24 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,15 - 1,00 (m, 1H), 0,57 - 0,40 (m, 20 2H), 0,17 (ddd, J = 5,7, 4,7, 3,6 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ 10,84 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,14 - 0,95 (m, 1H), 0,58 - 0,38 (m, 2H), 0,29 - 0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77; MS (ES+) 536,3 (M+1); (ES-) 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl); purezza chirale verificata mediante HPLC chirale

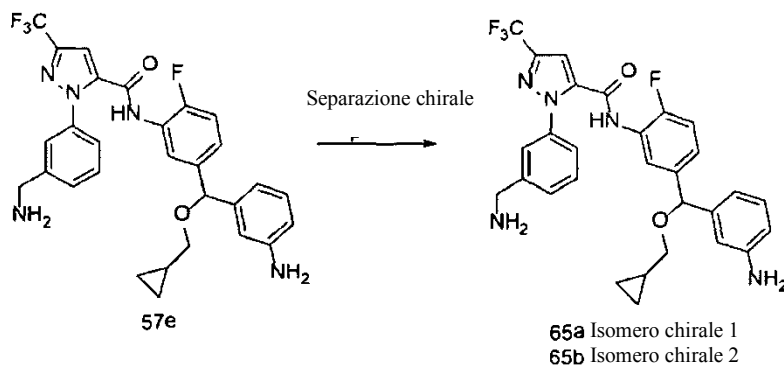
25 utilizzando una colonna AD-H; metodo isocratico 85/15/0,1 (esano/etanolo/TEA) 0,5

mL/min, UV 260 nM, 40 minuti tempo di ciclaggio, Temp 5 °C) [Rt = 20,22 (100% picco 1 per **64a**) Rt = 27,323 (0%, picco 2 per **64b**, >99% ee); Analisi calcolata per C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·2,1HCl·H₂O: C, 55,27; H, 5,13; Cl, 11,81; N, 11,11; Trovato: C, 55,18; H, 5,20; Cl, 11,74; N, 10,93.

5 2. Il Picco 2 corrispondente a (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**64b**) (0,308 gm) è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo allo 0-30% di MeOH in cloroformio per 25 minuti) a fornire a (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**64b**) (0,251 g, 92,67% ee) come base libera
10 Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)6,66$ [CH₃OH, 1,38]. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,56 (dd, J = 11,1, 7,1 Hz, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,58 - 6,37 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 6,8, 1,5 Hz, 2H), 1,04 (s, 1H), 0,61 - 0,30 (m, 2H),
15 0,23 - 0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,70.; MS (ES+) 536,3 (M+1), 534,3 (M-1). A una soluzione di base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**64b**) (245 mg) in metanolo (8 mL) è stato addizionato HCl 2 N (in metanolo, 2,3 mL, 10 eq.) e agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La soluzione è
20 stata fatta evaporare fino a essiccazione a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropil-metossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**64b**) (239 mg, 98%) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,66 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,43 (s, 4H, D₂O scambiabile), 7,75 - 7,48 (m, 8H), 7,35 (dt, J = 19,9, 7,8 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 5,48 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,24 (d, J = 6,8 Hz,
25 2H), 3,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,04 (s, 1H), 0,61 - 0,30 (m, 2H).

2H), 1,16 - 0,98 (m, 1H), 0,59 - 0,36 (m, 2H), 0,17 (h, $J = 3,8$ Hz, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 D $_2$ O) δ 7,71 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,52 (td, $J = 5,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 4H), 7,14 (dd, $J = 6,9, 3,0$ Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,17 - 0,97 (m, 1H), 0,61 - 0,36 (m, 2H), 0,27 - 0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,77; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 536,3 (M $^+$), 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl); Analisi calcolata per: C $_{29}$ H $_{28}$ F $_3$ N $_5$ O $_2$ ·1,5H $_2$ O·2HCl: C, 54,81; H, 5,23; Cl, 11,16; N, 11,02; Trovato: C, 55,01; H, 5,21; Cl, 11,05; N, 11,01; Purezza chirale verificata mediante HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H; metodo isocratico 85/15/0,1 (esano/etanolo/TEA) 0,5 mL/min, UV 260 nM, 40 minuti di tempo di ciclo, temperatura 5 °C) Rt = 20,427 (3,6638% picco 1 per 64a) Rt = 27,260 (96,3362 %, picco 2, per 64b, 92,67% ee); Analisi calcolata per C $_{29}$ H $_{28}$ F $_3$ N $_5$ O $_2$ ·1,5H $_2$ O·2HCl: C, 54,81; H, 5,23; Cl, 11,16; N, 11,02; Trovato: C, 55,01; H, 5,21; Cl, 11,05; N, 11,01.

Schema 65



Preparazione di isomero chirale 1 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (65a) e isomero chirale 2 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (65b)

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**57e**) (240 mg) è stata

separata in isomeri chirali puri utilizzando HPLC chirale preparativa. La condizione utilizzata era la seguente:

Colonna	RegisPack da 3,0 x 25,0 cm di Regis Technologies (Morton Grove, IL)
Solvente	Esano: Etanolo:Dietilammina (80:20:0,1)
Metodo isocratico	50 mL/min
Pressione del sistema	100 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	Metanolo

1. Il picco 1 è stato assegnato come isomero 1 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (65a). Il composto è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 4 g eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 25%) a dare isomero 1 chirale puro 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (65a) (17 mg, 62,35 % ee); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,50 - 6,37 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,19 (dd, J = 6,9, 3,1 Hz, 2H), 1,04 (dd, J = 12,3, 6,3 Hz, 1H), 0,45 (dt, J = 9,0, 2,8 Hz, 2H), 0,14 (q, J = 4,8 Hz, 2H); Spett. di massa (ES⁺) 554,3 (M+1). (ES⁻) 552,2 (M-1); Purezza chirale verificata mediante HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H chirale; solvente isocratico 85/15/0,1 (esano/etanolo/TEA); portata 0,8

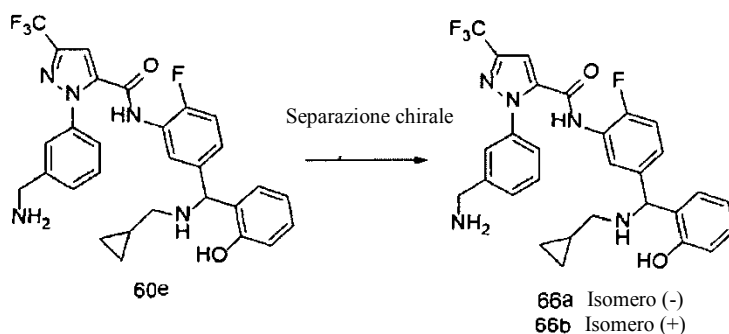
mL/min; UV 243 nM, 25 min di tempo di ciclo (Temperatura 30 °C). Rt = 18,247 (Picco 1 per **65a**, 81,1746%); Rt = 20,287 (picco 2 per **65b**, 18,83%).

2. Il picco 2 è stato assegnato come isomero 2 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazolo-5-carbossammide (**65b**). Il composto è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 4 g eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 25%) a dare isomero 2 chirale puro 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**65b**) (6 mg, 57,4 % ee); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,67 - 7,37 (m, 5H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,52 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H), 6,43 (dddd, *J* = 10,3, 7,9, 2,6, 1,1 Hz, 2H), 5,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,19 (dd, *J* = 6,7, 2,5 Hz, 2H), 1,10 - 0,96 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,19 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,79, -123,04. Purezza chirale verificata mediante HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H chirale; solvente isocratico 85/15/0,1 (esano/etanolo/TEA); portata 0,8 mL/min; UV 243 nM, 25 min di tempo di ciclo (Temperatura 30 °C). Rt = 18,41 (picco 1 per **65a**, 21,30%) Rt = 20,31 (picco 2 per **65b**, 78,70%).

Schema 66



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**66a**) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-

fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (66b)

Gli isomeri di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**60e**) (335 mg) sono stati separati usando SFC preparativa chirale. Metodo utilizzato; Colonna: 5 RegisPack 3,0 x 25 cm di Regis Technologies (Morton Grove, IL); solvente esano:etanolo (9:1) con lo 0,1% di dietilammina; Metodo isocratico: 60 g/min; Pressione di sistema 100 bar; Temperatura della colonna 25 °C; diluenti campione etanolo, a fornire:

1. Il picco 1 è stato assegnato come (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

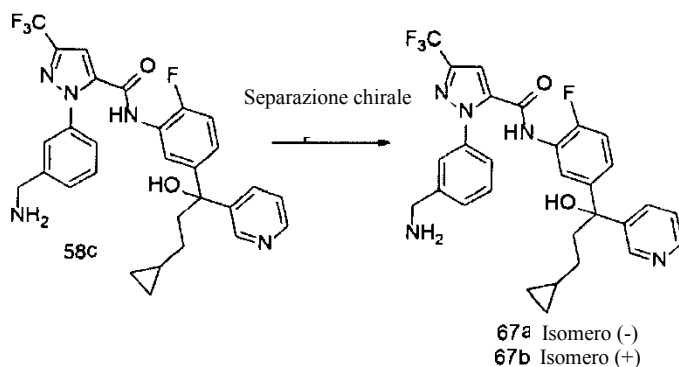
10 pirazolo-5-carbossammide (**66a**) (37 mg). Questa è stata ripurificata mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-30% di metanolo in cloroformio) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**66a**) (2 mg, 44% ee). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 12,0 Hz, 3H), 7,52 - 7,19 (m, 5H),
15 7,10 - 6,96 (m, 2H), 6,78 - 6,62 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 1,00 - 0,82 (m, 1H), 0,46 - 0,33 (m, 2H), 0,15 - 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,77, -122,98; MS (ES+) 554,2 (M+1).

2. Il picco 2 è stato assegnato come (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

20 pirazolo-5-carbossammide (**66b**) (44 mg, 92% ee). Questa è stata ripurificata mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-30% di metanolo in cloroformio) a fornire una base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**66b**) (40 mg); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 61,86 [CH₃OH, 25 0,86]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,64-7,54 (m, 2H),

7,51 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,32 (dq, $J = 6,8, 2,3$ Hz, 2H), 7,23 (dd, $J = 10,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,03 (td, $J = 6,3, 2,4$ Hz, 2H), 6,75-6,64 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,02-0,86 (m, 1H), 0,52-0,29 (m, 2H), 0,14-0,03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 60,73 (d, $J = 5,3$ Hz), -123,06; MS (ES+) 554,4 (M+1), 552,4 (M-1). A una soluzione di base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**66b**) (29 mg) in metanolo (4 mL) è stato addizionato HCl 2 N (0,131 mL, 5 eq.), agitata per 30 minuti e fatta evaporare fino a essiccazione a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**66b**) (20 mg) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,83 (s, 1H, D_2O scambiabile), 10,39 (s, 1H, D_2O scambiabile), 10,08 (s, 1H, D_2O scambiabile), 9,77 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, D_2O scambiabile), 7,92 - 7,46 (m, 8H), 7,37 (dd, $J = 10,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (td, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,01 - 6,81 (m, 2H), 5,88 - 5,58 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,72 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,13 (ddd, $J = 12,9, 8,7, 3,8$ Hz, 1H), 0,64 - 0,45 (m, 2H), 0,38 - 0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,81, -120,50; MS (ES+) 554,3 (M+1), 552,3 (M-1), 588,3 (M+Cl); calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,1\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 53,00; H, 4,92; Cl, 11,33; N, 10,66; Trovato; C, 52,90; H, 4,90; Cl, 11,46; N, 10,28.

Schema 67



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-

**(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (67a) e
(+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-
fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (67b)**

Gli isomeri di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-
5 il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**58c**) (2,0 g)
sono stati separati utilizzando il metodo di SFC preparativa utilizzando le seguenti condizioni a
fornire:

Colonna	ChiralPak IC SFC da 2,1 x 25 cm di Chiral Technologies (West Chester, PA)
Co-solvente CO2 (Solvente B)	Acetonitrile: Metanolo (3:1) con isopropilammina all'1%
Metodo isocratico	Co-solvente al 35 % a 80 mL/min
Pressione del sistema	200 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluente del campione	MeOH:ACN (2:1) con una piccola quantità di DCM

1. Picco 1 assegnato come (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-
idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
10 carbossammide (67a) (755 mg >95 ee); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 3.10$ [CH₃OH, 2,19]; ¹H
NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz,
1H), 7,77 (dt, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 -
7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,33 (t, J =
7,9 Hz, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,06 (q, J = 9,4, 6,3 Hz, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 0,41 - 0,26
15 (m, 2H), -0,07 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H); a una soluzione di base libera di (-)-1-(3-

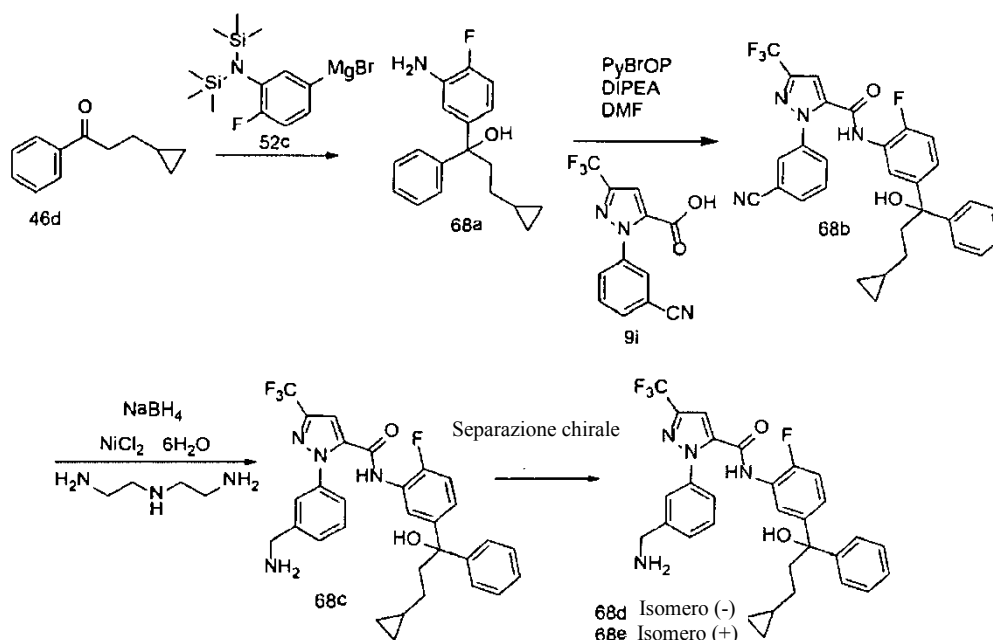
(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (67a) (700 mg) in metanolo (10 mL) è stato addizionato acido cloridrico in metanolo (2 M, 6,5 mL), agitata per 30 minuti e concentrata per rimuovere l'acido cloridrico in eccesso. Il residuo è stato essiccato nel vuoto a dare (-)-

5 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (67a) sale cloridrato; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 7,4 Hz, 4H, 3H D₂O scambiabile), 7,87 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 7,63 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 8,8, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,2, 8,7 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H, D₂O scambiabile), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,43 (dd, J = 10,6, 5,8 Hz, 2H), 1,06 (td, J = 15,4, 14,2, 6,9 Hz, 2H), 0,71 - 0,56 (m, 1H), 0,41 - 0,31 (m, 2H), -0,06 (dd, J = 4,1, 1,5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57,73--63,18 (m), -122,87 (s); Spett. di massa (ES⁺) 554,3 (M+1); (ES⁻) 552,2 (M-1), 588,2 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₂₇F₄N₅O₂·2HCl·H₂O: C, 54,10; H, 4,85; Cl, 10,87; N, 10,88; Trovato: C, 53,97; H, 4,88; Cl, 11,19; N, 10,65.

2. Picco 2 assegnato come (+)-1t-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (67b) (816 mg, 97,6% ee) come base libera; Rotazione ottica: [α]_D = (+) 3,23 [CH₃OH, 2,04]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,62 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (dddd, J = 8,8, 7,9, 4,7, 1,6 Hz, 3H), 7,20 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,77 (s, 2H), 2,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,17 - 0,99 (m, J = 6,8 Hz, 2H), 0,61 (dt, J = 12,8, 6,9 Hz, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), -0,07 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H); MS (ES⁺) 554,3 (M+1), 576,3 (M+Na); 552,3 (M-1), 588,2 (M+Cl). A una soluzione di base libera di (+)-1-(3-

(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (67b) (700 mg) in metanolo (10 mL) è stato addizionato acido cloridrico in metanolo (2 M, 6,5 mL), agitato per 30 minuti e concentrato sotto vuoto per rimuovere l'acido cloridrico in eccesso. Il residuo è stato essiccato a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (67b) (730 mg) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 9,5 Hz, 4H, 3H D $_2$ O scambiabile), 7,99 - 7,84 (m, 1H), 7,71 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 7,63 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,06 (dq, J = 13,8, 7,8, 6,7 Hz, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 1H), 0,40 - 0,29 (m, 2H), -0,02 - -0,09 (m, 2H); Spett. di massa (ES+) 554,3 (M+1), (ES-) 552,1 (M-1), 588,2 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54,10; H, 4,85; Cl, 10,87; N, 10,88; Trovato: C, 53,94; H, 5,00; Cl, 11,09; N, 10,74.

Schema 68



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (68c), (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68d) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68e)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (68a)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-one (46d) (12 g, 68,9 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stato addizionato è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) preparato fresco (88 mL, 79 mmol, soluzione 0,9 M in THF) a 0 °C. La reazione è stata lasciata sotto agitazione per 2 ore a 0 °C, spenta con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio (100 mL), agitata per 2 ore ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (100 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 120 g, eluendo con etilacetato in esani allo 0-100%) a dare 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (68a) (15,6 mg, 79 %) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 7,7, 6,9, 1,2 Hz, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 2H), 6,54 (ddd, *J* = 8,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 1,14 - 0,95 (m, 2H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,39 - 0,27 (m, 2H), -0,09 (td, *J* = 5,3, 3,7 Hz, 2H).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68b)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (12,32 g, 43,8 mmol) in N,N-dimetilformammide (265 mL) è stato addizionato 1-(3-

ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (**68a**) (15 g, 52,6 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (61,0 mL, 350 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 22,46 g, 48,2 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 16 ore spenta con acqua (200 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 300 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (100 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con esani in etilacetato/esani dallo 0-40 al 100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**68b**) (18,715 g, 34,1 mmol, resa del 78%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,12 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 5,57 (s, 1H, D₂O scambiabile), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,60 (dt, J = 12,1, 7,2 Hz, 1H), 0,40 - 0,27 (m, 2H), - - 0,09 (td, J = 5,2, 3,6 Hz, 2H). Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**68c**)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**68b**) (10 g, 18,23 mmol) in metanolo (300 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (1,083 g, 4,56 mmol) seguito da tetraidroborato di sodio (6,90 g, 182 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 15 minuti, spenta addizionando N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (4,73 mL, 45,6 mmol), agitata per ulteriori 30 minuti a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto per rimuovere il metanolo. La miscela di reazione è stata diluita acqua (500 mL) e agitata per 2 ore. Il solido separato è stato raccolto

mediante filtrazione. Il solido è stato disciolto in diclorometano (500 mL) lavato con acqua (2 x 200 mL) estratto con diclorometano (2 x 200 mL). Gli strati di cloroformio sono stati combinati lavati con soluzione salina (2 x 200 mL), essiccati e concentrati nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 120 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (68c) (6,1 g, 11,04 mmol, resa del 60,6%) come un solido incolore.

Fase 4: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68d) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68e)

Gli isomeri di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**68c**) (240 mg) sono stati separati utilizzando il metodo di SFC preparativa utilizzando le seguenti condizioni a fornire:

Metodo di SFC preparativa

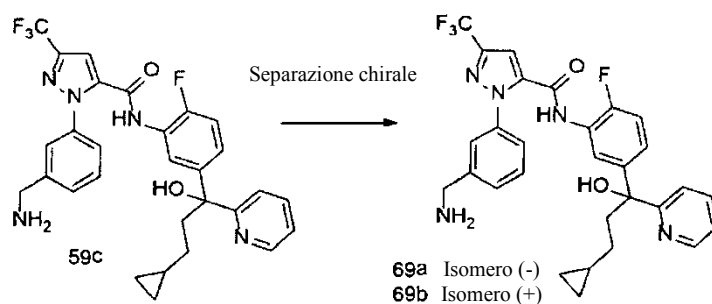
Colonna	ChiralPak IC SFC da 2,1 x 25 cm di Chiral Technologies (West Chester, PA)
CO ₂ Co-solvente (Solvente B)	Metanolo con isopropilammina all'1%
Metodo isocratico	Co-solvente al 25 % a 80 mL/min
Pressione del sistema	100 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	MeOH: Diclorometano (3:1)

1. Picco 1 assegnato come (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-

idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68d)
(59 mg >95 ee); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 0,987$ [CH₃OH, 0,081]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 7,29 (dt, *J* = 15,0, 7,6 Hz, 4H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,77 (s, 2H),
2,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,05 (dd, *J* = 10,4, 5,9 Hz, 2H), 0,62 (dq, *J* = 12,5, 6,0, 5,4 Hz, 1H),
0,41 - 0,28 (m, 2H), -0,09 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,71 , -
124,35 - -124,46 (m); MS (ES+) 553,3 (M+1) 575,3 (M+Na), (ES-) 551,2 (M-1); Analisi
calcolata per C₃₀H₂₈F₄N₄O₂: C, 65,19; H, 5,11; N, 10,14; Trovato: C, 65,33; H, 5,37; N,
9,88.

2. Picco 2 assegnato come (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68e)
(124 mg > 95 ee); Questo composto è stato ripurificato mediante cromatografia flash su
colonna (gel di silice 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio) a fornire un puro come
(+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(
(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (68e) (77 mg) come un solido bianco;
Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 1,558$ [CH₃OH, 0,77]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52
(s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,5, 2,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,35 -
7,30 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 5,57 (s,
1H), 3,78 (s, 2H), 2,29 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 2H), 0,69 - 0,54 (m, 1H), 0,33 (dt,
J = 8,5, 2,8 Hz, 2H), -0,08 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H); MS (ES+) 553,3 (M+1), (ES-) 551,2 (M-1).

Schema 69



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (69a) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (69b)

- 5 Gli isomeri di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometile)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**59c**) (2,0 g) sono stati separati utilizzando il metodo di SFC preparativa utilizzando le seguenti condizioni a fornire:

Metodo di SFC preparativa utilizzato:

Colonna	ChiralPak IC SFC da 2,1 x 25 cm di Chiral Technologies (West Chester, PA)
CO ₂ Co-solvente (Solvente B)	Diclorometano: Metanolo (9:1) con isopropilammina all'1%
Metodo isocratico	Co-solvente al 60 % a 80 mL/min
Pressione del sistema	100 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	Metanolo

- 10 **La purezza chirale dei picchi è stata determinata mediante il seguente metodo di SFC analitica:**

Colonna	ChiralPak IC SFC da 4,6 x 100 mm di Chiral Technologies (West Chester, PA)
CO ₂ Co-solvente (Solvente B)	Diclorometano: Metanolo (9:1) con isopropilammina all'0,1%
Metodo gradiente	5-65% Co-solvente a 4 mL/min
Pressione del sistema	100 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	Metanolo

Picco 1 (**69a**) Rt = 2,8 265 mg > 95% ee (UV 95,3% di purezza (UV
min 254) 254)

Picco 2 (**69b**) R_t = 3,7 min 464 mg > 95 % ee (UV 98,0 % di purezza (UV
254) 254)

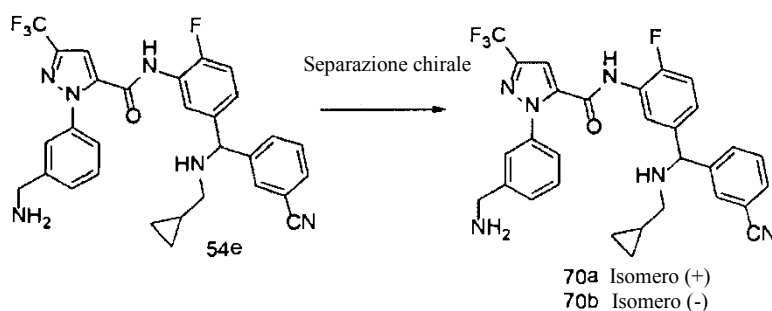
1. Picco 1 assegnato come (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**69a**) (265 mg > 95 ee) base libera come un solido bianco. Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 0,95$ [CH₃OH, 2,105]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,6 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,61 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 7,4, 5,0, 2,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 5,83 (s, 1H, D₂O scambiabile), 5,00 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,91 (s, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 2H), 1,01 (s, 2H), 0,67 - 0,51 (m, 1H), 0,37 - 0,27 (m, 2H), 0,10 (p, J = 4,8 Hz, 2H); MS (ES⁺) 554,3 (M+1), 576,3 (M+Na); (ES⁻) 552,3 (M-1), 588,3 (M+Cl). A una soluzione di base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**69a**) (250 mg) in metanolo (10 mL) è stato addizionato acido cloridrico in metanolo (2 M, 2,305 mL) agitato per 30 minuti e concentrato sotto vuoto per rimuovere l'acido cloridrico in eccesso. Il residuo è stato essiccato a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**69d**) (250 mg, resa dell'87%) cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, δ 10,69 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 4H), 7,23 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 1H), 1,04 - 0,86 (m, 1H), 0,60 (q, J = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 0,33 (dt, J =

8,4, 2,8 Hz, 2H), -0,07 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,80 , -123,19 ; MS (ES+) 554,3 (M+10), (ES-) 552,2 (M-1), 588,3 (M+Cl). Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 52,99; H, 4,98; Cl, 10,65; N, 10,66; Trovato: C, 53,07; H, 5,06; Cl, 10,88; N, 10,45.

5 2. Il picco 2 assegnato come (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**69e**) (464 mg 90% ee) è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-30% di MeOH in cloroformio per 15 minuti) a ottenere 345 mg di (**69e**) come base libera isolata. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58
10 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 3H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 5,84 (s, 1H, D_2O scambiabile), 4,01 (s, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,68 - 0,50 (m, 1H), 0,41 - 0,23 (m, 2H), -0,11 (q, $J = 4,7$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ 60,78, -124,06; MS (ES $^+$): MS (ES+) 554,3 (M+1), MS (ES-) 552,2 (M-1), 588,2 (M+Cl); Rotazione ottica: $[\alpha]_{\text{D}}$
15 = (+) 1,81 [CH_3OH , 1,1], A una soluzione agitata di **69e** (303 mg) in metanolo (10 mL) a questo HCl 2 N (2,74 mL, 5,47 mmol) è stato addizionato e agitato per 10 minuti e fatto evaporare fino a essiccazione in (S)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**69e**)
(0,269 g, resa dell'89%) come un solido bianco sporco come sale HCl; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,73 - 8,44 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 - 7,43 (m, 8H), 7,25 (dd, $J = 10,2, 8,7$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,50 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 1,14 (s, 1H), 0,95 (td, $J = 12,5, 6,0$ Hz, 1H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,33 (dt, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 2H), -0,06 (h, $J = 3,6$ Hz, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , D_2O) δ 8,65 (dd, $J = 5,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,33 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,65 - 7,57
25 (m, 3H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 1,16

(ddd, J = 17,6, 14,4, 8,1 Hz, 1H), 0,96 (tt, J = 12,5, 5,7 Hz, 1H), 0,63 (td, J = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 0,36 (ddt, J = 8,6, 5,6, 2,8 Hz, 2H), -0,05 (dd, J = 5,7, 3,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,80, -122,61; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 554,3 (M+1), MS (ES⁻) 552,3 (M-1), 588,2 (M+Cl); HPLC: Purezza chirale 90% ee; HPLC chirale: Colonna AD-H 90/10/0,2 (esano/etanolo/TEA) 0,8 mL/min UV 260 nM, tempo di ciclo 45 min (temperatura 40 °C). R_t = 16,88 (picco 1, 95,03%); R_t = 19,99 (picco 2 4,96%) 90% ee; HPLC in fase inversa R_t = 6,97 (95,01%); Analisi calcolata per C₂₉H₂₇F₄N₅O₂·2HCl·2H₂O: C, 52,57; H, 5,02; Cl, 10,70; N, 10,57; Trovato; C, 52,95; H, 5,01; Cl, 10,85; N, 10,50.

Schema 70



Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (70a) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (70b)

Gli isomeri di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**54e**) (0,4 g) sono stati separati utilizzando il metodo di SFC preparativa utilizzando le seguenti condizioni a fornire:

Metodo di SFC preparativa utilizzato:

Colonna 20 mm x 25,0 cm ChromegaChiral CCS da

Regis	Technologies (Morton Grove, IL)
CO ₂ Co-solvente (Solvente Metanolo: Isopropanolo (1:1) con isopropilammina B)	all'1%
Metodo isocratico	Co-solvente al 20% a 80 mL/min
Pressione del sistema	200 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	Metanolo: Isopropanolo

La purezza chirale dei picchi è stata determinata mediante il seguente metodo di SFC analitica:

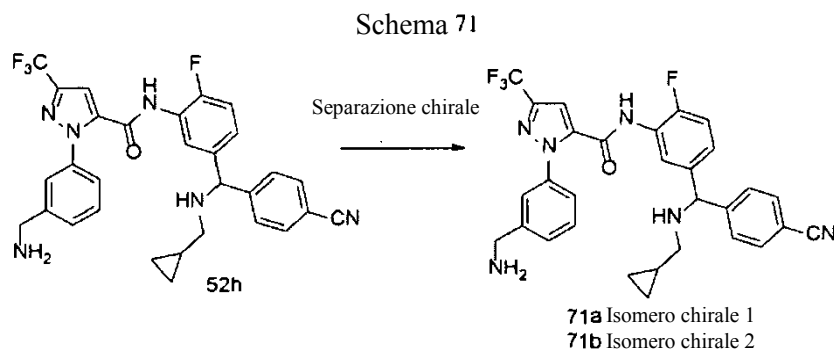
Colonna	ChiralPak AS 4,6 x 100 mm di Chiral Technologies (West Chester, PA)
CO ₂ Co-solvente (Solvente Metanolo: Isopropanolo (1:1) con isopropilammina B)	all'0,1%
Metodo isocratico	Gradiente co-solvente 5-65% a 4 mL/min
Pressione del sistema	100 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	Metanolo
Picco 1 (70a) 254)	2,1 144 mg >95% ee (UV 254) 98,6% di purezza (UV min
Picco 2 (70b) 254)	2,4 172 mg 95,5% ee (UV 254) 96,5 % di purezza (UV min

1. Picco 1 assegnato come (+)-3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**70a**) (144 mg, > 95% ee) base libera come un solido bianco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 6,83$ [CH₃OH, 1,2]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ δ 10,53 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,88 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (ddt, *J* = 8,6, 5,9, 2,8 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 0,97 - 0,80 (m, 1H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - -0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73 , -123,20; MS (ES+) 563,3 (M+1), 561,3 (M-1). A una soluzione di base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**70a**) (120 mg) in metanolo (15 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,969 mL, 1,938 mmol), agitata a temperatura ambiente per 10 minuti, fatta evaporare fino a essiccazione a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**70a**) (100 mg) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ δ 10,84 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,44 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,44 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,30 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,80 - 7,50 (m, 7H), 7,42 (dd, *J* = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,88 - 2,62 (m, 2H), 1,42 - 0,99 (m, 1H), 0,73 - 0,46 (m, 2H), 0,32 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, δ -60,81, -119,99; MS (ES'): MS (ES+) 563,3 (M+1), MS (ES-) 561,3 (M-1), 597,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₀H₂₆F₄N₆O·2HCl·1.75H₂O: C, 54,02; H, 4,76; Cl, 10,63; N, 12,60; Trovato: C, 54,12; H, 4,83; Cl, 10,10; N, 11,97.

2. Il picco 2 assegnato come (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**70b**) (172 mg, 95,5% ee) come base libera è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-30% di MeOH in

cloroformio per 15 minuti) a ottenere (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**70b**) base libera come un solido bianco sporco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 5,44$ [CH₃OH, 1,25]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (ddq, *J* = 8,7, 6,1, 3,5, 2,8 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,90 (ddd, *J* = 9,8, 8,0, 5,2 Hz, 1H), 0,47 - 0,29 (m, 2H), 0,04 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73, -123,19; MS (ES+) 563,3 (M+1), MS (ES-), 561,3 (M-1). A una soluzione di base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**70b**) (0,124 g, 0,220 mmol) in metanolo (15 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (1,102 mL, 2,204 mmol), agitata a temperatura ambiente per 10 minuti, fatta evaporare fino a essiccazione a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**70b**) (0,121 g) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR: ¹H NMR (300 MHz, δ 10,82 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,36 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,38 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,49 (m, 7H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,14 (s, 1H), 0,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,82, -120,03; MS (ES⁺): MS (ES+) 563,3 (M+1), MS (ES-), 561,3 (M-1), 597,2 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₀H₂₆F₄N₆O.2HCl.1.75H₂O: C, 54,02; H, 4,76; Cl, 10,63; N, 12,60; Trovato: C, 54,12; H, 4,83; Cl, 10,10; N, 11,97.



Preparazione di isomero chirale 1 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (71a) e isomero chirale 2 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (71b)

Gli isomeri di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**52h**) (235 mg) sono stati separati in isomeri chirali puri utilizzando il metodo di SFC preparativa utilizzando le seguenti condizioni a fornire:

Metodo di SFC preparativa:

Colonna	20 mm x 25,0 cm Chromega Chiral CCS di Regis Technologies (Morton Grove, IL)
CO ₂ Co-solvente (Solvente B)	Metanolo: Isopropanolo (1:1) con isopropilammina all'1%
Metodo isocratico	Co-solvente al 20% a 80 mL/min
Pressione del sistema	100 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	Metanolo

La purezza chirale dei picchi è stata determinata mediante il seguente metodo di

SFC analitica:

Colonna	ChiralPak AS 4,6 x 100 mm di Chiral Technologies (West Chester, PA)
CO ₂ Co-solvente (Solvente B)	Metanolo: Isopropanolo (1:1) con isopropilammina all'0,1%
Metodo isocratico	Gradiente co-solvente 5-65% a 4 mL/min
Pressione del sistema	100 bar
Temperatura colonna	25 °C
Diluyente del campione	Metanolo
Picco 1 (71a) 254)	2,2 min 46 mg >95% ee (UV 254) 81,9% di purezza (UV
Picco 2 (71b) 254)	2,4 min 57 mg 97,7 % ee (UV 98,5 % di purezza 254) (UV

1. Il Picco 1 assegnato come isomero 1 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**71a**) (46 mg >95 ee) è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 4 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 30%) a dare isomero 1 chirale puro 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**71a**) (34 mg) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 10,2, 8,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 - 0,84 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 1H); MS (ES⁺) 563,3 (M+1), (ES⁻) 561,3 (M-1). A una soluzione di base libera di isomero 1 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazolo-5-carbossammide (**71a**) (34 mg) in metanolo (2 mL) e acido cloridrico addizionato in metanolo (2 M 0,3 mL), agitata per 15 minuti e concentrata per rimuovere l'eccesso di acido cloridrico. Il residuo è stato essiccato a dare l'isomero 1 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**71a**) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, δ 10,84 (s, 1H), 10,49 (s, 2H), 8,47 (s, 3H), 8,04 - 7,90 (m, 5H), 7,82 - 7,68 (m, 3H), 7,63 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,71 (q, J = 6,0, 4,6 Hz, 2H), 1,18 (td, J = 13,9, 12,8, 7,3 Hz, 1H), 0,55 (dt, J = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 0,32 (t, J = 5,0 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -120,01; Analisi calcolata per C₃₀H₂₆F₄N₆O₂HCl_{1,2}·7,5H₂O: C, 52,65; H, 4,93; Cl, 10,22; N, 12,28; Trovato: C, 52,95; H, 4,87; Cl, 11,61; N, 10,06.

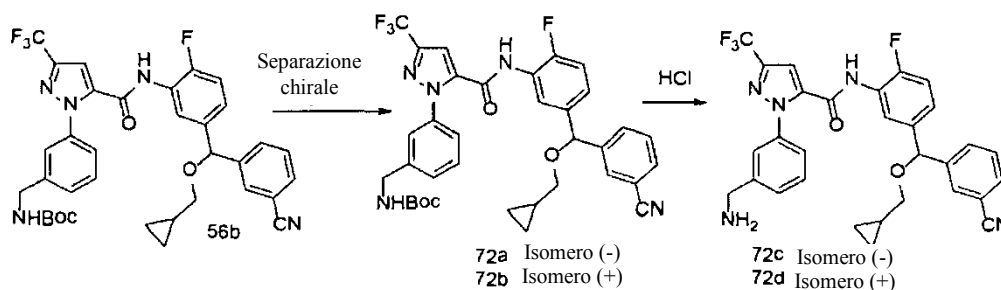
2. Il Picco 2 è stato assegnato come isomero 2 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazolo-5-carbossammide (**71b**) (57 mg, 97,7 % ee) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,22 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,25 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,90 (s, 1H), 0,41 - 0,33 (m, 2H). A

una soluzione di base libera di isomero 2 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**71b**) in metanolo (2 mL) è stato addizionato acido cloridrico in metanolo (2 M, 0,5 mL), è stata agitata per 15 minuti e concentrata sotto vuoto per rimuovere l'acido cloridrico in eccesso. Il residuo è stato essiccato a dare l'isomero 2 chirale 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**71b**) (50 mg) sale cloridrato come un solido

bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,83 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 10,45 (s, 2H, D_2O scambiabile), 8,45 (s, 3H, D_2O scambiabile), 8,04 - 7,89 (m, 5H), 7,81 - 7,67 (m, 3H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 5,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,71 (q, $J = 6,2, 5,2$ Hz, 2H), 1,15 (td, $J = 8,1, 5,2$ Hz, 1H), 0,64 - 0,49 (m, 2H), 0,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 60,79 , -120,01 ; MS (ES+) 563,3 (M+1), 585,3 (M+Na), 561,3 (M-1), 597,3 (M+Cl);
Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 1,95 \text{ HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 53,80; H, 4,81; Cl, 10,32; N, 12,55; Trovato: C, 54,09; H, 4,94; Cl, 10,13; N, 11,42.

Schema 72



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (72c) e (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (72d)

Isomeri di terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbamato racemico (**56b**) (0,75 gm) sono stati separati mediante HPLC chirale preparativa utilizzando le seguenti condizioni di cromatografia preparativa a fornire:

Colonna	CHIRALPAK AD-H; 5μ , 4,6x250 mm, portata 1 mL/min
Eluente	Esano: Etanolo-Dietilammina (90:10:0,1)

Temperatura colonna Temperatura ambiente

Rilevazione UV 270 nm

Picco 1 (**72a**) 8,849 min 239 mg >99% ee

Picco 2 (**72b**) 11,589 min 220 mg 98,0% ee

1. Picco 1 assegnato come (-)-terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**72a**) (239 mg > 99% ee); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 17,11$ [CH₃OH, 0,83]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,23 (m, 10H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,11 - 0,95 (m, 1H), 0,52 - 0,40 (m, 2H), 0,18-0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82 , -122,29; (ES+) 686,3 (M+23). A una soluzione di (-)-terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**72a**) (230 mg, 0,347 mmol) in metanolo (25 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (0,180 mL, 2,156 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore, (conversione - 20% tramite TLC). La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione (a <30 °C, conversione ~50% tramite TLC). Al residuo è stato addizionato HCl concentrato (0,15 mL, 1,8 mmol) agitato a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1)] a ottenere una base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**72c**) (95 mg) come un solido bianco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 15,92$ [CH₃OH, 0,515]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,81 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H),

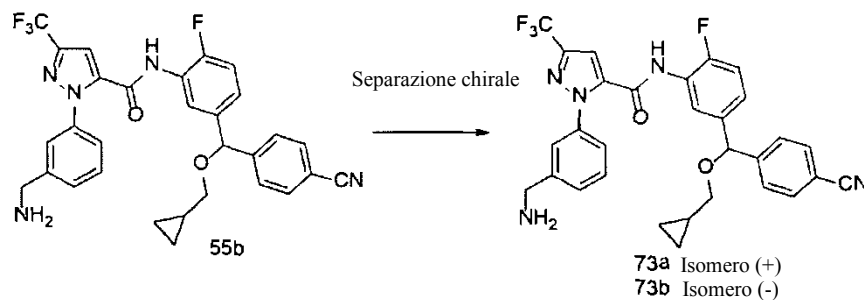
7,74 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 4H), 7,43 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,14 - 0,95 (m, 1H), 0,59 - 0,34 (m, 2H), 0,26 - 0,04 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,75, -122,42; MS (ES+) 564,2 (M+1); (ES-) 562,1 (M-1). A una soluzione di base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**72c**) (70 mg) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,12 mL) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**72c**) (78 mg) sale cloridrato come un solido bianco; Rotazione ottica: [α]_D = (-) 9,72 [CH₃OH, 0,535]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,66 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 5H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,97 - 0,80 (m, 1H), 0,37 - 0,22 (m, 2H), 0,02 to 0,04 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,83, -121,94; MS (ES+): 564,2 (M+1); Analisi calcolata per C₃₀H₂₅F₄N₅O₂·1.15HCl·1.25H₂O: C, 57,38; H, 4,60; Cl, 6,49; N, 11,15; Trovato C, 57,01; H, 4,63; Cl, 6,11; N, 10,82.

2. Picco 2 assegnato come (+)-terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**72b**) (220 mg, 98,0% ee); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 17,14 [CH₃OH, 0,70]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,22 (m, 10H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,14 - 0,90 (m, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 2H), 0,18 - 0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -122,34; (ES+) 686,3 (M+23). A una soluzione di (+)-terz-butile 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-

fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**72b**) (210 mg, 0,316 mmol) in metanolo (23 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (0,160 mL, 1,914 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore, (conversione ~20% tramite TLC). La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione (a <30 °C, conversione ~50% tramite TLC). Al residuo è stato addizionato HCl concentrato (0,13 mL, 1,56 mmol) agitato a temperatura ambiente per 10 minuti e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1)] a ottenere una base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**72d**) (88 mg) come un solido bianco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 19,59$ [CH₃OH, 0,515]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,82 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,63-7,50 (m, 4H), 7,44 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,12-0,96 (m, 1H), 0,56-0,36 (m, 2H), 0,24-0,07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO *d*₆) δ -60,76, -122,38; MS (ES+) 564,2 (M+1); (ES-) 562,2 (M-1); A una soluzione di base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**72d**) (62 mg) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,11 mL) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione in (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**72d**) (68 mg) sale cloridrato come un solido bianco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 8,0$ [CH₃OH, 0,325]; ¹H NMR (300 MHz, δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 7,81 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77-7,64 (m, 4H), 7,59 (t, J = 4,7 Hz, 3H), 7,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz,

1H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,13-0,96 (m, 1H), 0,55-0,36 (m, 2H), 0,26-0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,85, -122,03; MS (ES+) 564,2 (M+1); (ES-) 562,2 (M-1); Calcolata per C₃₀H₂₅F₄N₅O₂·HCl·1,25H₂O: C, 57,88; H, 4,61; Cl, 5,70; N, 11,25; Trovato; C, 57,80; H, 4,57; Cl, 5,94; N, 11,05.

Schema 73



Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (73a) e (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (73b)

Gli isomeri di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica (**55b**) (400 mg) sono stati separati in isomeri chirali puri utilizzando il metodo di SFC preparativa utilizzando il seguente metodo a fornire:

Metodo di SFC preparativa utilizzato:

Colonna	CCS 3,0 x 25,0 cm di ES Industries (West Berlin, NJ)
Co-solvente	CO ₂ (Solvente Acetonitrile: Metanolo (1:1) con isopropilammina B)
Metodo isocratico	all'1%
Pressione del sistema	Co-solvente al 25 % a 80 mL/min
	100 bar

Temperatura colonna 25 °C
Diluyente del campione Metanolo

La purezza chirale dei picchi è stata determinata mediante il seguente metodo di SFC analitica:

Colonna CCS 4,6 x 100 mm di ES Industries (West Berlin, NJ)
CO₂ Co-solvente (Solvente B) Acetonitrile: Metanolo (1:1) con isopropilammina all'0,1%
Metodo isocratico Co-solvente al 20 % a 4 mL/min
Pressione del sistema 100 bar
Temperatura colonna 25 °C
Diluyente del campione Metanolo
Picco 1 (**73a**) 254) 4,2 77 mg >95% ee (UV 254) 96,4% di purezza min (UV
Picco 2 (**73b**) 254) 4,9 100 mg >95 % ee (UV 96,4% di purezza min 254) (UV

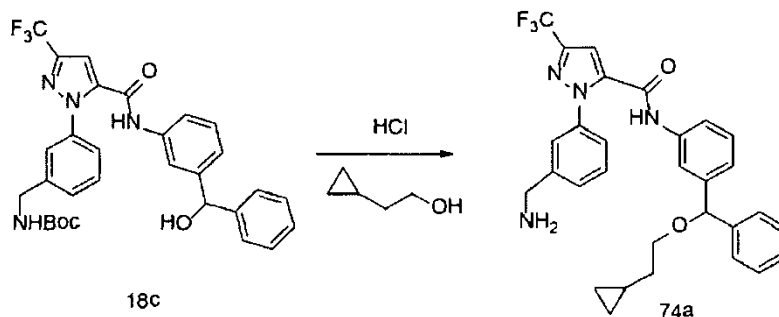
1. Picco 1 assegnato come (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**73a**) (77 mg > 95 ee) è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 4 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 30%) a ottenere una base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**73a**) (43 mg) come un solido bianco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 15,38$
[CH₃OH, 1,3]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 4H),

7,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,0$, 1,6 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,04 (q, $J = 4,6$, 2,7 Hz, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 2H), 0,24 - 0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,75, -122,33.; MS (ES+) 564,2 (M+1), 562,2 (M-1); A una soluzione di base libera di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**73a**) (26 mg) in metanolo (4 mL) è stato addizionato HCl 2 N (0,11 mL, 5 eq.), agitata per 15 minuti e concentrata nel vuoto fino a essiccazione a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**73a**) (22 mg) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,68 (s, 1H), 8,38 (s, 4H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 6H), 7,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,12 - 0,95 (m, 1H), 0,52 - 0,36 (m, 2H), 0,22 - 0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,83, -121,91; MS (ES+) 564,3 (M+1), (ES-) 562,2 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 58,73; H, 4,52; N, 11,42; Trovato: C, 58,72; H, 4,72; N, 11,10.

2. Il picco 2 assegnato come (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**73b**) (100 mg, > 95) è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-30% metanolo in cloroformio) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**73b**) (0,063 g) base libera come un solido bianco; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 15,9$ [CH_3OH , 1,3]; ^1H NMR: ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,65 - 7,49 (m, 5H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,30 (ddd, $J =$

16,1, 5,9, 2,0 Hz, 3H), 5,61 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,05 (dddd, $J =$
11,7, 8,2, 6,8, 2,7 Hz, 1H), 0,56 - 0,36 (m, 2H), 0,24 - 0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz,
DMSO- d_6) δ -60,74 , -122,37; MS (ES $^+$): MS (ES+) 564,3 (M+1), MS (ES-) 562,2 (M-1).
HPLC: HPLC (metodo 5191 modificato, Zorbax SB-C3, 3,0 x 150 mm, 5 mm, con
5 cartuccia ZGC SB-C3, 2,1 x 12,5 mm, tampone "A" = (98% di acetato di ammonio 0,1 M in
acetonitrile al 2%) Tampone "B" = 100% acetonitrile, assorbanza UV 250 nm; Rt = 19,89
min (99,33%)] . A una soluzione di base libera di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-
cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**73b**) (43 mg) in metanolo (15 mL) è stato addizionato HCl 2 N (0,19 mL,
10 5 equivalenti), è stata agitata per 15 minuti concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a
ottenere (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetossi)metil)-2-
fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**73b**) (39 mg) sale cloridrato
come un solido bianco sporco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H, D $_2$ O
scambiabile), 8,31 (s, 4H, D $_2$ O scambiabile), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,50 -
15 7,31 (m, 6H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,95 (q, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,08 (d, $J = 6,8$ Hz,
2H), 0,89 (dddd, $J = 14,8, 6,7, 3,4, 2,0$ Hz, 1H), 0,41 - 0,20 (m, 2H), 0,09 - -0,08 (m, 2H);
 ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,82 , 121,84; MS (ES+) 564,3 (M+1), MS (ES-)562,3
(M-1), 598,2 (M+Cl). Analisi calcolata per: C $_{30}$ H $_{25}$ F $_4$ N $_5$ O $_2$ ·H $_2$ O·HCl: C, 58,30; H, 4,57; Cl,
5,74; N, 11,33; Trovato: C, 58,46; H, 4,71; Cl, 5,93; N, 11,22.

Schema 74



Preparazione

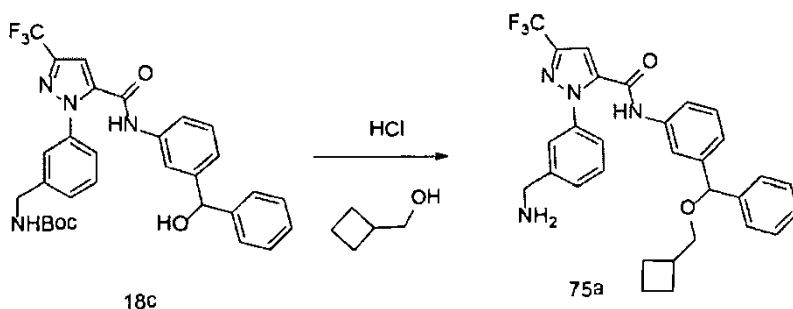
di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-

ciclopropiletossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (74a)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (0,2 g, 0,353 mmol) in 1,4-diossano (18 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (3,80 mL, 15,21 mmol) (4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Al prodotto grezzo insolubile sono stati addizionati cloroformio (40 mL), 2-ciclopropiletanolo (1,520 g, 16,94 mmol) e 2 g di gel di silice. La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e l'impasto ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 3:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**74a**) (25 mg, 13%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,63 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 7H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 3H), 1,46 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,76 (ddt, *J* = 10,3, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 0,41 - 0,32 (m, 2H), 0,05 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,72; MS (ES⁺): 535,3 (M+1).

Schema 75



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

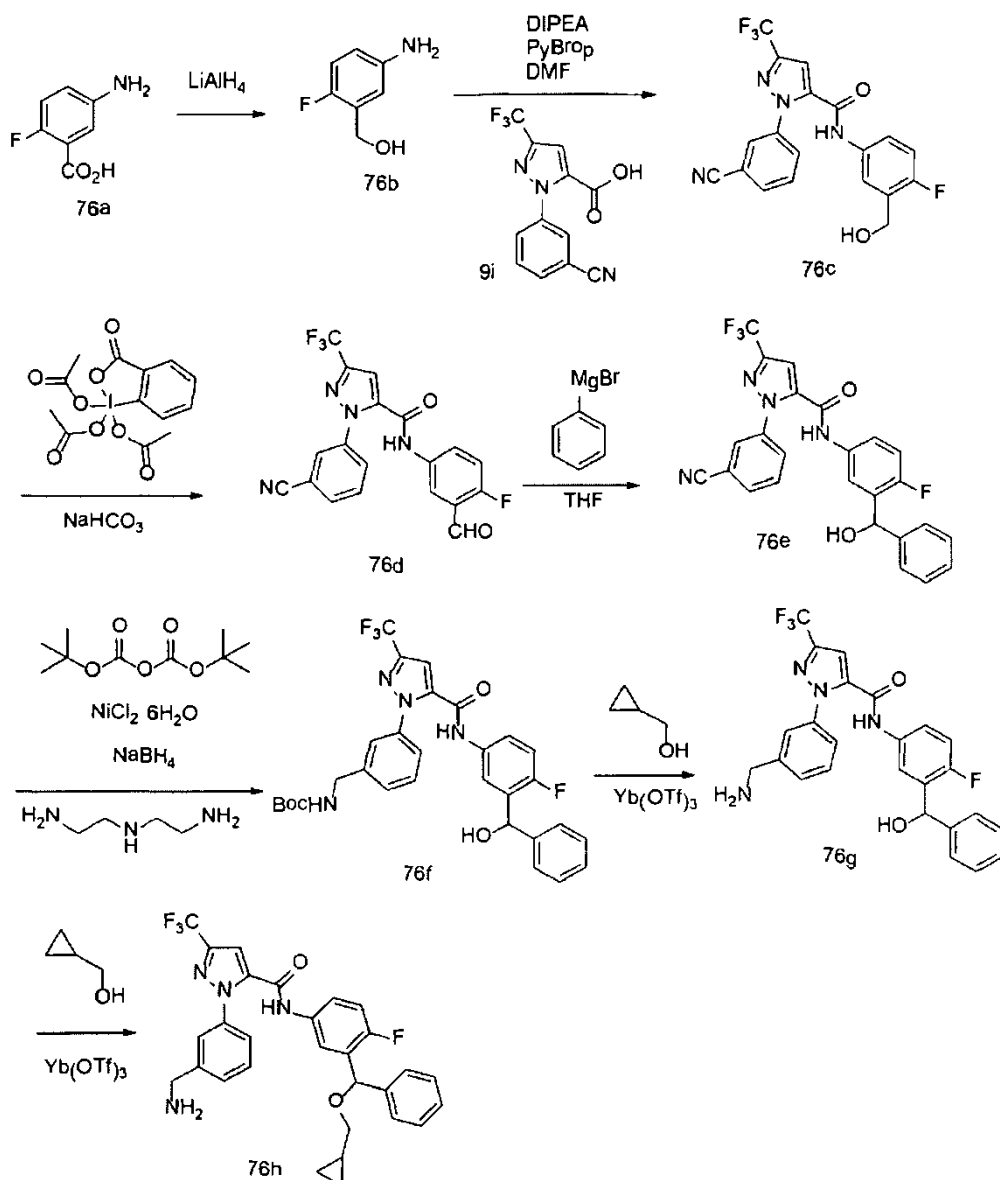
((ciclobutylmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide

(75a)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (0,2 g, 0,353 mmol) in 1,4-diossano

(18 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (3,80 mL, 15,21 mmol) (4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Al prodotto grezzo insolubile sono stati addizionati cloroformio (40 mL), 2-ciclobutilmetanolo (1,480 g, 17,01 mmol), e 2 g di gel di silice. La miscela è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e l'impasto ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 3:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**75a**) (15 mg, 8%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 5H), 7,24 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,37 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,72; MS (ES⁺): 535,3 (M + H).

Schema 76



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (76h)

Fase 1: Preparazione di (5-ammino-3-fluorofenil)metanolo (76b)

- 5 A una sospensione di idruro di litio e alluminio (1,835 g, 48,3 mmol) in THF (50 mL) è stata addizionata goccia a goccia a 0 °C una soluzione di acido 5-ammino-3-fluorobenzoico (76a) (5 g, 32,2 mmol) in THF (30 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura

ambiente durante la notte. La miscela è stata quindi raffreddata a 0 °C, spenta con etilacetato (30 mL) e acqua (10 mL). L'impasto ottenuto è stato filtrato attraverso Celite e lavato con etilacetato (50 mL). Lo strato acquoso è stato separato e lo strato organico è stato essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a dare il prodotto grezzo. Il grezzo è stato
5 purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (5-ammino-2-fluorofenil)metanolo (**76b**) (1,17 g, 8,29 mmol, resa del 25,7%) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,76 (dd, *J* = 10,1, 8,6 Hz, 1H), 6,65 (ddt, *J* = 6,5, 2,9, 0,8 Hz, 1H), 6,39 (ddd, *J* = 8,6, 4,3, 2,9 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,41 (dt, *J* = 5,8, 0,9 Hz, 2H); MS(ES⁺) 164,1 (M+23); (ES⁻)
10 140,0 (M-1)

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (76c)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,992 g, 7,09 mmol), (5-ammino-2-fluorofenil)metanolo (**76b**) (1 g, 7,09 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (3,30 g, 7,09 mmol) sono state addizionate in successione N,N-dimetilformammide (43 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (6,17 mL) in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. L'analisi TLC (etilacetato/esani, v/v, 3/7) mostra che la
15 reazione era completa. La reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL), lavata con soluzione salina (50 mL), lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76c**) (1,213 g, resa del 42%) come un solido
25

bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,71 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,17 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 3H), 7,56 (ddd, $J = 7,9, 4,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 9,8, 8,9$ Hz, 1H), 5,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 4,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,96, -124,39; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 405,1 (M+1), 427,4 (M+Na), (ES⁻) 403,1 (M-1), 807,3 (2M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (76d)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76c**) (1,205 g, 2,98 mmol) in diclorometano (20 mL) è stato addizionato bicarbonato di sodio (1,252 g, 14,90 mmol). Periodinano Dess-Martin (1,896 g, 4,47 mmol) è stato addizionato alla miscela e agitato a temperatura ambiente per 5 ore, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra una conversione moderata, in questo momento è stato addizionato periodinano Dess-Martin (1,896 g, 4,47 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta, il residuo è stato diluito con acqua (50 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 75 mL). I solventi organici combinati sono stati fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76d**) (0,552 g, resa del 46,0%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,86 (d, $J = 37,4$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 10,22 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 1H), 8,24 - 7,82 (m, 5H), 7,80 - 7,69 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 10,3, 9,0$ Hz, 1H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 403,11 (M+1), 425,15 (M+Na), MS (ES⁻) 401,1 (M-1), 803,1 (2M-1). Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76e**)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76d**) (0,528 g, 1,312 mmol) in THF (15 mL) raffreddata a 0 °C è

stato addizionato fenil magnesio bromuro (2,66 mL, 2,66 mmol) La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente, agitata per 3 ore e spenta con NH₄Cl acquoso saturo (100 mL). Il prodotto è stato estratto con etilacetato (100 mL, 75 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL) , essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76e**) (0,338 g, resa del 54%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,9, 8,9 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,92 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,97, - -123,11. MS (ES⁺): MS (ES⁺) 503,2 (M+Na), MS (ES⁻) 479,2 (M-1).

Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (76f**)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76e**) (0,333 g, 0,693 mmol) in metanolo anidro (20 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,041 g, 0,173 mmol), (Boc)₂O (0,454 g, 2,07 mmol), seguito da boroidruro di sodio (0,157 g, 4,16 mmol) in piccole porzioni nell'arco di 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 0 °C, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 2/2, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,150 mL, 1,386 mmol) è stata addizionata. La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed

estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%) a fornire *terz*-butile 3-(5-(4-fluoro-3-

5 (idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato **(76f)** (0,243 g, resa del 60%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 7,23 (q, *J* = 5,7, 4,5 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,92 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹H
10 NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 10,77 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 5H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -123,19; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 607,2 (M+Na), MS (ES⁻) 583,3 (M-1). Fase
6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-
15 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(76g)**

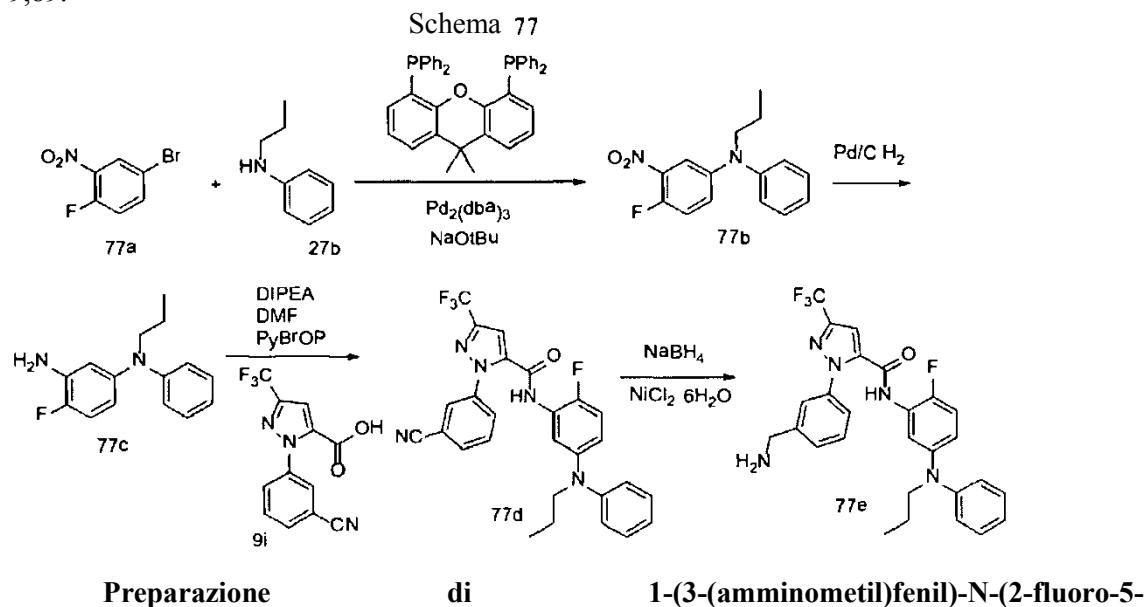
A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato **(76f)** (0,230 g, 0,393 mmol) in ciclopropilmetanolo (3,39 mL, 47,2 mmol) è stato addizionato trifluorometansolfonato di itterbio (III) (0,488 g, 0,787 mmol) ed è stata riscaldata a 80 °C per una notte. L'analisi TLC
20 mostra (CMA80/CHCl₃, 1/2, v/v) che la reazione era completa. Il solvente in eccesso è stato pompato via, essiccato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(76g)** (139 mg, resa del 73%) come un solido bianco; ¹H NMR (300
25 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,83 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,55

(m, 2H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 4,3$ Hz, 5H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,9, 8,9$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,74, -123,20; MS (ES⁺): MS (ES+) 485,2 (M+1), MS (ES-) 483,2 (M-1), 967,3 (2M-1).

5 **Fase 7: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-
((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (76h)**

A una soluzione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(4-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (76 g) (0,131 g, 0,27 mmol) in
10 ciclopropilmetanolo (2,330 mL, 32,4 mmol) è stato addizionato trifluorometansolfonato di
itterbio (III) (0,503 g, 0,811 mmol) ed è stata riscaldata a 80 °C per una notte. L'analisi TLC
mostra (CMA80/CHCl₃, 1/2, v/v) che la reazione era completa. Il solvente in eccesso è stato
pompato via, essiccato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia
su colonna flash due volte [gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-
15 100%] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-4-
fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**76h**) (78 mg, resa del 54%) come
un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 6,5, 2,7$
Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 9,1, 4,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,43 (m, 2H),
7,39 - 7,30 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,27 (d, J
20 = 6,8 Hz, 2H), 1,05 (dddd, $J = 11,6, 8,1, 6,8, 2,6$ Hz, 1H), 0,58 - 0,37 (m, 2H), 0,22 - 0,08 (m,
2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 7,79 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 9,1,$
4,7, 2,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 6H),
7,15 (dd, $J = 9,9, 8,9$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,09 - 0,99
(m, 1H), 0,55 - 0,39 (m, 2H), 0,23 - 0,07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,74 , -
25 123,09; MS (ES⁺): MS (ES+) 539,2 (M+1), MS (ES-) 537,2 (M-1), 573,2 (M+Cl); Analisi

calcolata per: $C_{29}H_{26}F_4N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 63,61; H, 4,97; N, 10,23; Trovato: C, 63,99; H, 5,20; N, 9,89.



Fase 1: Preparazione di 4-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (77b)

In una beuta a collo singolo da 250 mL con una barra agitatrice magnetica è stato caricato 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (**77a**) (2,24 mL, 18,18 mmol), N-propilanilina (**27a**) (3,11 mL, 21,82 mmol), 2-metilpropan-2-olato di sodio (1,747 g, 18,18 mmol), (9,9-dimetil-9H-xantene-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (1,052 g, 1,818 mmol) e tris(dibenzilidenacetone)dipalladio (0) (0,499 g, 0,545 mmol). La beuta è stata degassata e riempita con azoto, questo ciclo è stato ripetuto tre volte. Ai reagenti solidi, è stato iniettato toluene (50 mL) in un flusso positivo di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a 110 °C per 16 ore in un flusso positivo di azoto, raffreddata a temperatura ambiente, spenta con acqua (75 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su $MgSO_4$, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna due volte [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a ottenere 4-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**77b**) (2,377 g, 8,67 mmol, resa del 47,7%) come un olio giallo-

marrone; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 297,2 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di 4-fluoro-N1-fenil-N1-propilbenzen-1,3-diammina (77c)

A una soluzione di 4-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**77b**) (2,35 g, 8,57 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato palladio (10% di Pd su carbonio) (0,182 g, 1,714 mmol). La miscela è stata idrogenata a 60 psi per 2,5 ore. La reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite, il tampone di Celite è stato successivamente lavato con metanolo (2 x 25 mL) ed etilacetato (25 mL). I solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a dare 4-fluoro-N1-fenil-N 1-propilbenzene-1,3-diammina (**77c**) (0,168 g, resa dell'8%) come un olio giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,16 (dd, *J* = 8,7, 7,2 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 11,4, 8,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 3H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,21 (ddd, *J* = 8,6, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,61 - 3,44 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -140,87; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 245,2 (M+1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (77d)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,215 g, 0,766 mmol), 4-fluoro-N1-fenil-N1-propilbenzen-1,3-diammina (**77c**) (0,156 g, 0,639 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop, 0,357 g, 0,766 mmol) è stata addizionata N,N-dimetilformammide (3,86 mL, 49,8 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,556 mL, 3,19 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata rimossa a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con acqua (25 mL) ed è stata estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono

stati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**77d**)

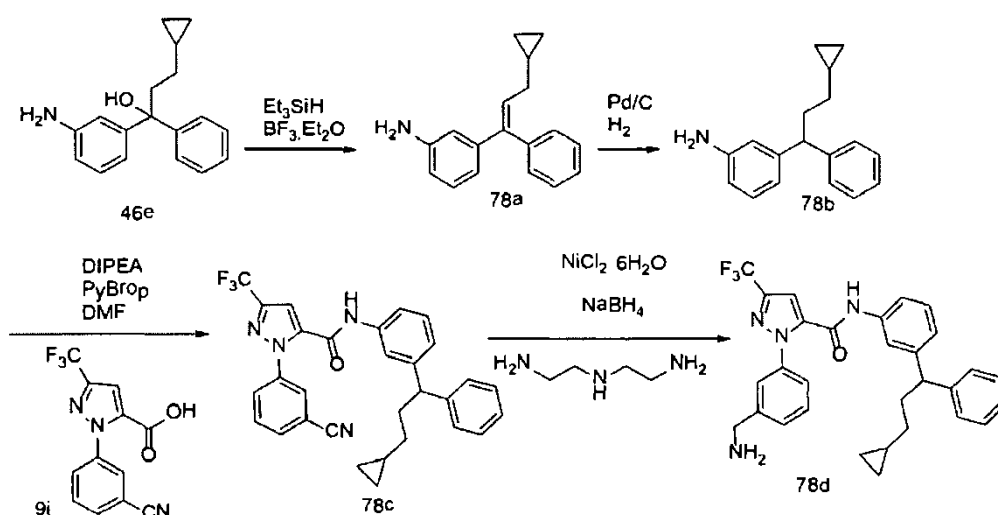
5 (0,149 g, resa del 46%) come un solido giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 6,96 - 6,85 (m, 3H), 3,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,54 (q, $J = 8,4, 7,9$ Hz, 2H), 0,87 (td, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,99, -129,31; IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (Allungamento -CN); MS (ES^+): MS (ES^+) 530,2 (M+Na), MS (ES^-) 506,2 (M-1), 542,2 (M+Cl).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (77e)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**77d**) (0,132 g, 0,260 mmol) in metanolo anidro
15 (10 mL) raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,062 g, 0,260 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,059 g, 1,561 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata
20 trattata con acqua (30 mL) e il prodotto è stato estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 , filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2 x 12 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 100%) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**77e**)
25 (0,039 g, resa del 29%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,48 (s, 1H),

7,56 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 4H), 6,96 - 6,82 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 1,54 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 D $_2$ O) δ 7,55 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dt, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 4H), 6,97 - 6,83 (m, 4H), 3,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,54 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,75, -129,58; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 512,2 (M+1), MS (ES $^-$) 510,2 (M-1); Analisi calcolata per C $_{27}$ H $_{25}$ F $_4$ N $_5$ O $\cdot$ 0,75H $_2$ O: C, 61,77; H, 5,09; N, 13,34; Trovato: C, 61,71; H, 5,03; N, 12,80.

Schema 78



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (78d)

Fase 1: Preparazione di (E)-e (Z)-3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)anilina (78a)

A una soluzione agitata di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-olo (**46e**) (0,17 g, 0,636 mmol) in diclorometano (15 mL) a 0 °C è stato addizionato $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,322 mL, 2,54 mmol) e trietilsilano (0,203 mL, 1,272 mmol). La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente, agitata per 30 minuti e spenta attentamente con una soluzione satura di bicarbonato di sodio. La reazione è stata agitata per 5 minuti e diluita con diclorometano (50 mL). Lo strato organico è stato separato, lavato con acqua (2 x 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccato,

filtrato e concentrato nel vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 20%) a ottenere (E) e (Z)-3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)anilina pura (**78a**) (151 mg, resa del 95%) che è stata utilizzata come tale per la fase successiva.

5 **Fase 2: Preparazione di 3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)anilina (78b)**

A una sospensione di Pd su carbonio al 10% (32,0 mg) in etilacetato (25 mL) è stata addizionata (E)-e (Z)-3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)anilina (**78a**) (150 mg, 0,602 mmol) ed è stata idrogenata a 60 psi per 1 ora. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso celite e concentrata sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani 0 to 30%) a dare 3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)anilina (**78b**) (133 mg, resa dell'88%) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,43 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,33 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,02 (td, J = 8,4, 6,6 Hz, 2H), 1,07 (qd, J = 6,9, 1,9 Hz, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 1H),
15 0,42 - 0,30 (m, 2H), -0,03 -0,11 (m, 2H).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (78c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (132 mg, 0,47 mmol) in DMF (5 mL) è stata addizionata 3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)anilina (**78b**) (130 mg, 0,517 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,655 mL, 3,76 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 241 mg, 0,517 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (25 mL) estratta e con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (25 mL), soluzione salina (25
25 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il

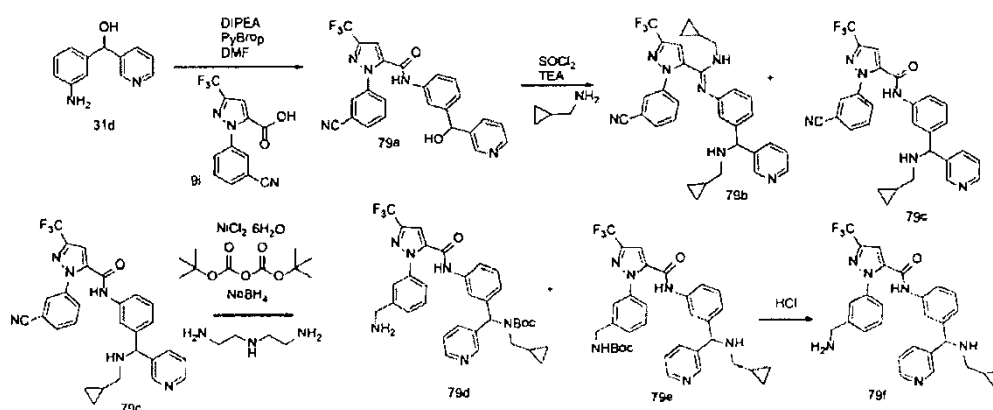
residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con esani in etilacetato/esani dallo 0-100%) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**78c**) (194 mg, 0,377 mmol, resa dell'80%) come un olio; MS (ES+) 537,3 (M+Na).

5 **Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (78d)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**78c**) (180 mg, 0,350 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (18,14 mg, 0,076 mmol), seguito da boroidruo di sodio (83 mg, 2,188 mmol) in piccole porzioni in 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 0 °C, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 2/2, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,087 mL, 0,805 mmol) è stata addizionata. La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (25 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**78d**) (165 mg, 0,318 mmol, resa del 91%) base libera come un semisolido bianco. Il semisolido è stato disciolto in metanolo (10 mL), è stato addizionato HCl conc. (0,043 mL, 0,513 mmol), agitato per 15 minuti e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**78d**) (100 mg) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 4H), 7,34 - 6,59 (m, 5H),

7,16 (dp, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,08 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,07 (dd, J = 9,5, 6,3 Hz, 2H), 0,78 - 0,60 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,07 (td, J = 5,4, 3,8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,80; MS (ES+) 519,57 (M+1), (ES-) 517,2 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} \cdot 1,5\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 60,48; H, 5,58; Cl, 8,93; N, 9,40 Trovato: C, 60,12; H, 5,40; Cl, 8,65; N, 9,80.

Schema 79



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (79f)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (79a)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,463 g, 1,648 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(piridin-3-il)metanolo (**31d**) (0,33 g, 1,648 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,435 mL, 8,24 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 0,922 g, 1,978 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (50 mL), essiccato, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato

mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**79a**) (0,653 g, 1,409 mmol, resa dell'86%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,3, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 4H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98; MS (ES-) 462,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di (Z)-1-(3-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-N'-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossimidammide (79b**) e 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**79c**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**79a**) (0,32 g, 0,691 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,151 mL, 2,072 mmol), trietilammina (0,289 mL, 2,072 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acetonitrile (10,00 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,198 mL, 13,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato diluito con cloroformio (25 mL), lavato con acqua (10 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare (Z)-1-(3-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-N'-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossimidammide (**79b**) (0,05 g, 0,088 mmol, resa del

12,71%) come un olio incolore: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,80 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,91 - 5,84 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,32 - 2,05 (m, 3H), 0,82 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 0,56 - 0,47 (m, 2H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,27 (q, $J = 5,1$ Hz, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); MS ES(+) 570,3 (M+1), (ES-) 568,3 (ES-). L'ulteriore eluizione ha dato

1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**79c**) (0,07 g, 0,136 mmol, resa del 19,63%) come un solido bianco: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,66 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 5H), 7,57 (dt, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 2,29 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 0,90 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 0,38 (td, $J = 5,7, 3,7$ Hz, 2H), 0,13 - 0,02 (m, 2H); MS (ES+) 517,2 (M+1); (ES-) 515,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di terz-butile ((3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(piridin-3-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (79d) e terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (79e)

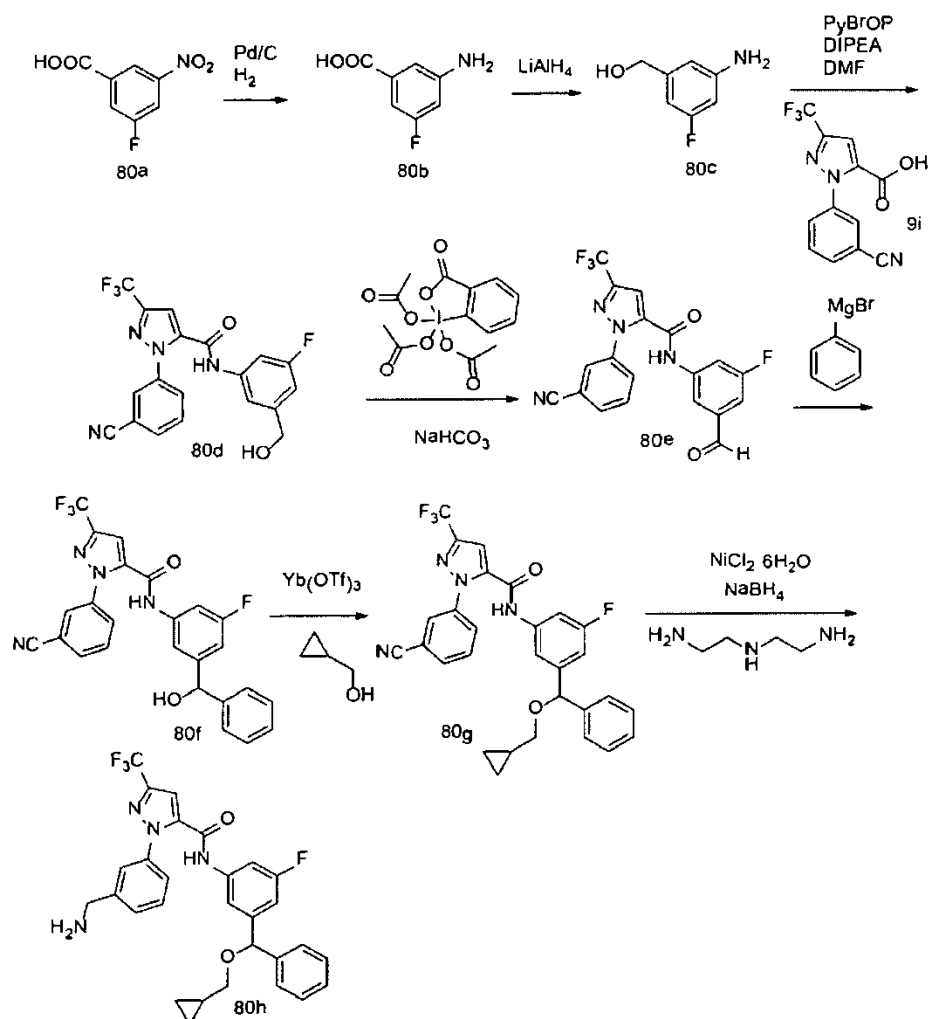
A una soluzione agitata di -(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**79c**) (0,25 g, 0,484 mmol) in metanolo anidro (5 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (0,317 g, 1,452 mmol) e cloruro di nichel (II) esaidrato (0,029 g, 0,121 mmol). Boroidruro di sodio (0,110 g, 2,90 mmol) è stato addizionato alla miscela di reazione in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C. La TLC (50% 9:1 EtOAc/MeOH in esani) mostra la presenza di materiale di partenza. Alla miscela di reazione sono stati addizionati ulteriore cloruro di nichel (II) esaidrato (0,029 g, 0,121 mmol) e

boroidruo di sodio (0,110 g, 2,90 mmol) in porzioni per 15 minuti sotto agitazione per 30 minuti a 0 °C. La TLC mostra nessun cambiamento può osservare due prodotti principali uno ha Rf uguale al materiale di partenza. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,105 mL, 0,968 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano (20 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano a fornire **terz-butile ((3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(piridin-3-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (79d)** (0,036 g, resa del 11,98%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 4H), 7,53 - 7,20 (m, 8H), 5,03 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,40 - 0,90 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 1H), 0,45 - 0,32 (m, 2H), 0,11 - -0,00 (m, 3H) ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80; MS (ES+) 621,3 (M+1). L'ulteriore eluizione ha dato **terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (79e)** (0,030 g, resa del 9,99%) come un solido bianco ha Rf uguale al materiale di partenza; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,19 (m, 11H), 4,88 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,00 - 0,79 (m, 1H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,09 - 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80; MS (ES+) 332,3 (1/2M+Na), 621,3 (M+1), (ES-) 619,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (79f)

Una soluzione di *terz*-butile ((3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(piridin-3-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**79d**) (0,03 g, 0,048 mmol) e *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**79e**) (0,030 g, 0,048 mmol) sono stati
5 disciolti separatamente in metanolo (2,5 mL) e sono stati addizionati HCl concentrato (0,073 mL, 2,42 mmol) e acqua (0,073 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco. L'NMR sia del residuo in metanolo sia TLC mostra lo stesso
10 composto. I prodotti sono stati combinati essiccati e purificati mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 4 g, eluendo con lo 0-150% di metanolo in cloroformio a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**79f**) (0,035 g, 66%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 5,59 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,81 - 2,56 (m, 2H), 1,21 - 1,01 (m, 1H), 0,63 - 0,41 (m, 2H), 0,35 - 0,16 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 521,3 (M+1), (ES-) 555,2 (M+Cl).

Schema 80



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (80h)

Fase 1: Preparazione di acido 3-ammino-5-fluorobenzoico (80b)

5 A una soluzione di acido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (**80a**) (2,5 g, 13,51 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato palladio (10% di Pd su carbonio) (0,287 g, 2,70 mmol). La miscela di reazione è stata idrogenata a 60 psi per 2 ore. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra che la reazione era completa. La reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite, il tampone di Celite è stato successivamente lavato con metanolo (2 x 25

10 mL) ed etilacetato (25 mL). I solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta a

dare acido 3-ammino-5-fluorobenzoico (**80b**) (1,903 g, resa del 91%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,93 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,72 (ddd, J = 9,4, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,52 (dt, J = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H, D₂O scambiabile); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -113,44; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 156,0 (M+1),
5 MS (ES⁻) 153,9 (M-1).

Fase 2: Preparazione di (3-ammino-5-fluorofenil)metanolo (**80c**)

A una sospensione di idruro di litio e alluminio (1,209 g, 31,8 mmol), in THF (50 mL) è stata addizionata goccia a goccia a 0 °C una soluzione di acido 3-ammino-5-fluorobenzoico (**80b**) (1,9 g, 12,25 mmol) in THF (30 mL) per un periodo di 30 minuti in un flusso positivo di
10 azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore, raffreddata a 0 °C, spenta accuratamente con etilacetato (50 mL) e agitata per 1 ora. La reazione è stata accuratamente spenta con acqua (50 mL) sotto un flusso positivo di azoto, filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite e il tampone di Celite è stato lavato con etilacetato (2 x 50 mL). L'organico è stato fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato
15 mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%)] a fornire (3-ammino-5-fluorofenil)metanolo (**80c**) (0,594 g, resa del 34%) come un solido giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,33 (dt, J = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 6,23 - 6,11 (m, 2H), 5,36 (s, 2H, D₂O scambiabile), 5,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -114,63; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 142,02 (M+1), MS (ES⁻)
20 140,00 (M-1). Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80d**)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,375 g, 4,89 mmol), (3-ammino-5-fluorofenil)metanolo (**80c**) (0,575 g, 4,07 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino
25 fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 2,279 g, 4,89 mmol) sono state N,N-dimetilformammide

(24,60 mL, 318 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (3,55 mL, 20,37 mmol) in successione in a flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. La reazione è stata diluita con acqua (75 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 75 mL), lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80d**) (1,416 g, resa dell'86%) come un solido bianco; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,18 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 6,90 (ddd, J = 9,7, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 4,49 (d, J = 5,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,98, 112,56; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 427,20 (M+Na), MS (ES⁻) 403,22 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (80e**)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80d**) (1,36 g, 3,36 mmol) in diclorometano (20 mL) è stato addizionato bicarbonato di sodio solido (1,413 g, 16,82 mmol) seguito da periodinano Dess-Martin (2,140 g, 5,05 mmol) in una porzione ed è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra una conversione moderata. Alla reazione è stato addizionato ulteriore periodinano Dess-Martin (2,140 g, 5,05 mmol) e agitato per 16 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ anidro; filtrato, il solvente in eccesso è stato fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su

colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80e**) (0,910 g, resa del 67%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,53 (ddd, J = 8,4, 2,6, 1,3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,99, -110,28; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (Allungamento -CN); MS (ES^+): MS (ES^+) 425,11 (M+Na), MS (ES^-) 401,06 (M-1), 803,15 (2M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (80f)

Una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80e**) (0,413 g, 1,027 mmol) in THF (20 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato fenilmagnesio bromuro (2,084 mL, 2,084 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a temperatura ambiente per 16 ore.

L'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra che la reazione era completa. La reazione è stata spenta con NH_4Cl acquoso saturo (30 mL), ed estratta con etilacetato (50 mL, 25 mL). Gli estratti organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-

(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80f**) (155 mg, resa del 31%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,18 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,00 (dt, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H, Re_2O scambiabile), 5,69 (d, J = 3,9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -61,00, -112,17; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (Allungamento -CN); MS (ES^+):

MS (ES+) 503,1 (M+Na), MS (ES-) 479,1 (M-1), 959,1 (2M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (80g)

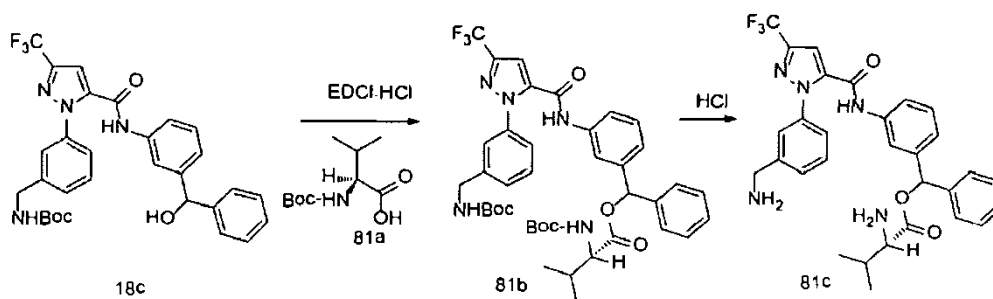
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80f**) (0,113 g, 0,235 mmol) in ciclopropilmetanolo (1,689 mL, 23,52 mmol) è stato addizionato trifluorometansolfonato di itterbio (III) (0,292 g, 0,470 mmol) ed è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta e il residuo è stato trattato con acqua (30 mL), estratto con cloroformio (2 x 30 mL) e filtrato attraverso tampone di Celite, il solvente in eccesso è stato rimosso sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80g**) (31 mg, resa del 25%) come un solido bianco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,18 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 5,4, 2,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,47 (dt, J = 8,4, 2,5 Hz, 2H), 0,22 - 0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98, -111,79; MS (ES+): MS (ES+) 557,2 (M+Na), MS (ES-) 533,2 (M-1), 569,0 (M+Cl).

Fase 7: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (80h)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80g**) (0,026 g, 0,049 mmol) in

metanolo anidro (10 mL) raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,017 g, 0,073 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,022 g, 0,584 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,053 mL, 0,486 mmol). Il metanolo in eccesso è stato pompato
5 via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo (30 mL) e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato, fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 2 x 12 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-
10 ((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**80h**) (18 mg, resa del 69%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dt, *J* = 11,5, 2,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,22 (m, 6H), 7,09 - 6,88 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,24 (dd, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 1H), 0,57 - 0,38 (m, 2H), 0,16 (tq, *J* = 4,8, 2,9, 2,5 Hz, 2H); ¹H
15 NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 7,58 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 4,1, 2,2 Hz, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,23 (m, 6H), 7,06 - 6,91 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,24 (dd, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 1H), 0,47 (dt, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 0,15 (td, *J* = 5,6, 4,9, 3,6 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,76, -111,81; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 539,2 (M+1), MS (ES⁻) 537,1 (M-1).

Schema 81



Preparazione di (2S)-3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossamido)fenil)(fenil)metile 2-ammino-3-metilbutanoato (81c)

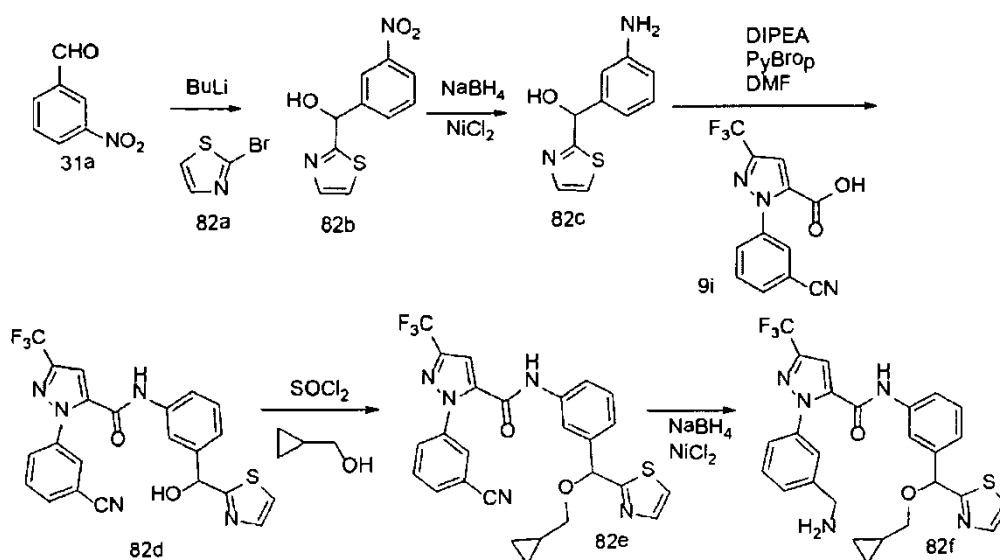
Fase 1: Preparazione di (2R)-(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(fenil)metil 2-((terz-butossicarbonil)-ammino)-3-metilbutanoato (81b)

5 A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**18c**) (132 mg, 0,233 mmol) in DMF (4 mL) è stato addizionato acido (S)-2-(terz-butossicarbonilammino)-3-metilbutanoico (**81a**) (101 mg, 0,466 mmol), N,N-dimetilpiridina-4-ammina (29,0 mg, 0,235 mmol) e N1-((etilimmino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diammina cloridrato (90 mg, 0,468 mmol). La
10 miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore, diluita con etilacetato (150 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (75 mL). essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a ottenere (2R)-(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(fenil)metil-2-((terz-butossicarbonil)-ammino)-3-metilbutanoato (**81b**)
15 (125 mg, 70%) come un solido bianco sporco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 7,677,12 (m, 16H), 6,78 (s, 1H), 4,19 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,94 (ddd, *J*= 8,1, 6,6, 3,7 Hz, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,36 (d, *J*= 1,6 Hz, 18H), 0,80 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82; MS (ES⁺): 766,5 (M + 1). Fase 2: Preparazione di (2S)-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(fenil)metile 2-ammino-3-metilbutanoato (**81c**)
20

 Una soluzione di (2R)-(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(fenil)metil-2-((terz-butossicarbonil)-ammino)-3-metilbutanoato (**81b**) (60 mg, 0,078 mmol) in 1,4-diossano (4 mL) è stata trattata
25 con cloruro di idrogeno (0,830 mL, 3,32 mmol) (4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a

temperatura ambiente per 14,5 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1)] a dare (2S)-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(fenil)metil 2-ammino-3-metilbutanoato (**81c**) (35 mg, resa del 79%, come una miscela di diastereoisomeri) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,38 (s, 4H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 7,47 - 7,32 (m, 6H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,80, -60,81; MS (ES $^+$): 566,3 (M+1).

Schema 82



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(tiazolo)-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (82f)

Fase 1: Preparazione di 3-nitrofenil(tiazol-2-il)metanolo (82b)

A una soluzione di 2-bromotiazolo (**82a**) (1,8 mL, 17,42 mmol) in etere (12 mL) a -78 °C è stato addizionato goccia a goccia n-BuLi (11,00 mL, 17,60 mmol) ed è stata agitata a -78 °C per 2 ore. Al 2-tiazolo litiato è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di 3-

nitrobenzaldeide (**31a**) (2,63 g, 17,42 mmol) in THF (18 mL) a -78 °C ed è stata agitata a -78 °C per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (50 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (75 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esano (da 1:0 a 2:1)] a dare (3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**82b**) (1,1 g, 27%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (ddd, *J* = 2,2, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,16 (ddd, *J* = 8,3, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,93 (dddd, *J* = 7,8, 1,7, 1,1, 0,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); MS (ES⁺): 259,1 (M+23).

Fase 2: Preparazione di (3-amminofenil)(tiazol-2-il)metanolo (82c)

A una soluzione di (3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**82b**) (1,072 g, 4,54 mmol) in metanolo (27 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,270 g, 1,134 mmol) seguito da boroidruo di sodio (0,701 g, 18,15 mmol) a porzioni per un periodo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,0 mL, 9,26 mmol), agitata per ulteriori 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (75 mL), lavato con acqua (60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (75 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (75 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 0:1)] a dare (3-amminofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**82c**) (667 mg, 71%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,65 - 6,62 (m, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 2H), 6,43 (ddd, *J* = 7,9, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* =

4,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H); MS (ES⁺): 207,1 (M+1). Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**82d**)

A una soluzione di (3-amminofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**82c**) (0,983 g, 3,50 mmol) in N,N-dimetilformammide (26 mL) è stato addizionato acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,872 g, 3,10 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,40 mL, 25,3 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (1,476 g, 3,1 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 25 °C per 16 ore e diluita con etilacetato (200 mL). La miscela di reazione è stata lavata con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata su MgSO₄ anidro, filtrata e concentrata nel vuoto fino a essiccazione.

Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 0:1) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**82d**) (1,113 g, 76%) come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1 H), 8,17 (t, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,58 (m, 6H), 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); MS (ES⁺): 470,1 (M + 1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (82e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**82d**) (500 mg, 1,065 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,240 mL, 3,29 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,4 mL, 10,04 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Al composto di cloro è stato addizionato ciclopropilmetanolo (8,00 mL, 97 mmol), trietilammina (1,300 mL, 9,33 mmol) ed è stato concentrato sotto vuoto per rimuovere la maggior parte del

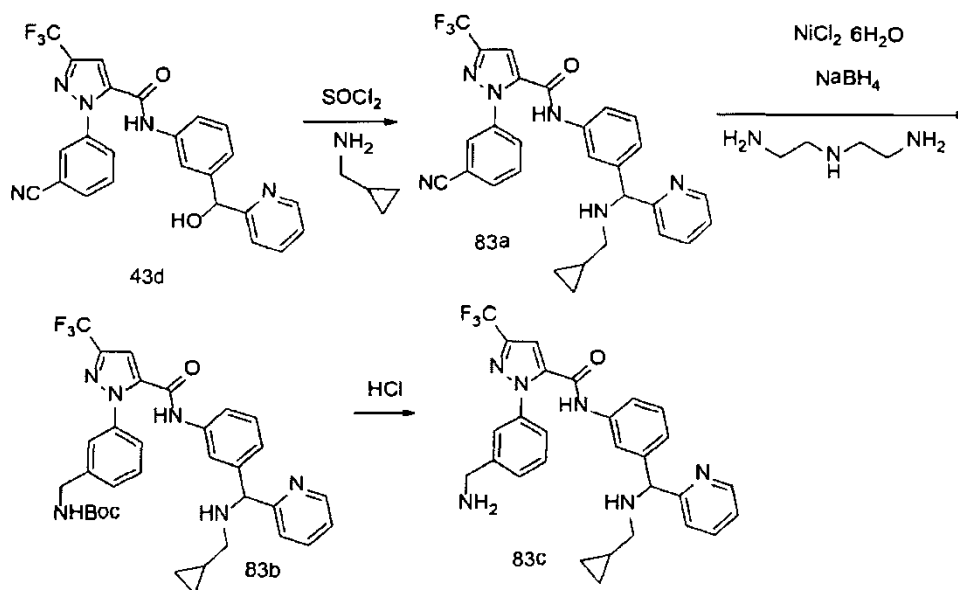
diclorometano. Alla miscela di reazione è stata addizionata trietilammina (1,4 mL, 10,04 mmol) e riscaldata a 70 °C per 15 ore e 120 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato e filtrata. Il filtrato è stato concentrato nel vuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**82e**) (296 mg, 53%) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,1, 1,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 6H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 0,950,81 (m, 1H), 0,37 - 0,20 (m, 2H), 0,07 - 0,08 (m, 2H); MS (ES⁺): 524,2 (M + 1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (82f**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**82e**) (233 mg, 0,445 mmol) in MeOH (10 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (23,00 mg, 0,097 mmol) seguito da boroidruro di sodio (107 mg, 2,78 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,100 mL, 0,912 mmol) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (120 mL), lavato con acqua(60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**82f**) (54 mg, 23%) come una gomma incolore.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,77 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 3H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,10 - 1,04 (m, 1 H), 0,52 - 0,45 (m, 2H), 0,22 - 0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,73; MS (ES⁺): 528,2 (M+H).

Schema 83



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (83c)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (83a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**43d**) (0,48 g, 1,036 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,240 mL, 3,29 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,3 mL, 9,33 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Al composto di cloro è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1520 mg, 20,74 mmol) ed è stato concentrato sotto vuoto per rimuovere la maggior parte del diclorometano. Al residuo è stato addizionato

acetoneitrile (15 mL) e riscaldato a riflusso per 16,5 ore e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (150 mL), lavato con acqua (75 mL), essiccato su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 4:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**83a**) (119 mg, 22%) come un semisolido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,47 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,15 (m, 9H), 4,90 (s, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,44 - 0,30 (m, 2H), 0,09 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97; MS (ES⁺): 517,3 (*M* + 1).

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (83b**)**

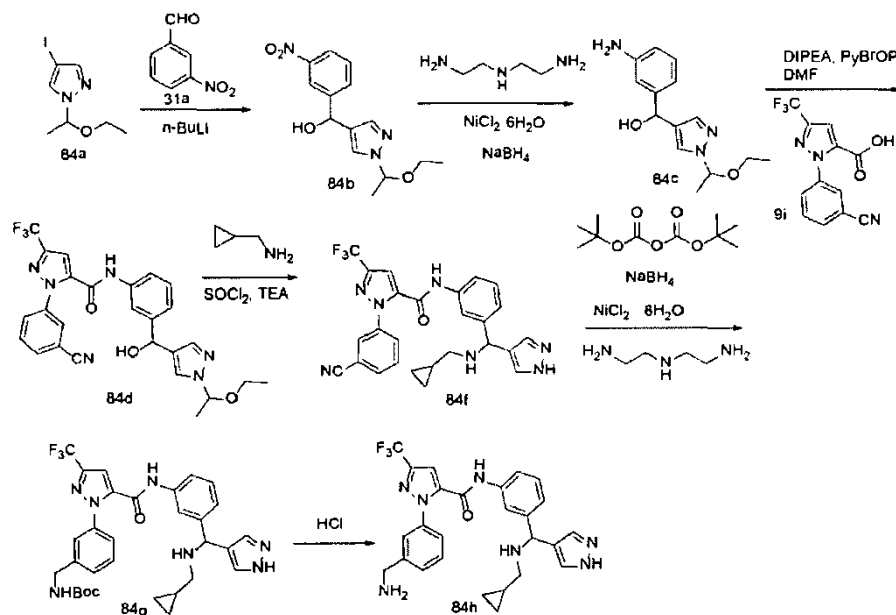
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**83a**) (72 mg, 0,139 mmol) in MeOH (4 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (92 mg, 0,418 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (7,0 mg, 0,029 mmol) seguito da boroidruro di sodio (33,0 mg, 0,856 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora seguita dall'addizione di ulteriore cloruro di nichel (II) esaidrato (5 mg) e boroidruro di sodio (23 mg) e agitazione a temperatura ambiente per 0,5 ore La reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,03 mL, 0,279 mmol) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (100 mL), lavato con acqua(60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 2x4 g, eluendo

con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 4:1)] a ottenere *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**83b**) (13 mg, 15%); MS (ES⁺): 621,2 (M + H).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (83c)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**83b**) (13 mg, 0,021 mmol) in 1,4-diossano (3 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,23 mL, 0,922 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 17,5 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**83c**) (5,3 mg, 49%) come un semisolido bianco. ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-*d*₄) δ 8,49 (ddd, *J* = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,13 (m, 13H), 4,97 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 1,02 - 0,81 (m, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 2H), 0,12 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, Metanolo-*d*₄) δ -63,73; MS (ES⁺): 521,2 (M+1).

Schema 84



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (84h)

Fase 1: Preparazione di (1-(1-etossietil)-1H-pirazol-4-il)(3-nitrofenil)metanolo

5 (84b)

A una soluzione di 1-(1-etossietil)-4-iodo-1H-pirazolo (84a) (5 g, 18,79 mmol) [preparato come riportato da Lin, Qiyang et al; Organic Letters 11(9): 1999-2002 (2009)] in etere (16 mL) raffreddata a -78 °C è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di n-butilitio (12,0 mL, 19,2 mmol) in esano seguita da agitazione per 30 minuti a -78 °C. All'anione formato è stata addizionata una soluzione di 3-nitrobenzaldeide (31a) (2,87 g, 18,79 mmol) in THF (24 mL) lentamente a -78 °C, agitata a -78 °C per 2 ore e poi a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (50 mL). Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con etilacetato (75 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 80 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a fornire 1-(1-etossietil)-1H-pirazolo-

10

15

4-il)(3-nitrofenil)metanolo (**84b**) (3,537 g, 64,6%) come una gomma gialla; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 8,11 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (ddq, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,04 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,47 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,00 (td, J = 7,0, 0,6 Hz, 3H); MS (ES+) 314,184 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di (3-amminofenil)(1-(1-etossietil)-1H-pirazol-4-il)metanolo (84c**)**

A una soluzione di (1-(1-etossietil)-1H-pirazol-4-il)(3-nitrofenil)metanolo (**84b**) (3,437 g, 11,80 mmol) in metanolo (70 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,701 g, 2,95 mmol). Boroidruo di sodio (1,822 g, 47,2 mmol) è stato addizionato a porzioni in un periodo di 30 minuti seguito da agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (2,60 mL, 24,07 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata fino a essiccazione e il residuo è stato disciolto in etilacetato (240 mL) e acqua (100 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta con etilacetato (100 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (120 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 0:1)] a dare (3-amminofenil)(1-(1-etossietil)-1H-pirazol-4-il)metanolo (**84c**) (3,104 g, 100%) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,27 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (ddt, J = 7,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 6,45 - 6,32 (m, 1H), 5,53 - 5,39 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,14 (dq, J = 9,6, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 1,59 - 1,41 (m, 3H), 1,01 (td, J = 7,0, 0,8 Hz, 3H).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((1-(1-etossietil)-1H-pirazol-4-il)(idrossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (84d**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico **(9i)** (3,19 g, 11,34 mmol) in DMF (90 mL) è stato addizionato acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico **(84c)** (3,19 g, 11,34 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (16,0 mL, 92 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 5,40 g, 11,34 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (300 mL), lavata con acqua (2 x 120 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 80 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 0:1)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-((1-(1-etossietil)-1H-pirazol-4-il)(idrossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(84d)** (4,766 g, 80%) come un solido giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 4H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 4,4, 1,9 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,46 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 3H), 0,99 (td, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 3H).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (84f)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((1-(1-etossietil)-1H-pirazol-4-il)(idrossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(84d)** (559 mg, 1,066 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,16 mL, 2,167 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per un periodo di 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (0,91 mL, 6,53 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanamina (1600 mg, 21,82 mmol) e concentrata sotto vuoto per rimuovere la maggior parte del diclorometano. Alla miscela di reazione è stato addizionato acetonitrile (15 mL), trietilammina (0,45 mL), è

stata riscaldata a riflusso per 17 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (150 mL), lavato con acqua (75 mL), essiccato su MgSO₄, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**84f**) (264 mg, 49%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7,1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,50 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 17,4, 9,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,37 - 2,09 (m, 3H), 0,86 (d, J = 22,2 Hz, 1H), 0,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,97; MS (ES) 506 (ES+).

Fase 5: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (84g)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**84f**) (236 mg, 0,467 mmol) in MeOH (8 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (312 mg, 1,415 mmol) e cloruro di nichel (II) esaidrato (60,0 mg, 0,253 mmol). È stato addizionato lentamente boroidruo di sodio (181 mg, 4,69 mmol) nell'arco di 5 minuti e agitato a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,230 mL, 2,110 mmol), agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in etilacetato (20 mL) e acqua (20 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta con etilacetato (60 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante

cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a ottenere terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**84 g**) (154 mg, 54%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,38 (m, 5H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,95 - 0,80 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), 0,10 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,81. Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**84h**)

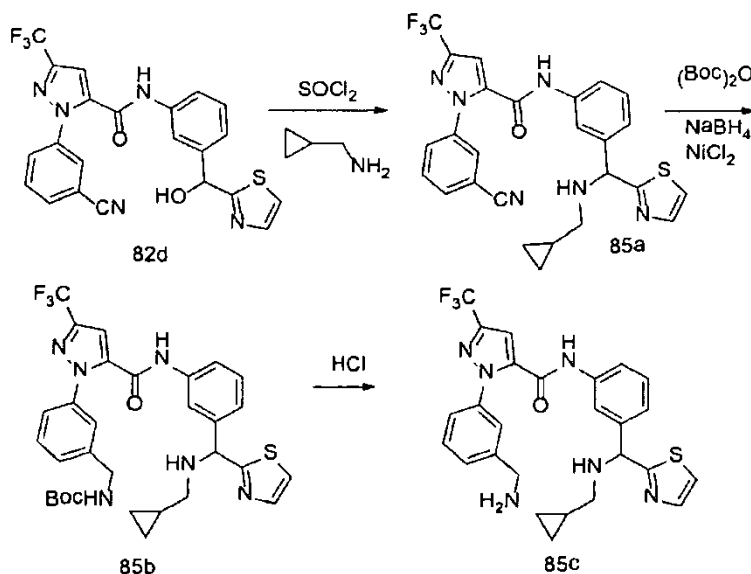
A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**84g**) (0,134 g, 0,22 mmol) in 1,4-diossano (15 mL) è stata addizionata lentamente una soluzione di cloruro di idrogeno 4 M in diossano (2,4 mL, 9,60 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani e decantata per rimuovere il solvente. Il residuo è stato trattato con esani e nuovamente decantato. Il residuo bianco è stato concentrato nel vuoto fino a essiccazione e purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 8 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**84h**) (73 mg, 65%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (bs, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,62 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,33 (m, 6H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,26 (dd, J = 6,7, 3,9 Hz, 2H), 0,96 - 0,82 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,74; MS (ES-) 507,9 (M-1). A una soluzione di base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**84h**) in metanolo (5 mL) è stato

addizionato HCl (0,055 mL, 0,656 mmol) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in IPA (1 mL) mediante riscaldamento. Alla soluzione limpida è stato addizionato etere (10 mL) ed è stata riscaldata a riflusso per 15 minuti. Il solido bianco ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con etere essiccato nel vuoto a

5 fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(1H-pirazolo-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**84h**) (0,062 g, 0,100 mmol, resa del 76%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 4H), 7,66 - 7,49 (m, 5H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 1,14 -

10 1,00 (m, 1H), 0,59 - 0,48 (m, 2H), 0,30 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 510,3 (M+1); (ES-) 508,3 (M-1); Analisi calcolata per C₂₆H₂₆F₃N₇O·2,25HCl·2,25H₂O: C, 49,40; H, 5,22; Cl, 12,62; N, 15,51; Trovato: C, 49,09; H, 5,18; Cl, 12,99; N, 15,10.

Schema 85



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(tiazol-

2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (85c)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (85a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**82d**) (500 mg, 1,065 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,240 mL, 3,25 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (1,350 mL, 9,69 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora, è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1600 mg, 21,82 mmol) e concentrata sotto vuoto per rimuovere la maggior parte del diclorometano. Alla miscela di reazione sono stati addizionati acetonitrile (15 mL) e trietilammina (0,7 mL). La miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 15 ore e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (150 mL), lavato con acqua (75 mL), essiccato su MgSO₄, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 2 x 12 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**85a**) (181 mg) come un solido marrone. MS (ES⁺): 523,2 (M + 1).

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil-carbamoi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (85b**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**85a**) (170 mg, 0,325 mmol) in MeOH (6 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (217 mg, 0,986 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (42,0 mg, 0,177 mmol) seguito dall'addizione di boroidruro di sodio (126 mg, 3,26 mmol) lentamente per 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,160 mL, 1,464 mmol), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (120 mL), lavato con acqua (60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (60 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con

soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 2 x 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 4:1)] a dare *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil-carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**85b**) (35 mg, 17%) come una gomma incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,75 (bs, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,63 - 7,18 (m, 10H), 5,15 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,04 - 0,78 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 2H), 0,11-0,04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,81; MS (ES⁺): 627,2 (M + 1).

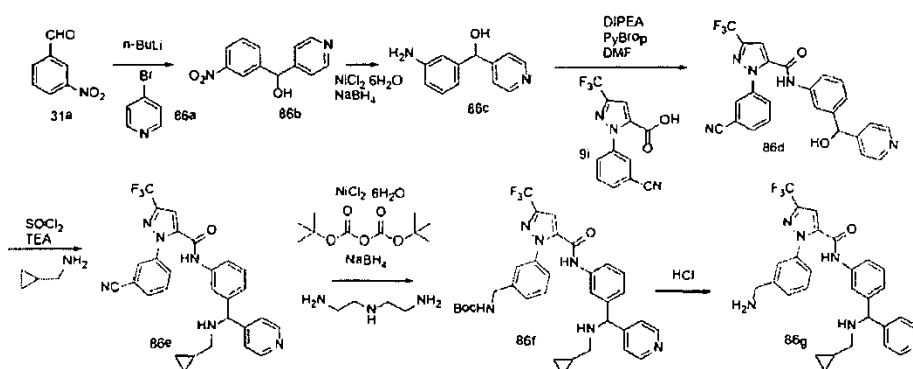
Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (85c**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil-carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**85b**) (33 mg, 0,053 mmol) in 1,4-diossano (4 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,570 mL, 2,280 mmol) (4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 20,5 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**85c**) (24 mg, 87%) base libera come un solido bianco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73 (s, 1H), 7,69 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,5 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,38 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,02 - 0,83 (m, 1H), 0,45 - 0,32 (m, 2H), 0,14 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

-60,74; MS (ES⁺) 527,3 (M+1). A una soluzione di base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-
(3 -((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**85c**) (0,3 g, 0,570 mmol) in IPA (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato
(0,176 mL, 2,117 mmol) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato
5 essiccato sotto vuoto per rimuovere HCl in eccesso e disciolto in IPA (5 mL) con riscaldamento
per solubilizzare. Alla soluzione omogenea è stato addizionato etere (50 mL) e riscaldato a
riflusso per 30 minuti. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente il solido ottenuto è stato
raccolto per filtrazione, lavato con etere ed essiccato sotto vuoto a fornire 1-(3-
(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-
10 1H-pirazolo-5-carbossammide (**85c**) (0,27 g, 0,425 mmol, resa del 74,5%) cloridrato come un
solido bianco.

¹H NMR (300 MHz, ossido di deuterio) δ 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d,
J = 3,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,97
(s, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 0,88 - 0,72 (m, 1H), 0,44 - 0,32 (m, 2H), 0,11 - -0,08 (m, 2H); 19F
15 NMR (282 MHz, D₂O) δ -62,31; MS (ES⁺) 527,3 (M+1); (ES⁻) 525,2 (M-1); Analisi calcolata
per C₂₆H₂₅F₃N₆OS·2,25HCl·2,5H₂O: C, 47,77; H, 4,97; Cl, 12,20; N, 12,86; S, 4,91; Trovato: C,
48,01; H, 5,26; Cl, 11,94; N, 12,34; S, 4,85.

Schema 86



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-
4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**86g**)

Fase 1: Preparazione di (3-nitrofenil)(piridin-4-il)metanolo (86b)

Una soluzione di 4-bromopiridina cloridrato (4,8 g) in acqua (50 mL) è stata neutralizzata con NaOH acquoso 6 N seguito da estrazione con etilacetato (100 mL, 50 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da
5 filtrazione e concentrazione a dare 4-bromopiridina (olio marrone chiaro, 1,65 g, bassa resa a causa del basso punto di ebollizione, qualche perdita dalla concentrazione). A una soluzione di 4-bromopiridina (1,58 g, 10,00 mmol) in etere (8 mL) raffreddata a -78 °C è stato addizionato goccia a goccia n-butillitio (6,30 mL, 10,08 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti a -78 °C. Alla miscela di reazione a -78 °C è stata addizionata una soluzione di 3-nitrobenzaldehyde (**31a**)
10 (1,511 g, 10,00 mmol) in THF (12 mL), agitata a -78 °C per 2 ore e poi a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (40 mL). Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con etilacetato (60 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia
15 flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a ottenere (3-nitrofenil)(piridin-4-il)metanolo (**86b**) (1,005 g, 44%) come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 - 8,50 (m, 2H), 8,29 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,86 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 4,6, 1,6, 0,7 Hz, 2H). 6,49 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H).; MS (ES⁺): 231,1 (M+1).

Fase 2: Preparazione di (3-amminofenil)(piridin-4-il)metanolo (86c)

A una soluzione di (3-nitrofenil)(piridin-4-il)metanolo (86b) (953 mg, 4,14 mmol) in metanolo (25 mL) è stato raffreddato a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (246 mg, 1,035 mmol) seguito da boroidruro di sodio (639 mg, 16,56 mmol) a porzioni nell'arco di un periodo di 30 minuti. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti,
25 spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,900 mL, 8,33 mmol), agitata per 30 minuti

a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (120 mL), lavato con acqua (60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (75 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (75 mL), essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato
5 mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 25 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a dare (3-amminofenil)(piridin-4-il)metanolo (**86c**) (655 mg, 79%) come un solido bianco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 - 8,44 (m, 2H), 7,33 (ddd, $J = 4,4, 1,6, 0,7$ Hz, 2H), 6,93 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 2H), 6,40 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H).; MS (ES+): 201,1 ($M + 1$).

10 **Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (86d)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (892 mg, 3,17 mmol) in DMF (26 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(piridin-4-il)metanolo (**86c**) (634 mg, 3,17 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,50 mL, 25,8
15 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 1509 mg, 3,17 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata su MgSO_4 , filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a
20 9: 1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**86d**) (1,09 g, 74%) come un solido giallo chiaro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,66 (s, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 2H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,79 - 7,54 (m, 4H), 7,35 (ddd, $J = 4,5, 1,6, 0,6$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,70
25 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,98; MS (ES+): 464,1 ($M + 1$).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (86e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**86d**) (0,4 g, 0,863 mmol) in diclorometano (18 mL) a 0 °C è stato aggiunto cloruro di tionile (0,2 mL, 2,70 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (1,1 mL, 7,89 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora, è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,3 g, 17,73 mmol) e concentrata sotto vuoto per rimuovere la maggior parte del diclorometano. Alla miscela di reazione sono stati addizionati acetonitrile (14 mL) e trietilammina (0,5 mL). La miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 17,5 ore e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (120 mL), lavato con acqua (60 mL), essiccato su MgSO₄, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 2 x 12 g, eluendo con cloroformio/metanolo (1:0 to 19:1) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**86e**) (26 mg, 5,8%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 2H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 3H), 7,56 (dt, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 0,10 - 0,08 m, 1H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98; MS (ES⁺): 517,3 (*M* + 1).

Fase 5: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (86f)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**86e**) (24 mg, 0,046 mmol) in

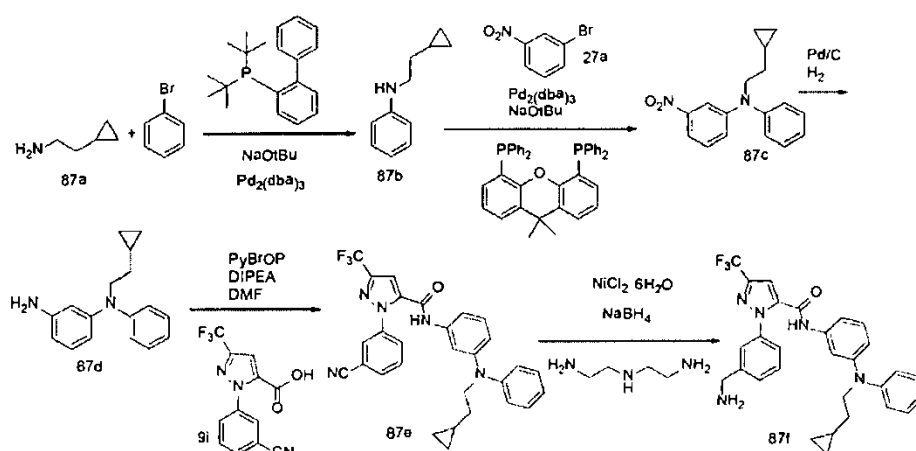
MeOH (3 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (31,0 mg, 0,141 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (6,0 mg, 0,025 mmol) seguito dall'addizione di boroidruo di sodio (18 mg, 0,466 mmol) lentamente per 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,022 mL, 0,203 mmol), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (120 mL), lavato con acqua(60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (60 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 4:1)] per ottenere terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**86f**) (12 mg, 42%) come una gomma incolore. ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-d₄) δ 8,47 - 8,40 (m, 2H), 7,65 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,19 (m, 10H), 4,92 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,38 (dd, J = 6,9, 3,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,05-0,90 (m, 1H), 0,51 - -0,42 (m, 2H), 0,08 (td, J = 5,3, 4,8, 3,6 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, Metanolo-d₄) δ -63,71; MS (ES+): 621,2 (M + H).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (86g)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**86f**) (12 mg, 0,019 mmol) in 1,4-diossano (3 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,210 mL, 0,841 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di

silice 2 x 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**86g**) (4,1 mg, 4%) come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-d₄) δ 8,46 - 8,41 (m, 2H), 7,64 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 4H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,38 (dd, J = 6,9, 3,1 Hz, 2H), 1,04 - 0,91 (m, 1H), 0,55 - 0,42 (m, 2H), 0,12 - 0,04 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, Metanolo-d₄) δ -63,75; MS (ES⁺): 521,3 (M+1).

Schema 87



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-

ciclopropiletil)(fenil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**87f**)

Fase 1: Preparazione di N-(2-ciclopropiletil)anilina (**87b**)

In una beuta a collo singolo da 50 mL con una barra agitatrice magnetica è stato caricato sodio 2-metilpropan-2-olato (0,673 g, 7,01 mmol), bifenil-2-ildi-terz-butilfosfina (0,209 g, 0,70 mmol) e tris(dibenzilidenacetone)dipalladio (0) (0,321 g, 0,350 mmol) in questa fase la beuta è stata degassata e riempita con azoto, a questa miscela solida 2-ciclopropiletanammina (**87a**) (0,662 mL, 7,01 mmol), bromobenzene (0,738 mL, 7,01 mmol) e toluene (10 mL) sono stati addizionati in successione in un flusso positivo di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di azoto. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 5/95, v/v) mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata

filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite, il tampone di Celite è stato successivamente lavato con etilacetato (2 x 50 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 20%)] a dare N-(2-ciclopropiletil)anilina (**87b**) (198 mg, resa del 18%) come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,97 (dd, $J = 8,5, 7,2$ Hz, 2H), 6,59 - 6,31 (m, 3H), 5,44 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 2,97 (td, $J = 7,2, 5,6$ Hz, 2H), 1,36 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,83 - 0,61 (m, 1H), 0,44 - 0,24 (m, 2H), 0,06 - -0,05 (m, 2H).

Fase 2: Preparazione di N-(2-ciclopropiletil)-3-nitro-N-fenilanilina (**87c**)

In una beuta a collo singolo da 50 mL con una barra agitatrice magnetica è stato caricato 1-bromo-3-nitrobenzene (**27a**) (0,245 g, 1,213 mmol) e N-(2-ciclopropiletil)anilina (**87b**) (0,163 g, 1,011 mmol) è stato disciolto in toluene (15 mL) e sodio 2-metilpropan-2-olato (0,078 g, 0,809 mmol), (9,9-dimetil-9H-xantene-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,058 g, 0,101 mmol) e tris(dibenzilidenacetone)dipalladio (0) (0,028 g, 0,030 mmol) sono stati addizionati. La miscela di reazione è stata agitata a 110 °C per 16 ore sotto un flusso positivo di azoto, raffreddata a temperatura ambiente e il solvente in eccesso è stato fatto evaporare fino a essiccazione. La reazione è stata spenta con acqua (25 mL), estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 , filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] come eluente a ottenere N-(2-ciclopropiletil)-3-nitro-N-fenilanilina (**87c**) (280 mg, resa 98%) come un olio giallo-marrone che è stato usato come tale nella fase successiva.

Fase 3: Preparazione di N1-(2-ciclopropiletil)-N1-fenilbenzen-1,3-diammina (**87d**)

Una soluzione di N-(2-ciclopropiletil)-3-nitro-N-fenilanilina (**87c**) (0,261 g, 0,924 mmol) in metanolo (20 mL) è stata trattata con palladio (10% di Pd su carbonio) (0,039 g, 0,370

mmol). La miscela di reazione è stata idrogenata a 60 psi per 3 ore a temperatura ambiente. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra che la reazione era completa. La reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite, il tampone di Celite è stato successivamente lavato con metanolo (2 x 25 mL) ed etilacetato (25 mL). I solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a ottenere N1-(2-ciclopropiletil)-N1-fenilbenzen-1,3-diammina (**87g**) (0,066 g, 0,262 mmol, resa del 28,3%) come un solido ceroso marrone che è stato usato come tale per la fase successiva; MS (ES+) 253,2 (M+1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (87e)

Una beuta a fondo tondo da 100 mL essiccata in forno contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (105 mg, 0,374 mmol), N1-(2-ciclopropiletil)-N1-fenilbenzen-1,3-diammina (**87g**) (63 mg, 0,250 mmol), bromo-trispirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 0,140 g, 0,300 mmol) è stata addizionata N,N-dimetilformammide (1,508 mL, 19,47 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,217 mL, 1,248 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**87e**) (93 mg, resa del 72%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 5H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,45 (q, *J* = 7,3 Hz,

2H), 0,68 (dd, $J = 12,8, 6,9$ Hz, 1H), 0,44 - 0,33 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,95; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 516,22 (M+1), 538,15 (M+Na), MS (ES⁻) 514,2 (M-1). Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**87f**)

5 A una soluzione agitata di 1-(3-(cianofenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**87e**) (81 mg, 0,157 mmol) in metanolo anidro (10 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,056 g, 0,236 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,071 g, 1,885 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La reazione era esotermica ed

10 effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 5 minuti, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,170 mL, 1,571 mmol) è stata addizionata. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH_4Cl acquoso saturo (50 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati

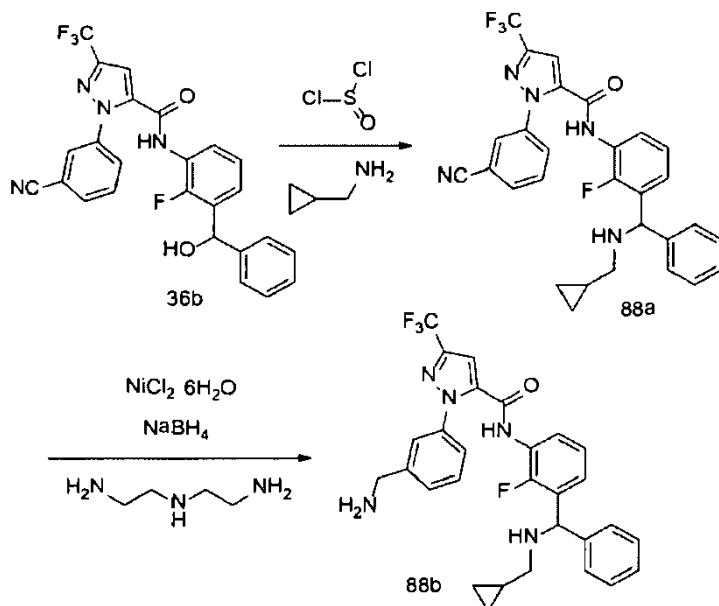
15 sono stati combinatore essiccati su MgSO_4 , filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)ammino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**87f**) (32 mg, resa del 39%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,59 (s, 1H), 7,56

20 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,16 (m, 6H), 7,07 - 6,92 (m, 3H), 6,70 (dt, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 4H), 1,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,70 (ddt, $J = 9,6, 7,5, 4,6$ Hz, 1H), 0,47 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 2H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ D_2O) δ 7,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,22 (m, 4H), 7,19 (dd, $J = 4,8, 2,3$ Hz, 2H), 7,10 - 6,93 (m, 3H), 6,70 (dt, $J = 6,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 4H), 1,45 (q, $J = 7,2$ Hz,

25 2H), 0,69 (tt, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 0,45 - 0,35 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282

MHz, DMSO- d_6) δ -60,71; MS (ES⁺): MS (ES+) 520,3 (M+1), MS (ES-) 518,3 (M-1); Analisi calcolata per: C₂₉H₂₈F₃N₅O·0.5H₂O: C, 65,90; H, 5,53; N, 13,25; Trovato: C, 66,12; H, 5,56; N, 12,85.

Schema 88



5 **Preparazione** **di** **1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (88b)**

Fase 1: **Preparazione** **di** **1-(3-(cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (88a)**

10

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**36b**) (0,15 g, 0,312 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,046 mL, 0,624 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 3 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammia (0,542 mL, 6,24 mmol). La miscela di reazione è stata

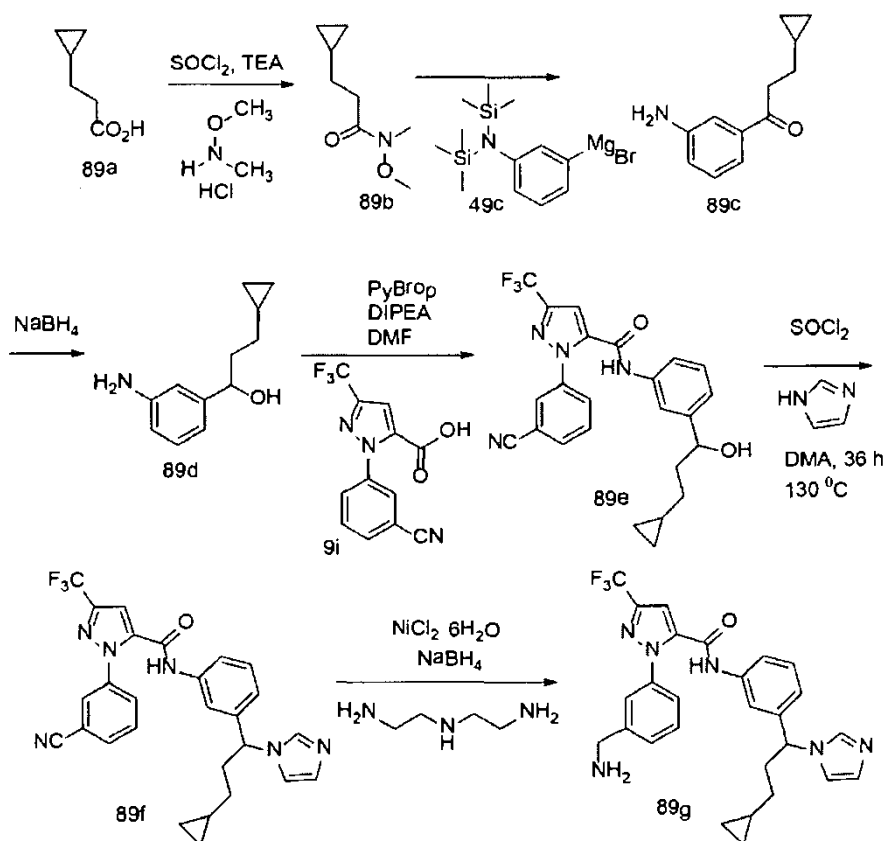
15

riscaldata a riflusso per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**88b**) (96 mg, resa del 58%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,12 (s, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 3H), 7,29 (dd, $J = 8,4, 6,6$ Hz, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,30 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,47 - 0,31 (m, 2H), 0,05 (dd, $J = 5,7, 4,1$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,99, -127,84; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 534,2 (M+1), MS (ES⁻) 532,14 (M-1). Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**88b**)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**88a**) (0,121 g, 0,227 mmol) in metanolo anidro (10 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,081 g, 0,340 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,103 g, 2,72 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 5 minuti, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,245 mL, 2,268 mmol) è stata addizionata. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati e essiccati su MgSO₄, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (88b) (35 mg, resa del 29%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 7,60 - 7,40 (m, 6H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 7,19 (tdd, J = 7,9, 4,7, 3,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,30 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,03 - 0,78 (m, 1H), 0,45 - 0,33 (m, 2H), 0,04 (td, J = 5,4, 3,8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,75, -128,07; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 538,3 (M+1), 560,2 (M+Na), MS (ES $-$) 536,2 (M-1), 572,2 (M+Cl); Analisi calcolata per: C $_{29}$ H $_{27}$ F $_4$ N $_5$ O $\cdot$ 0,25H $_2$ O: C, 64,26; H, 5,11; N, 12,92; Trovato: C, 64,26; H, 5,22; N, 12,58.

Schema 89



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (89g)

Fase 1: Preparazione di 3-ciclopropil-N-metossi-N-metilpropanammide (89b)

A una soluzione di acido 3-ciclopropilpropanoico (**89a**) (1 g, 8,76 mmol) in diclorometano (10 mL) è stato addizionato cloruro di tionile (1,279 mL, 17,52 mmol) a 0 °C, una goccia di DMF ed è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Alla miscela di reazione è stato addizionato N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (1,282 g, 13,14 mmol), trietilammina
5 (12,21 mL, 88 mmol) a temperatura ambiente ed è stata agitata per 16 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (75 mL) ed estratta con diclorometano (75 mL, 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati MgSO₄, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%)] a fornire 3-ciclopropil-N-metossi-N-metilpropanammide
10 (**89b**) (0,795 g, 5,06 mmol, resa del 57,7%) come un olio giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,63 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,76 - 0,61 (m, 1H), 0,38 - 0,30 (m, 2H), 0,04 - -0,05 (m, 2H).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**89c**)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-N-metossi-N-metilpropanammide (**89b**) (0,75
15 g, 4,77 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio bromuro (**47c**) (7,16 mL, 7,16 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 3 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando una soluzione di cloruro di ammonio (10 mL). La reazione è stata estratta con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati e concentrati nel
20 vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-20% di etilacetato in esano) a fornire 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**89c**) (0,758 g, resa dell'84%) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,20 - 7,06 (m, 3H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,74 (dddd, *J* = 13,9, 10,0, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 0,42 - 0,33 (m, 2H),
25 0,10 - 0,01 (m, 2H); MS (ES⁺) 212,2 (M+Na); (ES⁻) 188,1 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-olo (**89d**)

A una soluzione agitata di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**89c**) (0,671 g, 3,55 mmol) in metanolo (20 mL) è stato addizionato boroidruro di sodio (0,295 g, 7,80 mmol) a 0 °C e la reazione è stata agitata per 1 ora a 0 °C. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata spenta con soluzione di carbonato di sodio acquoso saturo (20 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-olo (**89d**) (431 mg, resa del 67%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,92 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,47 - 6,34 (m, 2H), 4,95 (s, 2H, D₂O scambiabile), 4,90 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 4,35 (m, 1H), 1,74 - 1,51 (m, 2H), 1,31 - 1,04 (m, 2H), 0,59 - 0,69 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,05 (dq, *J* = 3,6, 2,4, 1,8 Hz, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 192,1 (M+1), MS (ES⁻) 190,1 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**89e**)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,922 g, 3,28 mmol), 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-olo (**89d**) (0,418 g, 2,185 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (1,223 g, 2,62 mmol) sono stati trattati con N,N-dimetilformammide (DMF) (14 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (1,903 mL, 10,93 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato

trattato con acqua (30 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 30 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO_4 anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**89e**) (918 mg, resa del 92%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,63 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,17 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,92 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,61 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,53 (dt, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 4,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,64 (ddd, $J = 8,9, 6,4, 3,2$ Hz, 2H), 1,18 (td, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 2H), 0,73 - 0,57 (m, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 2H), -0,02 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,96; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (Allungamento -CN); MS (ES^+): MS (ES^+) 455,2 ($\text{M}+1$), 477,19 ($\text{M}+\text{Na}$), MS (ES^-) 453,02 ($\text{M}-1$), 488,8 ($\text{M}+\text{Cl}$).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (89f)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**89e**) (0,406 g, 0,893 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,196 mL, 2,68 mmol), è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 3 ore. La miscela di reazione è stata trattata con 1H-imidazolo (0,608 g, 8,93 mmol) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in N,N-dimetilacetammide (20 mL) è stato addizionato 1H-imidazolo (0,608 g, 8,93 mmol) e riscaldato a 130 °C per 36 ore. L'analisi TLC mostra che la reazione era completa. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua (30 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati

su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100% quindi metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide

5 (89f) (44 mg, resa del 10%) come un solido ceroso. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,18 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 9,2, 6,5 Hz, 1H), 2,38 - 2,11 (m, 2H), 1,07 (ddq, *J* = 29,2, 15,0, 7,6, 7,1 Hz, 2H), 0,71 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 0,44 -
10 0,33 (m, 2H), -0,04 (ddd, *J* = 6,5, 4,6, 3,3 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,96; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 505,2 (M+1), MS (ES⁻) 503,2 (M-1).

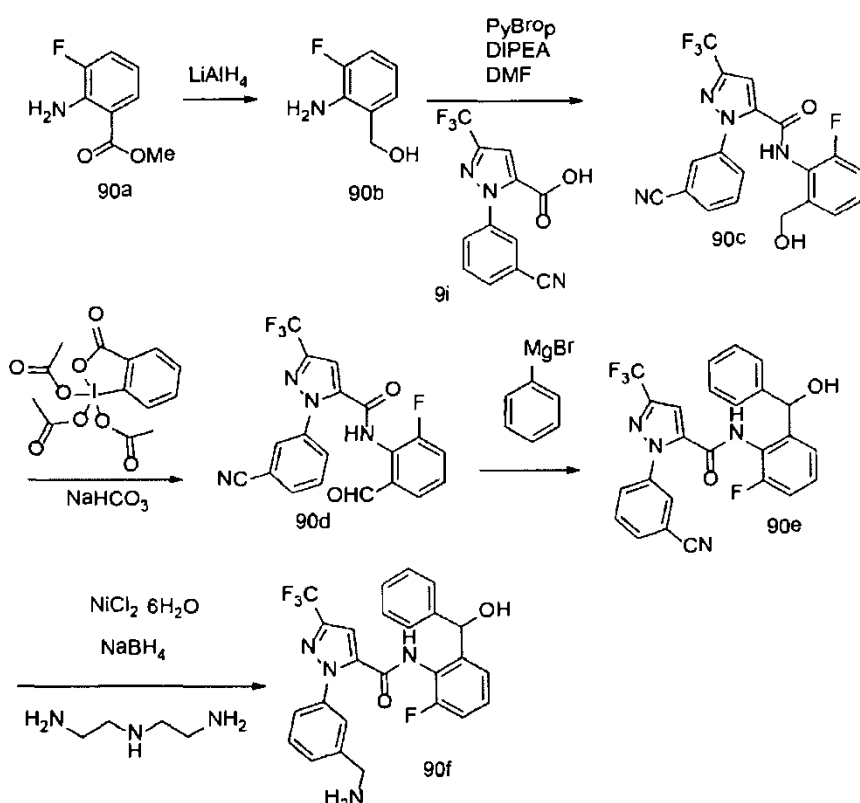
Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (89g)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (89f) (0,039 g, 0,077 mmol) in
15 metanolo anidro (10 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,028 g, 0,116 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,035 g, 0,928 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 5 minuti, l'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 2/8, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,084 mL, 0,773 mmol) è stata addizionata. Il metanolo in
20 eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo (30 mL) e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL). gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 2 x 12 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-

25

ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
(**89g**) (15 mg, resa del 38%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,76 (s, 1H, D_2O scambiabile), 7,80 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,13 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H),
5 5,34 (dd, $J = 9,2, 6,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,38 - 2,08 (m, 2H), 1,19 - 0,89 (m, 2H), 0,70 (ddt, $J = 10,4, 7,3, 4,0$ Hz, 1H), 0,45 - 0,29 (m, 2H), -0,04 (td, $J = 5,2, 3,7$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,73; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 509,2 (M+1), MS (ES $^-$) 507,22 (M-1).

Schema 90



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossi(fenil)metil)fenil)-

10 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (90f)

Fase 1: Preparazione di (2-ammino-3-fluorofenil)metanolo (90b)

A una sospensione di idruro di litio e alluminio (1,835 g, 48,3 mmol) in THF (20 mL) è stata addizionata goccia a goccia a 0 °C una soluzione di metile 2-ammino-3-fluorobenzoato

(**90a**) (5 g, 32,2 mmol) in THF (20 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata quindi raffreddata a 0 °C, spenta con etilacetato (30 mL) e acqua (10 mL). L'impasto ottenuto è stato filtrato attraverso Celite e lavato con etilacetato (50 mL). Lo strato acquoso è stato separato e lo strato organico è stato essiccato, 5 filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a dare il prodotto grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (2-ammino-3-fluorofenil)metanolo (**90b**) (2,958 g, resa del 65%) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,52 (td, *J* = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR 10 (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 136,17 (dd, *J* = 11,3, 5,2 Hz); MS (ES+) 165 (M+Na); (ES-) 140,0 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (90c**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico 15 (**9i**) (4 g, 14,23 mmol) in DMF (86 mL) è stato addizionato (2-ammino-3-fluorofenil)metanolo (**90b**) (2,008 g, 14,23 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA, 12,39 mL, 71,1 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 6,63 g, 14,23 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta 20 con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90c**) (0,709 g, resa del 12%) come un solido 25 bianco; MS (ES-) 403,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (90d)

A una sospensione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossimetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90c**) (0,879 g, 2,174 mmol) in diclorometano
5 (20 mL) contenente bicarbonato di sodio (0,913 g, 10,87 mmol) è stato addizionato periodinano Dess-Martin (1,383 g, 3,26 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra una buona conversione. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celite e il tampone di Celite è stato lavato con etilacetato, il filtrato è stato concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante
10 cromatografia flash su colonna [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90d**) (154 mg, resa del 18%) come un solido bianco; MS (ES+) 425,08 (M+1), MS (ES-) 401,1 (M-1).

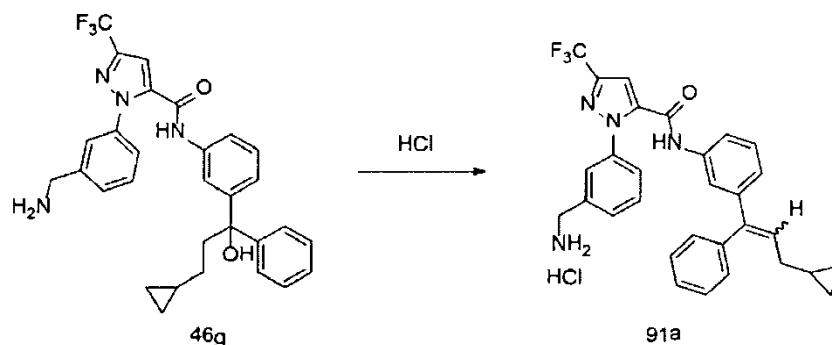
Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (90e)

Una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90d**) (0,148 g, 0,368 mmol) in THF (4 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato fenilmagnesio bromuro (0,747 mL, 0,747 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 14 ore. La reazione è stata spenta con NH₄Cl acquoso saturo (25 mL), estratta con
20 etilacetato (2 x 25 mL). Gli estratti combinati sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati, fatti evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90e**) (92 mg, resa del 52%) come un olio giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,97 (dt, J = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz,
25

1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 6H), 6,04 (s, 1H, D₂O scambiabile), 5,97 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,9, -119,75; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 503,1 (M+Na), MS (ES⁻) 479,1 (M-1). Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90f**)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90e**) (0,051 g, 0,106 mmol) in metanolo anidro (10 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,038 g, 0,159 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,048 g, 1,274 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. L'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 2/8, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,115 mL, 1,062 mmol). Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL), lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄, filtrato, fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-fluoro-6-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**90f**) (43 mg, resa dell'84%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,31 7,13 (m, 7H), 5,96 (s, 1H), 3,75 (s, 2H); ¹⁹NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,74, -119,59; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 485,1 (M+1), 969,2 (2M+1), MS (ES⁻) 483,1 (M-1), 967,2 (2M-1); Analisi calcolata per: C₂₅H₂₀F₄N₄O₂: C, 61,98; H, 4,16; N, 11,57; Trovato: C, 61,91; H, 4,43; N, 11,61.

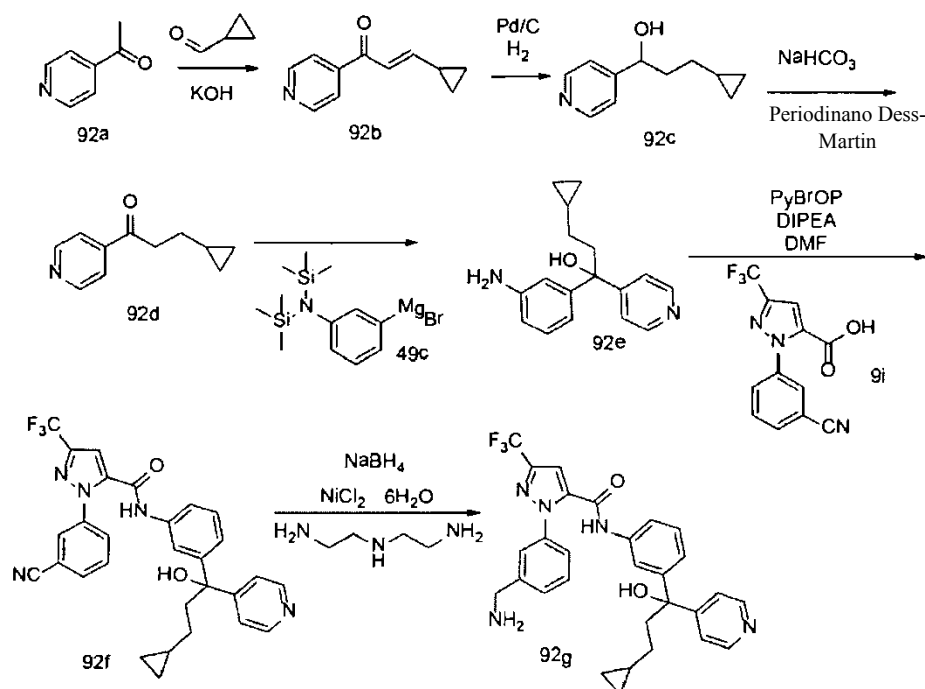
Schema 91



Preparazione di (E/Z)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide cloridrato (91a**)**

A una soluzione agitata di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**46g**) (0,33 g, 0,617 mmol) in acetone (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,154 mL, 1,852 mmol) ed è stata agitata con riscaldamento per 15 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in IPA (2,0 mL) e riscaldato a riflusso, etere (40 mL) è stato addizionato alla soluzione calda e il riscaldamento è continuato a riflusso per 15 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, essiccato nel vuoto a fornire (E/Z)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide cloridrato (**91a**) (0,251 g, 0,454 mmol, resa del 73,5%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,47 (m, 4H), 7,46 - 7,22 (m, 5H), 7,15 (ddt, J = 16,5, 6,0, 1,6 Hz, 2H), 6,93 (ddt, J = 7,6, 2,8, 1,3 Hz, 1H), 6,17 (dt, J = 12,0, 7,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 0,86 - 0,70 (m, 1H), 0,48 - 0,36 (m, 2H), 0,06 (td, J = 5,0, 1,4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -60,82; MS (ES-) 515,3 (M-1); Analisi calcolata per C₃₀H₂₇F₃N₄O·HCl: C, 65,16; H, 5,10; Cl, 6,41; N, 10,13; Trovato: C, 64,75; H, 5,30; Cl, 6,21; N, 9,85.

Schema 92



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (92g)

Fase 1: Preparazione di (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-one (92b)

- 5 A una soluzione agitata di 1-(piridin-4-il)etanone (**92a**) (1,516 mL, 13,27 mmol) in metanolo (100 mL) raffreddata a 0 °C sono stati addizionati ciclopropanecarbossaldeide (1,5 mL, 19,90 mmol) e idrossido di potassio acquoso (1 N, 2,65 mL, 2,65 mmol). La reazione è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata acidificata con acido cloridrico 1N e concentrata sotto vuoto per rimuovere metanolo. Il residuo grezzo è stato
- 10 disciolto in etilacetato (100 mL) lavato con soluzione di carbonato di sodio, acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-one puro (**92b**) (479 mg, 20,85%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 - 8,59 (m, 2H), 7,91 - 7,71 (m, 2H), 7,19
- 15 (d, *J* = 15,1 Hz, 1 H), 6,58 (dd, *J* = 15,1, 10,4 Hz, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,10 - 0,96 (m, 2H),

0,87 - 0,72 (m, 2H).

Fase 2: Preparazione di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (92c)

A Pd/C (138 mg, 0,130 mmol) in metanolo (50 mL) è stato addizionato (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-one (**92b**) (450 mg, 2,60 mmol) e idrogenato a 60 psi per
5 1 ora. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12 g, eluendo con etilacetato in esano allo 0-100%) a dare 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-olo (**92c**) (323 mg, 70,1 %) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 - 8,37 (m, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 4,5, 1,6, 0,6 Hz, 2H), 5,36 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,67 - 4,41 (m, 1H), 1,66 (tdd,
10 *J* = 7,7, 5,7, 3,0 Hz, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 2H), 0,73 - 0,56 (m, 1H), 0,43 - 0,25 (m, 2H), 0,06 - 0,12 (m, 2H).

Fase 3: Preparazione di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-one (92d)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-olo (**92c**) (0,3 g, 1,693 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato NaHCO₃ (0,427 g, 5,08 mmol) e
15 periodinano Dess-Martin (1,436 g, 3,39 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 0 °C per 30 minuti e riscaldata a temperatura ambiente in 15 minuti. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta addizionando bicarbonato di sodio saturo acquoso (25 mL), estratta con diclorometano (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il
20 residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con lo 0-30% di etilacetato in esano) a dare 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-one (**92d**) (290 mg, 98 %) come un olio; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,75 (dddd, *J* = 12,0, 8,1, 7,0, 2,8 Hz, 1H), 0,47 - 0,28 (m, 2H), 0,14 - 0,02 (m, 2H).

25 **Fase 4: Preparazione di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-**

olo (92e)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-one (**92d**) (250 mg, 2,283 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio bromuro (**49c**) (2,2853 mL, 2,283 mmol) a 0 °C. La
5 reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 2 ore. La reazione è stata spenta con una soluzione di cloruro di ammonio (25 mL), estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 25 g eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-
10 100%) a ottenere 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-olo (**92e**) (430 mg, 1,602 mmol, resa del 112%). Questo era abbastanza puro da poter essere utilizzato come tale nella fase successiva; MS (ES+) 269,2 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (92f)

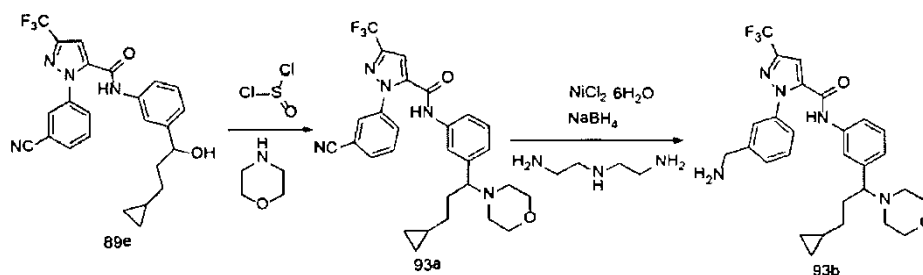
15 A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (178 mg, 0,633 mmol) in DMF (5 mL) è stato addizionato 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-olo (**92e**) (204 mg, 0,760 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,883 mL, 5,07 mmol) e Bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 325 mg, 0,697 mmol) a temperatura ambiente ed è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di
20 reazione è stata diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (100 mL, 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati ed essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, concentrati a pressione ridotta fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-
25 pirazolo-5-carbossammide (**92f**) (320 mg, resa del 95%) come un olio; ¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 2H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 2,31 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,07 (dq, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 0,62 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 0,42 - 0,22 (m, 2H), -0,07 (q, J = 4,6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 60,95.

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (92g)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**92f**) (300 mg, 0,564 mmol) in metanolo (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (29,2 mg, 0,123 mmol), A questo è stato addizionato in piccole porzioni tetraidroborato di sodio (133 mg, 3,53 mmol) per un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 15 minuti, spenta addizionando N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,135 mL, 1,298 mmol) e agitata per 30 minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto a rimuovere metanolo. Il residuo è stato adsorbito su gel di silice e purificato due volte mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 100%) e (gel di silice 2 x 4 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 30%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**92g**) (20 mg, resa del 6,62%) come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,52 - 8,41 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, J = 15,9 Hz, 3H), 7,49 - 7,35 (m, 4H), 7,26 (ddd, J = 20,1, 11,6, 7,3 Hz, 3H), 5,76 (s, 1H, D_2O scambiabile), 3,77 (s, 2H), 2,31 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,08 (s, 2H, D_2O scambiabile), 1,06 (dq, J = 21,4, 7,4 Hz, 2H), 0,63 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 0,40 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (q, J = 4,7 Hz, 2H); MS (ES+) 536,2 (M+1), (ES-) 534,2 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: C: 65,02, H: 5,27, N: 13,08; Trovato: C, 64,69; H, 5,40; N, 13,08.

Schema 93



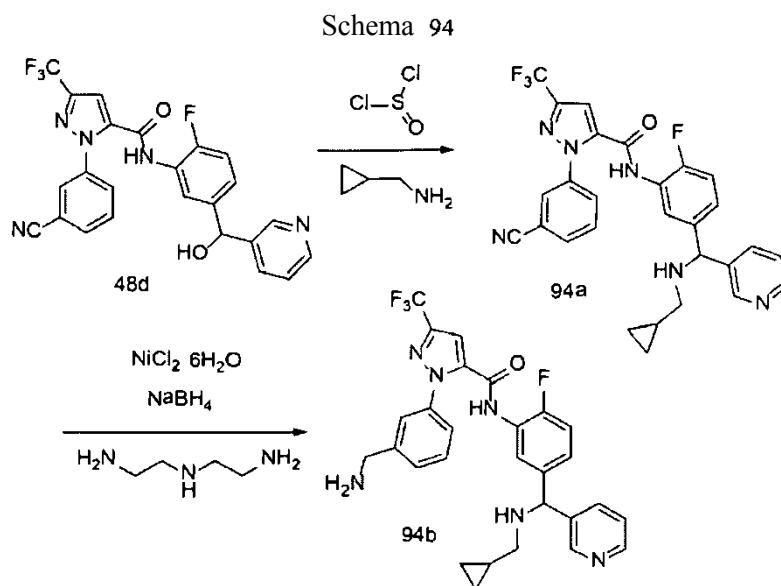
Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (93b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-(cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (93a)

A una soluzione di 1-(3-(cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**89e**) (0,2 g, 0,440 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,096 mL, 1,320 mmol) e lasciato riscaldare a temperatura ambiente per un periodo di 3 ore. La miscela di reazione è stata trattata con morfolina (1,518 mL, 17,60 mmol) e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in N,N-dimetilformammide (20 mL), è stata addizionata morfolina (1,518 mL, 17,60 mmol) ed è stato riscaldato a riflusso per 18 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua (30 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-(cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**93a**) (200 mg, resa dell'87%) come un solido ceroso giallo scuro; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 524,3 (M+1), MS (ES⁻) 522,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (93b)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**93a**) (0,192 g, 0,367 mmol) in metanolo anidro (10 mL) raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,131 g, 0,550 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,166 g, 4,40 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 34 minuti, l'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 2/8, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,396 mL, 3,67 mmol) è stata addizionata. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**93b**) (39 mg, resa del 20%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (ddt, *J* = 5,7, 4,0, 2,1 Hz, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,52 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,27 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 1 H), 2,29 (h, *J* = 7,2, 6,6 Hz, 4H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,70 (dtd, *J* = 13,7, 9,3, 5,2 Hz, 1H), 1,07 (ddt, *J* = 12,7, 9,7, 6,2 Hz, 1H), 0,99 - 0,81 (m, 1H), 0,69 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,24 (m, 2H), -0,09 (td, *J* = 5,4, 3,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 528,3 (M+1), MS (ES⁻) 526,1 (M-1), 562,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₃₂F₃N₅O₂·0,25H₂O: C, 63,20; H, 6,16; N, 13,16; Trovato: C, 63,23; H, 6,18; N, 12,73.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (94b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (94a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-((idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**48d**) (1,433 g, 2,98 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,651 mL, 8,93 mmol) lasciato riscaldare a temperatura ambiente e agitato per 12 ore. La miscela di reazione è stata spenta con

10 ciclopropilmetilammina (1,275 mL, 14,88 mmol) agitata per 1 ora a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetilammina (5,10 mL, 59,5 mmol), acetonitrile (20 mL) e riscaldato a 100 °C per 18 ore. L'analisi TLC (CHCl₃/MeOH, 9/1, v/v) mostra che la reazione era completa, la miscela di

15 reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**94a**) (0,841 g, resa del 53%) come un solido

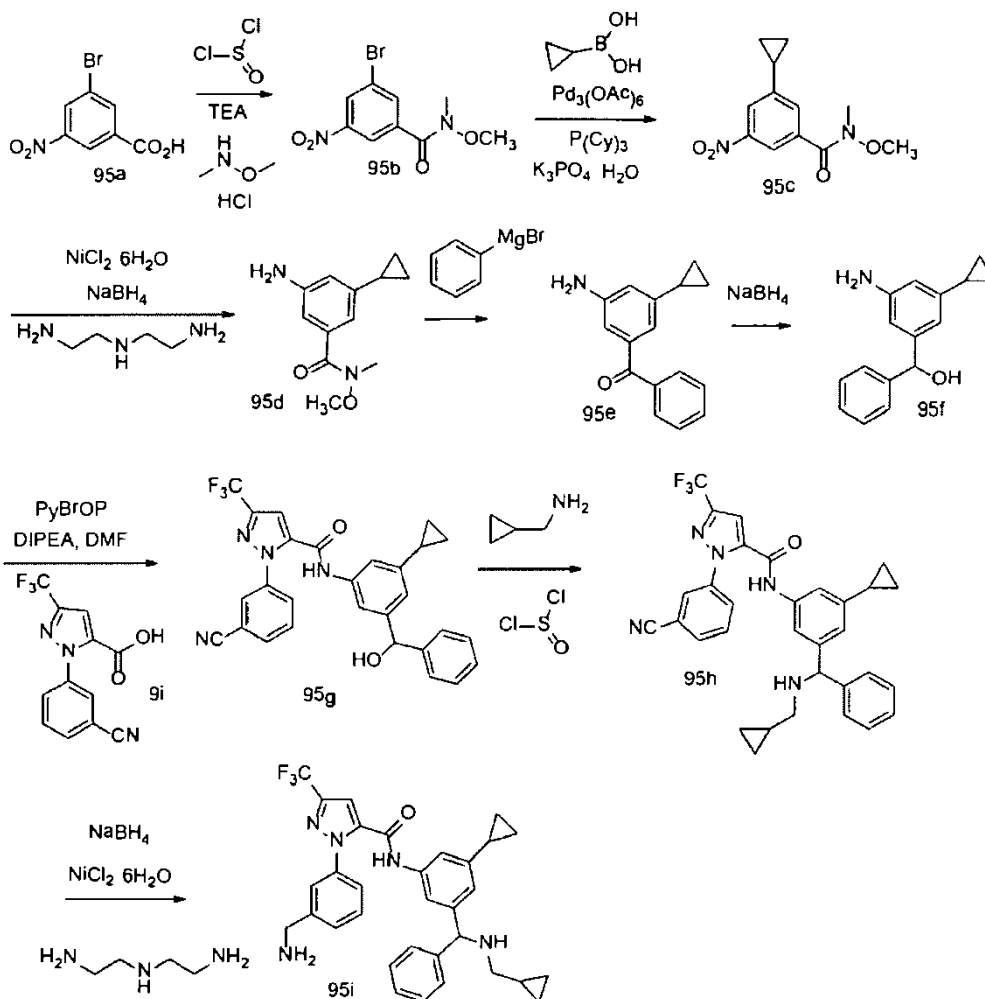
rosso aranciato; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,55 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,13 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 7,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,42 - 7,19 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 2,69 (s, 1H, D_2O scambiabile), 2,27 (dd, $J = 6,7, 2,3$ Hz, 2H), 0,90 (ddt, $J = 7,7, 5,9, 4,6$ Hz, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (tt, $J = 5,7, 2,9$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,99, -122,96; IR (KBr, cm^{-1}): 2234 cm^{-1} (Allungamento -CN); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 535,2 (M+1), 557,2 (M+Na), MS (ES⁻) 533,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (94b)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**94a**) (0,612 g, 1,145 mmol) in metanolo anidro (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,408 g, 1,717 mmol) seguito da boroidruo di sodio (0,347 g, 9,16 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti. L'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 1/9, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,237 mL, 11,45 mmol). Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH_4Cl acquoso saturo (50 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati strato organico, essiccati su MgSO_4 , filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**94b**) (258 mg, resa del 42%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,55 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz,

1H), 7,77 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47
- 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (dd, $J = 10,3, 8,5$ Hz, 2H, 1H D₂O scambiabile), 4,91
(s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,27 (dd, $J = 6,5, 2,5$ Hz, 2H), 0,97 - 0,84 (m, 1H), 0,44 - 0,32 (m, 2H),
0,08 - 0,01 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 8,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,40 (dd, J
5 = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H),
7,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 4,7, 2,5$ Hz, 2H), 7,34 (tt, $J = 4,8, 2,8$ Hz, 3H), 7,23 (dd, $J =$
10,3, 8,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,26 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Hz, 2H), 1,03 - 0,76 (m, 1H),
0,48 - 0,30 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,76, -123,40; MS
(ES⁺): MS (ES⁺) 539,2 (M+1), MS (ES⁻) 537,2 (M-1); Analisi calcolata per:
10 C₂₈H₂₆F₄N₆O·0,25H₂O: C, 61,93; H, 4,92; N, 15,48; Trovato: C, 61,73; H, 5,06; N, 15,16.

Schema 95



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)1H-pirazolo-5-carbossammide (95i)

5 Fase 1: Preparazione di 3-bromo-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide (95b)

A una soluzione di acido 3-bromo-5-nitrobenzoico (**95a**) (5 g, 20,32 mmol) in toluene (40 mL) è stato addizionato cloruro di tionile (14,83 mL, 203 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in CH₂Cl₂ (40,0 mL) ed è stato addizionato N,O-dimetildrossilammina cloridrato (2,97 g, 30,5 mmol) seguito da trietilammina (14,16 mL, 102

mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte, lavata con HCl 1 N (40 mL), NaOH 1 N (40 mL), acqua (40 mL), soluzione salina (40 mL), essiccata, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire 3-bromo-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide (95b) (4,5 g, 15,57 mmol, resa del 77%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,1, 1,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,8, 1,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Fase 2: Preparazione di 3-ciclopropil-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide (95c)

A una beuta a collo singolo da 250 mL con una barra agitatrice magnetica è stato caricato con 3-bromo-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide (**95b**) (2,394 g, 8,28 mmol), acido ciclopropilboronico (1,423 g, 16,56 mmol), fosfato di potassio monoidrato (4,77 g, 20,70 mmol), tricloesilfosfina (0,697 g, 2,484 mmol) e trimero di acetato di palladio (II) (0,837 g, 1,242 mmol). La beuta è stata degassata e spurgata con azoto, questo ciclo è stato ripetuto due volte e quindi la miscela di reazione è stata diluita con toluene (30 mL) e acqua (10 mL). La miscela di reazione è stata nuovamente degassata e spurgata con azoto due volte, quindi la miscela di reazione è stata spurgata con azoto per 5 minuti ed è stato iniziato il riscaldamento a riflusso a 120 °C ed è stata agitata per 50 ore, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, spenta con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 75 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro (10 g), filtrati e il solvente in eccesso è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (40 g gel di silice, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-50%) a fornire 3-ciclopropil-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide (95c) (1,523 g, resa del 73%) come un olio giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (dd, *J* = 2,2, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,20 (tt, *J* = 8,3, 5,0

Hz, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,85 (dt, $J = 6,9, 4,6$ Hz, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 251,1 (M+1), 273,1 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di 3-ammino-5-ciclopropil-N-metossi-N-metilbenzammide (95d)

5 A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide (95c) (1,2 g, 4,80 mmol) in metanolo anidro (25 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (285 mg, 1,199 mmol) seguito da boroidruro di sodio (499 mg, 13,19 mmol) in porzioni in un periodo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 min a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-
10 diammina (1,036 mL, 9,59 mmol), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (25 mL), lavato con acqua (25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%) a fornire 3-ammino-5-ciclopropil-N-metossi-N-
15 metilbenzammide (95d) (0,875 g, 3,97 mmol, resa dell'83%) come un semisolido giallo; ¹H NMR (300 MHz, OMSO-*d*₆) δ 6,50 (dd, $J = 2,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,38 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,34 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,78 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 0,95 - 0,82 (m, 2H), 0,67 - 0,48 (m, 2H); MS (ES⁺) 221,1 (M+1), 243,1 (M+Na).

Fase 4: Preparazione di (3-ammino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanone (95e)

20 A una soluzione agitata di 3-ammino-5-ciclopropil-N-metossi-N-metilbenzammide (95d) (0,875 g, 3,97 mmol) in THF anidro (15 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato goccia a goccia bromuro di fenilmagnesio (8,94 mL, 8,94 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore, spenta e con NH₄Cl acquoso saturo (25 mL). La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici sono stati
25 combinati lavati soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo

ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%)] a fornire (3-ammino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanone **(95e)** (0,15 g, 15,91 %) come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73 - 7,61 (m, 3H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 2,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 1,84 (tt, $J = 8,3, 5,0$ Hz, 1H), 0,96 - 0,82 (m, 2H), 0,69 - 0,52 (m, 2H); MS (ES+) 238,2 (M+1), 260,1 (M+Na); (ES-) 306,1 (M-1).

Fase 5: Preparazione di (3-ammino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanolo **(95f)**

A una soluzione agitata di (3-ammino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanone **(95e)** (0,15 g, 0,632 mmol) in metanolo (5 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato boroidruo di sodio (120 mg, 3,16 mmol) a porzioni in un periodo di 10 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a temperatura ambiente e concentrata nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/metanolo 9:1 in esani dallo 0 al 100%)] a fornire (3-ammino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanolo **(95f)** (0,099 g, 0,414 mmol, resa del 65,4%) come un olio incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,35 - 7,23 (m, 4H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,33 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,06 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,70 (tt, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1H), 0,89 - 0,77 (m, 2H), 0,58 - 0,39 (m, 2H); MS (ES+) 240,2 (M+1); (ES-) 238,1 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(95g)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,134 g, 0,476 mmol) in DMF (5 mL) è stato addizionato (3-ammino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanolo **(95f)** (0,095 g, 0,397 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,346 mL, 1,985 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 0,222 g, 0,476 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a

temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 25 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (25 mL), essiccato, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 24 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**95g**) (0,184 g, 0,366 mmol, resa del 92%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 0,99 - 0,82 (m, 2H), 0,63 - 0,51 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,99.; MS (ES⁺) 525,2 (M+Na), (ES⁻) 501,1 (M-1)

Fase 7: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (95h)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**95g**) (0,18 g, 0,358 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 ° C è stato addizionato cloruro di tionile (0,065 mL, 0,896 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (0,078 mL, 0,896 mmol), agitata per 2 ore a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acetonitrile (2,5 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (0,777 mL, 8,96 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL), lavato con acqua (10 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato

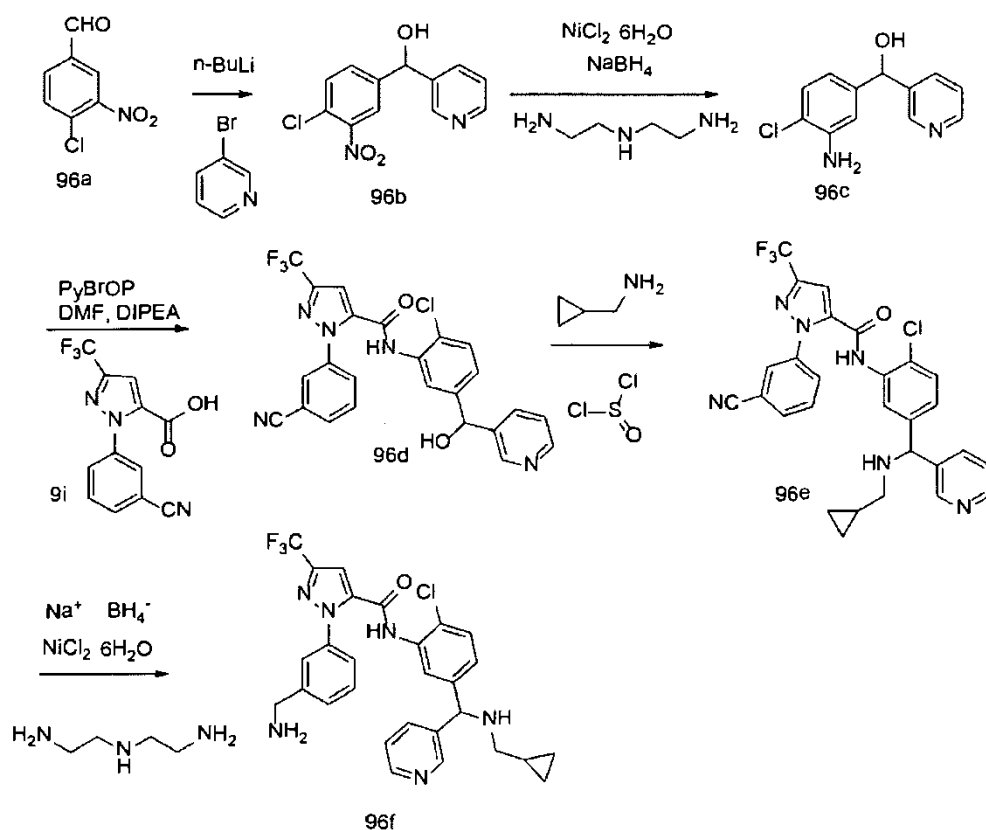
purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (95h) (0,122 g, 0,220 mmol, resa del 61,3%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,85 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 3H), 0,60 - 0,54 (m, 2H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,08 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,98; MS (ES+) 556,2 (M+1); (ES-) 554,3 (M-1).

Fase 8: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (95i)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (95h) (0,12 g, 0,216 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,064 g, 0,270 mmol), boroidruro di sodio (0,065 g, 1,728 mmol) è stato addizionato alla miscela di reazione in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,07 mL, 0,648 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato organico è stato separato, essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-25% di metanolo in cloroformio) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**95i**) (0,044 g, 0,079 mmol, resa del 36,4%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,25 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 1,85 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 0,99 - 0,83 (m, 3H), 0,63 - 0,51 (m, 2H), 0,48 - 0,31 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); MS (ES-) 558,3 (M-1).

Schema 96



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (96f)

10 Fase 1: Preparazione di (4-cloro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (96b)

A una soluzione di 3-bromopiridina (2,60 mL, 26,9 mmol) in etere (20 mL) a -78 °C è stato addizionato goccia a goccia n-BuLi (14,31 mL, 22,90 mmol) e agitato per 30 minuti a -78 °C. Alla 3-piridina litiata è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di 4-cloro-3-

nitrobenzaldeide (**96a**) (5,00 g, 26,9 mmol) in THF (30 mL) a -78 °C ed è stata agitata a -78 °C per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (50 mL). Lo strato organico è stato separato, essiccato, filtrato e concentrato nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a dare (4-cloro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (**96b**) (1,5 g, 5,67 mmol, resa del 21,03%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 - 8,62 (m, 1H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,36 (ddd, J = 7,9, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 4,1 Hz, 1H); MS (ES+) 265,1 (M+1), (ES-) 263,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di (3-ammino-4-clorofenil)(piridin-3-il)metanolo (96c)

A una soluzione agitata di (4-cloro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanolo (**96b**) (1,5 g, 5,67 mmol) in metanolo anidro (25 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,337 g, 1,417 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,643 g, 17 mmol) a porzioni per un periodo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 min a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,225 mL, 11,34 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (25 mL), lavato con acqua (25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%) a fornire (3-ammino-4-clorofenil)(piridin-3-il)metanolo (**96c**) (0,119 g, 0,507 mmol, resa dell'8,95%) come un olio, che era sufficientemente puro per essere portato alla fase successiva; MS (ES+) 235,1 (M+1).

Fase 3: Preparazione di N-(2-cloro-5-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (96d)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico

(9i) (0,463 g, 1,648 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato (3-ammino-4-clorofenil)(piridin-3-il) metanolo (**96c**) (0,826 g, 3,52 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammia (3,07 mL, 17,6 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 1,969 g, 4,22 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a
5 temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (2× 100 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (50 mL), essiccato, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire N-(2-cloro-5-(idrossi(piridin-3-
10 il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**96d**) (0,328 g, 0,659 mmol, resa del 18,72%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,44 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 6,26 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,81
15 (d, J = 4,0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,98; MS (ES+) 498,1 (M+1); (ES-) 496,0 (M-1).

Fase 4: Preparazione di N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (96e)

A una soluzione di N-(2-cloro-5-(idrossi(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**96d**) (0,328 g, 0,659 mmol) in diclorometano
20 (10 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,144 mL, 1,976 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (0,171 mL, 1,976 mmol), agitata per 2 ore a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acetonitrile (5 mL) ed
25 è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,429 mL, 16,47 mmol). La miscela di reazione è

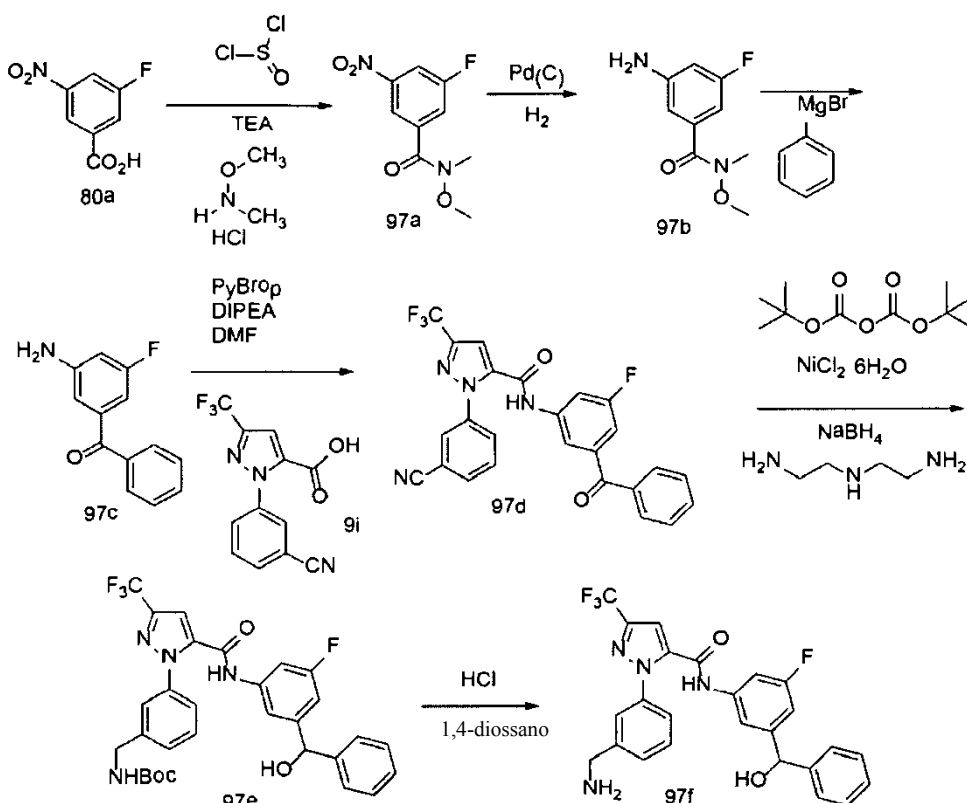
stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL), lavato con acqua (10 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**96e**) (0,2 g, 0,363 mmol, resa del 55,1%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,27 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 0,97 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,32 (m, 2H), 0,15 - -0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,98; MS (ES⁺) 551,2 (M+1); (ES⁻) 549,2 (M-1)

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (96f)

A una soluzione agitata di N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**96e**) (0,2 g, 0,363 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, è stato aggiunto cloruro di nichel (II) esaidrato (0,108 g, 0,454 mmol), boroidruo di sodio (0,11 g, 2,9 mmol) è stato aggiunto alla miscela di reazione in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,12 mL, 1,1 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato organico è stato separato, essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-

25% di metanolo in cloroformio) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-
((ciclopropilmetilammino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**96f**) (0,040 g, 0,072 mmol, resa del 19,85%) come un solido bianco; ¹H NMR
(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,67 - 8,55 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,77
(dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 3H), 7,51 - 7,36 (m, 5H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 4,93 (s,
1H), 3,87 (s, 2H), 2,27 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,97 - 0,81 (m, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,11 - -0,02
(m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77; MS (ES+) 555,2 (M+1); 553,2 (M-1).

Schema 97



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**97f**)

Fase 1: Preparazione di 3-fluoro-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide (**97a**)

A una sospensione di acido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (**80a**) (2,5 g, 13,51 mmol) in
toluene (10 mL) sono stati addizionati cloruro di tionile (9,86 mL, 135 mmol) tre gocce di

DMF, è stata riscaldata a riflusso per 1 ora e fatta evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. A questo residuo è stato addizionato diclorometano (10 mL), N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (1,976 g, 20,26 mmol) ed è stato raffreddato a 0 °C. Alla soluzione è stata addizionata trietilammina (TEA) (9,41 mL, 67,5 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore.

- 5 Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (75 mL), estratto con etilacetato (100 mL, 75 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%)] a fornire **(97a)** (2,039 g, resa del 66%) come un olio giallo chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 - 8,23 (m, 2H), 7,97 (ddd, J = 8,6, 2,4, 1,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -109,15; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 229,10 (M+1), 251,1 (M+Na).
- 10

Fase 2: Preparazione di 3-ammino-5-fluoro-N-metossi-N-metilbenzammide (97b)

- A una soluzione di 3-fluoro-N-metossi-N-metil-5-nitrobenzammide **(97a)** (2 g, 8,77 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato palladio (10% di Pd su carbonio) (0,187 g, 1,753 mmol). La miscela di reazione è stata idrogenata a 60 psi per 3 ore. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra che la reazione era completa. La reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite[®], il tampone di Celite[®] è stato successivamente lavato con metanolo (2 x 25 mL) ed etilacetato (25 mL). I solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a dare 3-ammino-5-fluoro-N-metossi-N-metilbenzammide **(97b)** (1,624 g, resa del 93%) come un olio incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,60 - 6,54 (m, 1H), 6,46 - 6,42 (m, 1H), 6,41 - 6,37 (m, 1H), 5,63 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,56 (s, 3H), 3,21 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -113,68; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 199,1 (M+1), 221,1 (M+Na), MS (ES⁻) 197,1 (M-1).
- 20

- 25 **Fase 3: Preparazione di (3-ammino-5-fluorofenil)(fenil)metanone (97c)**

A una soluzione di 3-ammino-5-fluoro-N-metossi-N-metilbenzammide (**97b**) (1,6 g, 8,07 mmol) in THF (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato goccia a goccia fenilmagnesio bromuro (16,39 mL, 16,39 mmol) con attenzione in un flusso positivo di azoto. La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e per 16 ore. La reazione è stata
5 spenta con NH₄Cl acquoso saturo (60 mL), il prodotto è stato estratto con etilacetato (100 mL, 75 mL). Gli estratti combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%)] a dare (3-ammino-5-fluorofenil)(fenil)metanone (**97c**) (0,338 g, resa del 19%) come un solido giallo pallido: ¹H
10 NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (tt, J= 6,7, 1,5 Hz, 2H), 6,74 (t, J= 1,7 Hz, 1H), 6,63 - 6,51 (m, 2H), 5,79 (s, 2H, D₂O scambiabile); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 112,89; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 216,1 (M+1), MS (ES⁻) 214,1 (M-1).

Fase 4: Preparazione di N-(3-benzoil-5-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (97d)

15 In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,510 g, 1,812 mmol), (3-ammino-5-fluorofenil)(fenil)metanone (**97c**) (0,325 g, 1,510 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (0,845 g, 1,812 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (9 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,315 mL, 7,55 mmol) in
20 successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. La reazione è stata diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL); lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante
25 cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%]

a fornire N-(3-benzoil-5-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**97d**) (0,584 g, 1,221 mmol, resa dell'81%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,21 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,83 - 7,69 (m, 6H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 8,7, 2,5, 1,3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,00, -110,34; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 479,2 (M+1), MS (ES⁻) 512,8 (M+Cl), 955,2 (2M-1).

Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(3-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (97e**)**

10 A una soluzione agitata di N-(3-benzoil-5-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**97d**) (0,558 g, 1,166 mmol) in metanolo anidro (20 mL), raffreddata a 0 °C è stato addizionato di-*terz*-butildicarbonato (0,764 g, 3,50 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,069 g, 0,292 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,265 g, 7,00 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata inoltre
15 agitata per 15 minuti, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa, a questo punto è stata addizionata N 1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,252 mL, 2,333 mmol). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto. Il residuo è stato trattato con acqua (25 mL) ed estratto con etilacetato (2 × 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati e i solventi in
20 eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%)] a fornire *terz*-butile 3-(5-(3-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**97e**) (0,317 g, resa del 46,5%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 9H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,99 (dt, *J* = 9,6, 1,8 Hz, 1H),
25

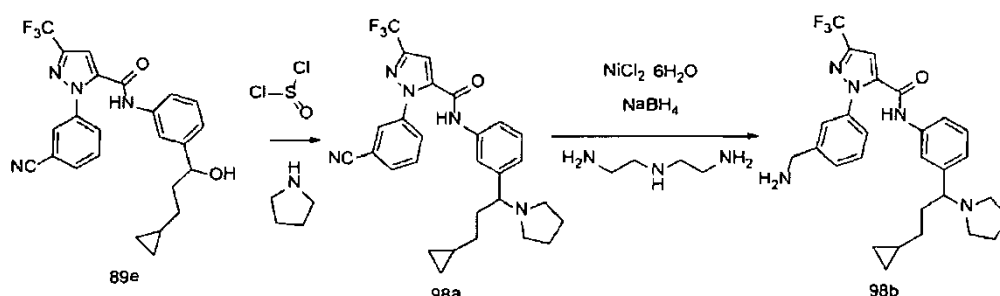
6,08 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,68 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,35 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,84, -112,19; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 607,2 (M+Na), MS (ES⁻) 583,2 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-fluoro-5-

5 (idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (97f)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (97e) (301 mg, 0,515 mmol) in 1,4-diossano (5 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (4 M in 1,4-diossano, 7,47 mL, 29,9 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-fluoro-5-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (97f) (0,177 g, resa del 71%) come un solido bianco: 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H, D₂O scambiabile), 5,68 (s, 1H), 3,94 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,80, 112,18; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 485,2 (M+1), 969,3 (2M+1), MS (ES⁻) 483,1 (M-1), 519,2 (M+Cl), 967,3 (2M-1).

Schema 98



20 Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (98b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (98a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**89e**) (0,261 g, 0,574 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,126 mL, 1,723 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per un periodo di 3 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in N,N-dimetilformammide (20 mL) ed è stata addizionata pirrolidina (1,918 mL, 22,97 mmol). La reazione è stata riscaldata a riflusso per 18 ore. L'analisi TLC mostra che la reazione era completa. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua (30 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**98a**) (97 mg, resa del 33%) come un solido ceroso bianco.

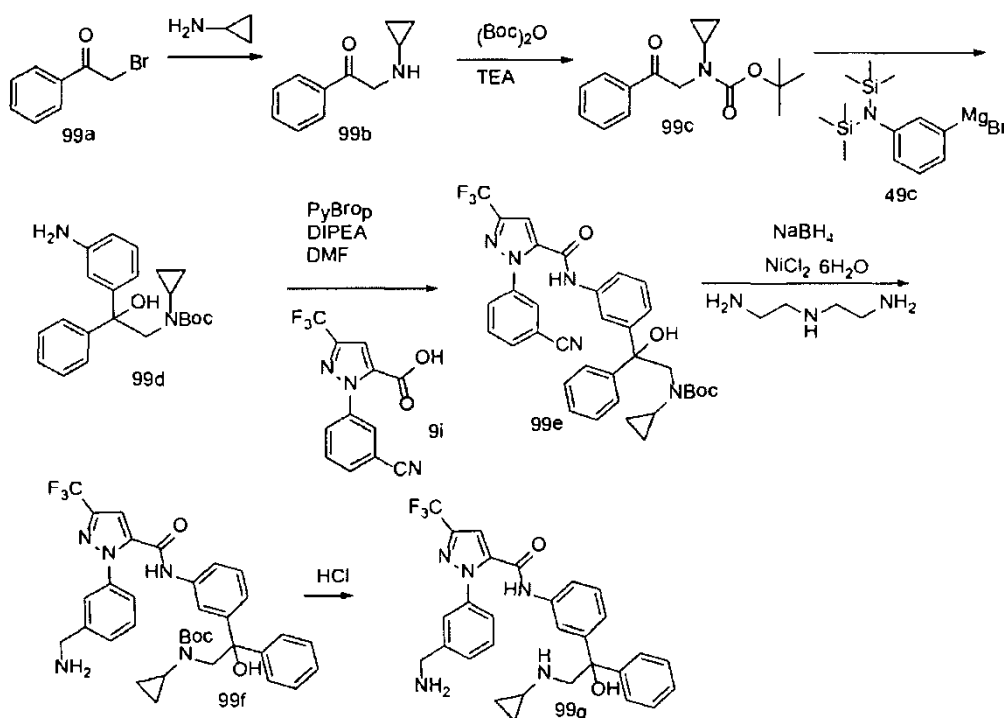
MS (ES⁺): MS (ES⁺) 508,2 (M+1), MS (ES⁻) 542,2 (M+Na); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,96.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (98b)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**98a**) (0,091 g, 0,179 mmol) in metanolo anidro (20 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,064 g, 0,269 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,054 g, 1,434 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti, l'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 1/9, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-

amminoetil)etan-1,2-diammina (0,194 mL, 1,793 mmol) è stata addizionata. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 × 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**98b**) (52 mg, resa del 57%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 6,2, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,07 (dd, *J* = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,97 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 0,79 (s, 1H), 0,58 (s, 1H), 0,32 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 2H), -0,08 0,18 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ D₂O) δ 7,63 - 7,41 (m, 6H), 7,34 (dt, *J* = 5,3, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,07 (dd, *J* = 9,7, 4,0 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,94 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,64 (q, *J* = 6,4, 5,4 Hz, 5H), 0,98 (dt, *J* = 16,5, 6,8 Hz, 1H), 0,77 (s, 1H), 0,58 (p, *J* = 5,9 Hz, 1H), 0,43 - 0,24 (m, 2H), -0,05 - 0,22 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73 (d, *J* = 4,5 Hz); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 512,3 (M+1), MS (ES⁻) 510,2 (M-1); Analisi calcolata per: C₂₈H₃₂F₃N₅O·0,25H₂O: C, 65,16; H, 6,35; N, 13,57; Trovato: C, 64,92; H, 6,24; N, 13,21.

Schema 99



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-(ciclopropilammino)-1-idrossi-1-fenilettil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (99g)

Fase 1: Preparazione di 2-(ciclopropilammino)-1-feniletanone (99b)

5 A una soluzione agitata di 2-bromo-1-feniletanone (**99a**) (4 g, 20,10 mmol) in acetonitrile (50 mL) è stata addizionata ciclopropilammina (2,83 mL, 40,2 mmol) a 0 °C. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per una notte. La miscela di reazione grezza è stata usata come tale per la fase successiva.

Fase 2: Preparazione di terz-butile ciclopropil(2-osso-2-fenilettil)carbammato (99c)

10 Alla soluzione della fase 1 di 2-(ciclopropilammino)-1-feniletanone (**99b**) (3,50 g, 20 mmol) in acetonitrile a 0 °C è stata addizionata trietilammina (11,15 mL, 80 mmol) e (Boc)₂O (4,64 mL, 20,00 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente e diluita con acqua (100 mL). La reazione è stata estratta con diclorometano (2 x 150 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL)

essiccati e concentrati nel vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 80 g eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 50 al 100%) a ottenere *terz*-butile ciclopropil(2-osso-2 feniletil)carbammato (**99c**) (5,5 g, 100%) come un semisolido bianco; MS (ES+) 298,2 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 2-(3-amminofenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (99d)

A una soluzione agitata di *terz*-butile ciclopropil(2-osso-2-feniletil)carbammato (**99c**) (1 g, 3,63 mmol) in tetraidrofurano (25 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio bromuro (**49c**) (4,0 mL, 4,0 mmol). La reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente, agitata per 2 ore e spenta addizionando una soluzione di cloruro di ammonio (50 mL). La reazione è stata agitata per 1 ora ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccato, e filtrato concentrato nel vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 40% al 100%) a ottenere *terz*-butile 2-(3-amminofenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (**99d**) (460 mg, 34,4%) come un semisolido bianco; MS (ES+) 391,2 (M+Na), (759,4) (2M+Na).

Fase 4: Preparazione di *terz*-butile 2-(3-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (99e)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,268 g, 0,954 mmol) in N,N-dimetilformammide (5,76 mL, 74,4 mmol) sono stati addizionati *terz*-butile 2-(3-amminofenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (**99d**) (0,422 g, 1,145 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,334 mL, 7,64 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 0,489 g, 1,05 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di

reazione è stata diluita con acqua (50 mL). Il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione, essiccato nel vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a fornire *terz*-butile 2-(3-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)-2-idrossi-2-

- 5 feniletil(ciclopropil)carbammato (**99e**) (507 mg, 0,803 mmol, resa dell'84%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,14 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H),
10 0,44 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H); MS (ES⁺) 632,3 (M+1), (ES⁻) 630,2 (M-1). Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 2-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (**99f**)

- A una soluzione agitata di *terz*-butile 2-(3-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (**99e**) (460 mg,
15 0,728 mmol) in metanolo (50 mL) raffreddata a 0 °C è stato aggiunto cloruro di nichel (II) esaidrato (43,3 mg, 0,182 mmol) seguito da boroidruro di sodio (220 mg, 5,83 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata a 0 °C per altri 15 minuti spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,787 mL, 7,28 mmol) e agitata per 30 minuti. La reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, diluita con etilacetato (50 mL). Lo
20 strato di etilacetato è stato lavato con acqua (50 mL), soluzione salina (20 mL), essiccato e concentrato sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio) a dare *terz*-butile 2-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (**99f**) (0,1 g, 21%) come una schiuma bianca; ¹H NMR (300
25 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H),

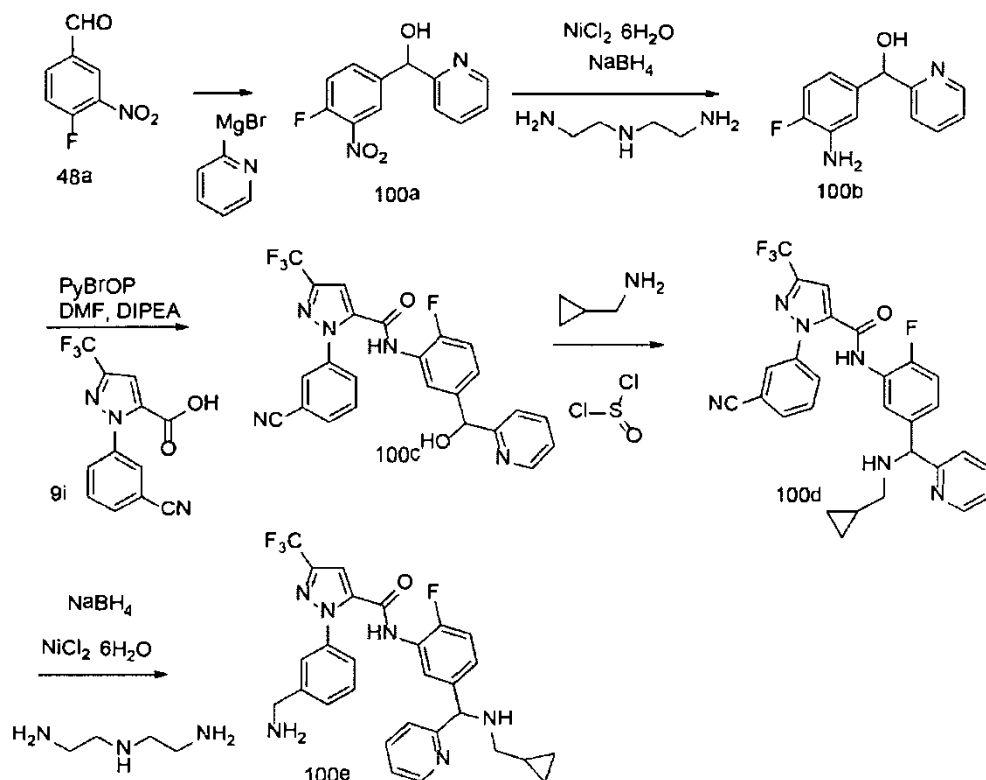
7,46 - 7,39 (m, 4H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,04 (q, $J = 14,1$ Hz, 2H), 2,26 - 2,04 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,47 (m, 4H); MS (ES+) 636,3 (M+1); (ES-) 634,2 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-(ciclopropilammino)-1-

5 idrossi-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (99g)

A una soluzione agitata di terz-butile 2-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)-2-idrossi-2-feniletil(ciclopropil)carbammato (**99f**) (125 mg, 0,197 mmol) in 1,4-diossano (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico (4 N in 1,4-diossano, 2,655 mL, 10,62 mmol) a temperatura ambiente e agitata per una notte a temperatura
10 ambiente. La reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12g eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-25%) a dare il composto (**99g**) che è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2 x 4 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio allo 0-100%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-(ciclopropilammino)-1-idrossi-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
15 (**99g**) (80 mg, 70,3 %) come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,68 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 11,7, 3,1$ Hz, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,34 - 7,21 (m, 4H), 7,17 (q, $J = 7,2, 5,8$ Hz, 2H), 5,50 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,77 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,04 (tt, $J = 6,7, 3,6$ Hz, 1H), 0,31 (td, $J = 6,3, 3,8$ Hz, 2H), 0,18 (p, $J = 3,8$ Hz, 2H); MS (ES+) 536,2 (M+1); Analisi calcolata per C₂₉H₂₈F₃N₅O₂: C, 65,02; H, 5,27; N, 13,08;
20 Trovato: C, 64,85; H, 5,37; N, 12,74.

Schema 100



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (100e)

Fase 1: Preparazione di (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanolo (100a)

- 5 A una soluzione di 4-fluoro-3-nitrobenzaldehyde (**48a**) (2,1 g, 12,42 mmol) in tetraidrofurano (50 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato piridin-2-il magnesio bromuro (2,264 g, 12,42 mmol), è stata agitata a 0 °C per 3 ore e a temperatura ambiente per 14 ore, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1/1, v/v) mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata spenta con NH₄Cl acquoso saturo (60 mL) ed estratta con EtOAc (2 x 75 mL).
- 10 Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanolo (**100a**) (0,366 g, resa del 12%) come un solido giallo;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,49 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,18 (ddd, $J = 7,4, 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,66 - 7,48 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,56; MS (ES^+): MS (ES^+) 271,0 (M+Na), MS (ES^-) 247,1 (M-1), 495,1 (2M-1).

5 **Fase 2: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanolo (100b)**

A una soluzione agitata di (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanolo (**100a**) (1,345 g, 5,42 mmol) in metanolo anidro (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,322 g, 1,355 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,615 g, 16,26 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 20 minuti a 0 °C. L'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 2/8, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (5,85 mL, 54,2 mmol). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato acqua (50 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanolo (**100b**) (1,008 g, resa dell'85%) come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,76 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,97 - 6,71 (m, 2H), 6,53 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H, D_2O scambiabile); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,67; MS (ES^+): MS (ES^+) 241,1 (M+Na), MS (ES^-) 217,1 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (100c)

25 In una beuta da 100 mL a collo singolo contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,489 g, 5,3 mmol), (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanolo (**100c**) (0,963 g, 4,41 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (2,469 g, 5,30 mmol) è stato addizionato successivamente N,N-dimetilformammide (DMF 27 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (3,84 mL, 22,06 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**100c**) (1,114 g, resa del 52%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,45 (ddd, *J* = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35 - 7,17 (m, 3H), 6,22 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,69 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98, -123,06; IR (KBr, cm⁻¹): 2236 cm⁻¹ (Allungamento -CN); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 482,1 (M+1), MS (ES⁻) 480,25 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (100d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**100c**) (0,814 g, 1,691 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,370 mL, 5,07 mmol), è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 12 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (0,724 mL, 8,45 mmol) agitata per 1 ora a temperatura ambiente e

concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanamina (2,90 mL, 33,8 mmol) e acetonitrile (20 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 100 °C per 16 ore. L'analisi TLC (CHCl₃/MeOH, 9/1, v/v) mostra che la reazione era completa, la miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di metanolo in cloroformio dallo 0-100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**100d**) (696 mg, resa del 77%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,55 - 8,41 (m, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,57 (dd, *J* = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 8,5, 4,9, 2,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,01 - 2,68 (m, 1H, D₂O scambiabile), 2,29 (qd, *J* = 12,1, 6,6 Hz, 2H), 1,03 - 0,76 (m, 1H), 0,48 - 0,30 (m, 2H), 0,03 (dt, *J* = 7,6, 4,4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98, -123,05; IR (KBr, cm⁻¹): 2235 cm⁻¹ (Allungamento -CN); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 535,2 (M+1), MS (ES⁻) 533,2 (M-1).

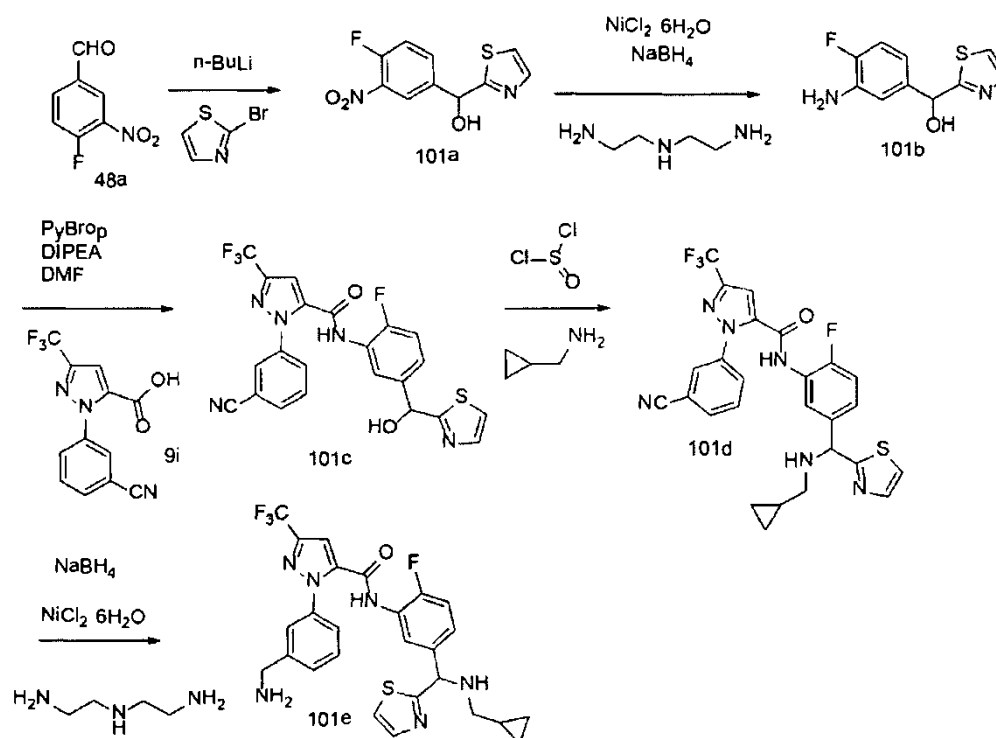
Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (100e)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**100d**) (0,651 g, 1,218 mmol) in metanolo anidro (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato aggiunto cloruro di nichel (II) esaidrato (0,434 g, 1,827 mmol) seguito da boroidruo di sodio (0,369 g, 9,74 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti, l'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 1/9, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,316 mL, 12,18 mmol). Il metanolo in

eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH_4Cl acquoso saturo (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 , filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-
5 ((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**100e**) (267 mg, resa del 41%) base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,55 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,47 (dt, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 0,99 - 0,79 (m, 1H),
10 0,51 - 0,22 (m, 2H), 0,04 (dd, $J = 5,4, 3,5$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,76, -123,48; MS (ES^+): MS (ES^+) 539,2 (M+1), MS (ES^-) 573,2 (M+Cl), 537,2 (M-1); Analisi calcolata per: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 60,92; H, 5,02; N, 15,22; Trovato: C, 60,84; H, 4,99; N, 14,93. A una soluzione di base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-
15 ((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**100e**) (0,228 g, 0,423 mmol) in IPA (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,176 mL, 2,117 mmol) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato essiccato sotto vuoto per rimuovere HCl in eccesso e disciolto in IPA (2 mL) con riscaldamento per solubilizzare. Alla soluzione omogenea è stato addizionato etere (40 mL) e
20 riscaldato a riflusso per 30 minuti. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con etere ed essiccato sotto vuoto a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (0,230 g, resa dell'84%) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, ossido di deuterio) δ 8,65 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,29 (m, 5H), 5,71 (s, 1H), 4,27 (s,
25

2H), 2,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 1H), 0,73 - 0,56 (m, 2H), 0,37 - 0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, D_2O) δ -62,36, -121,61; MS (ES+) 539,3 (M+1); (ES-) 537,2 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2,4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 50,79; H, 4,93; Cl, 12,85; N, 12,69; Trovato: C, 50,79; H, 5,05; Cl, 12,82; N, 12,33.

Schema 101



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (101e) Fase 1: Preparazione di (4-fluoro-3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanolo (101a)

A una soluzione di 2-bromotiazolo (4,8 mL, 52,2 mmol) in etere (36 mL) a -78°C è stato addizionato goccia a goccia n-BuLi ((33,0 mL, 52,9 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti a -78°C . All'anione 2-tiazolo litiato è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di 4-fluoro-3-nitrobenzaldehyde (**48a**) (8,83 g, 52,2 mmol) in THF (54 mL) a -78°C e agitato a -78°C per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con cloruro di ammonio saturo (80 mL). Lo strato organico è stato separato, essiccato, filtrato e concentrato

nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a dare (4-fluoro-3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**101a**) (3,5 g, 26%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 - 8,19 (m, 1H), 7,89 (dddd, J = 8,7, 4,4, 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 11,3, 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 4,8, 0,9 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,63; MS (ES+) 277,0 (M+Na), (ES-) 253,0 (M-1)

Fase 2: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**101b**)

A una soluzione agitata di (4-fluoro-3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**101a**) (2,8 g, 11,01 mmol) in metanolo anidro (50 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (3,27 g, 13,77 mmol) seguito da boroidruro di sodio (1,25 g, 33 mmol) a porzioni un periodo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 min a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (3,57 mL, 33 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (50 mL) e acqua (20 mL). Lo strato organico è stato separato lavato con soluzione salina (25 mL), essiccato, filtrato e concentrato nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%) a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**101b**) (1,234 g, 5,50 mmol, resa del 50,0%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 5,77 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -136,87; MS(ES+) 247,1 (M+Na); (ES-) 223,0 (M-1)

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (101c**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,547 g, 5,50 mmol) in DMF (32,5 mL) è stato addizionato (3-ammino-4-fluorofenil)(tiazol-2-il)metanolo (**101b**) (1,234 g, 5,50 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,79 mL, 27,5 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,08 g, 6,60 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore, spenta con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**101c**) (1,01 g, 2,072 mmol, resa del 37,7%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,39 - 7,21 (m, 2H), 6,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 4,4 Hz, 1H); MS(ES+) 488,1 (M+1); 510,1 (M+Na).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (101d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**101c**) (0,75 g, 1,539 mmol) in diclorometano (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,337 mL, 4,62 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (0,4 mL, 4,62 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (2,67 mL, 30,8 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è

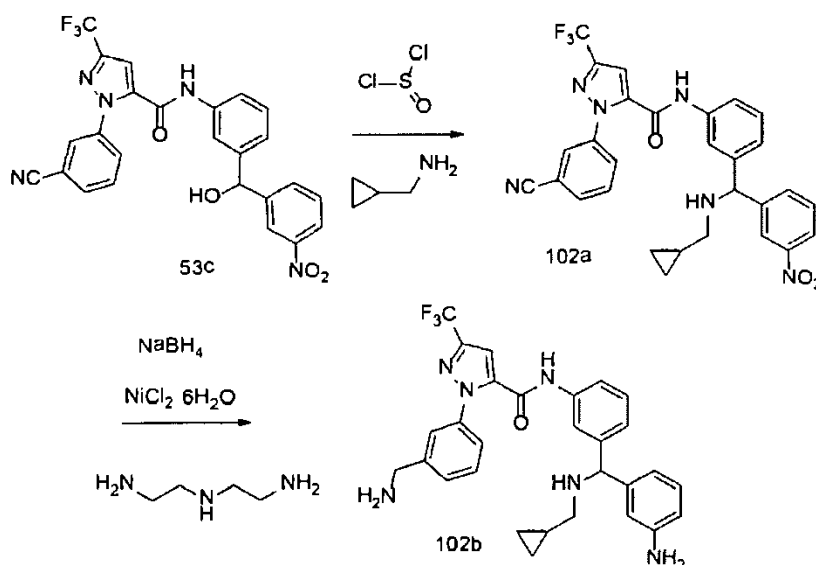
stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**101d**) (0,22 g, 0,407 mmol, resa del 26,5%) come un solido giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,37 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,34 (m, 2H), 0,11 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- *d*₆) δ -60,98, -122,16; MS (ES+) 541,2 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (101e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**101d**) (0,2 g, 0,370 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,110 g, 0,463 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,07 g, 1,85 mmol) in un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,120 mL, 1,110 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-

N-(5-((ciclopropilmetilammino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**101e**) (0,07 g, 0,129 mmol, resa del 34,7%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,49 (s, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 5H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,29 (dd, $J = 6,7, 2,3$ Hz, 2H), 0,93 - 0,77 (m, 1H), 0,37 - 0,27 (m, 2H), 0,04 - 0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,75, -122,60; MS (ES+) 545,3 (M+1); (ES-) 543,2 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 56,87; H, 4,50; N, 15,31; S, 5,84; Trovato: C, 57,04; H, 4,74; N, 14,65; S, 4,86.

Schema 102



10 **Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (102b)**

Fase J: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (102a)

15 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((idrossi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**53c**) (0,6 g, 1,182 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,250 mL, 3,38 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,450

mL, 10,41 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora, addizionata ciclopropilmetanamina (1,751 g, 23,89 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere il diclorometano. Alla miscela di reazione è stato acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanamina (1,751 g, 23,89 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (120 mL), lavato con acqua (60 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato da 1:0 a 2:1) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**102a**) (132 mg, 20%) come una gomma gialla; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,31 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 1,01 - 0,87 (m, 1H), 0,45 - 0,32 (m, 2H), 0,09-0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97; MS (ES+) 561,3 (M+1). Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**102b**)

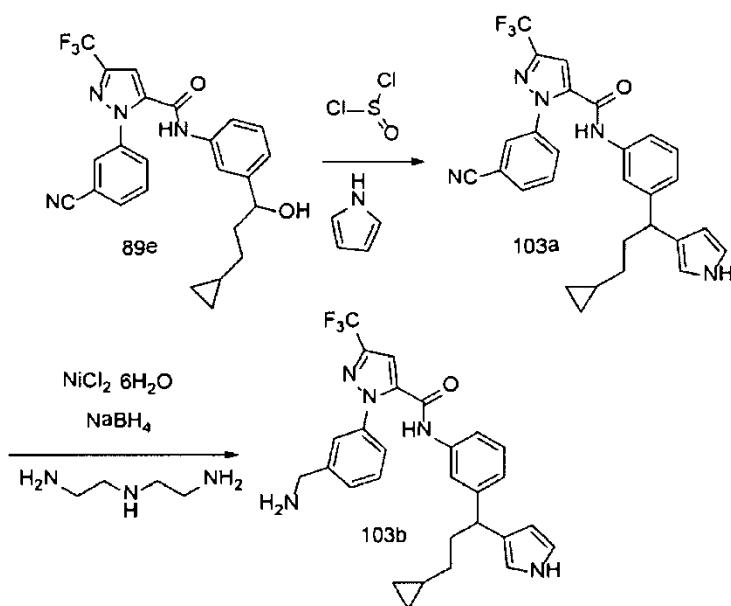
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**102a**) (123 mg, 0,219 mmol) in MeOH (5 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) (66,0 mg, 0,278 mmol) seguito dall'addizione di boroidruro di sodio (51,0 mg, 1,321 mmol) in porzioni in 5 minuti e mescolato a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata trattata con 1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,08 mL, 0,733 mmol) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato

trattato con etilacetato (100 mL), lavato con acqua(60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (60 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con

5 cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**102b**) (47 mg, 40%) come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 - 7,09 (m, 7H), 6,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,57 - 6,52 (m, 1H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,57 (s,

10 1H), 3,73 (s, 2H), 2,23 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,06 (bs, 2H), 0,95-0,77 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), 0,04- -0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,71; MS (ES⁺): 535,29 (M+1).

Schema 103



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (103b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (103a)

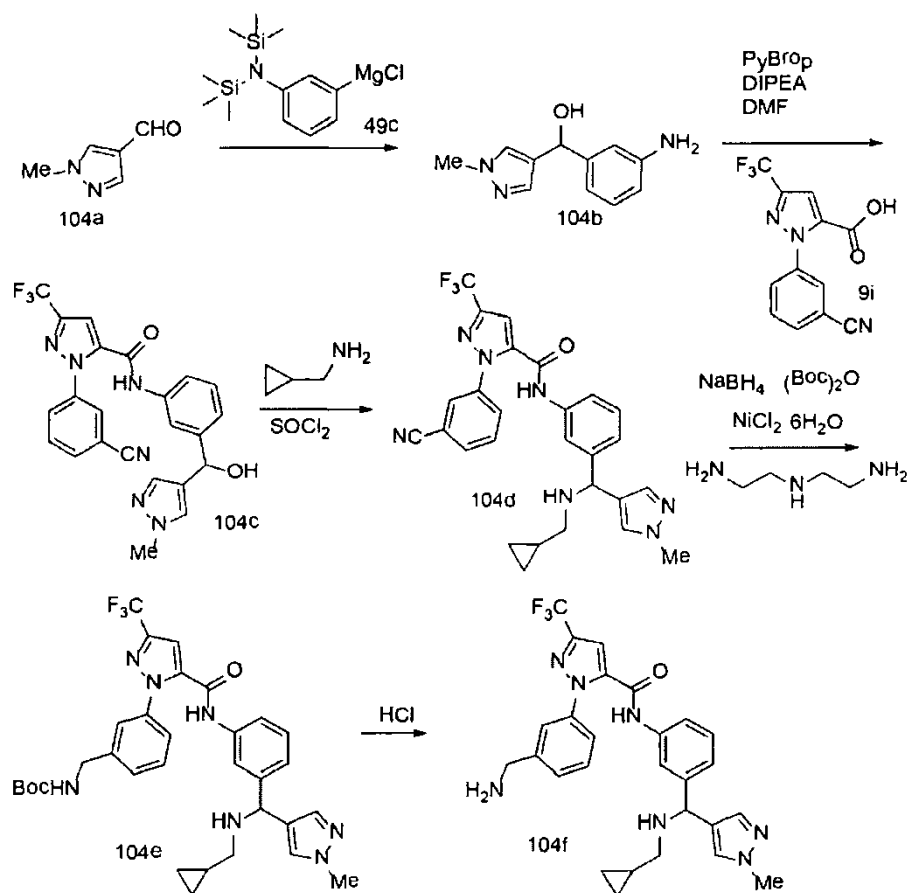
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**89e**) (0,602 g, 1,325 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,290 mL, 3,97 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione e il
5 residuo disciolto in N,N-dimetilformammide (20 mL). Alla soluzione è stato addizionato 1H-pirrolo (3,68 mL, 53,0 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 18 ore. È stato addizionato 1H-pirrolo aggiuntivo (3,68 mL, 53,0 mmol) e la reazione è stata riscaldata a riflusso per 54 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su
10 MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**103a**) (0,063 g, 0,125 mmol, resa del 9,45%) come un solido ceroso bianco; MS (ES+) 504,34 (M+1), MS (ES) 526,30 (M+Na), MS (ES-) 502,03 (M-1); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,94.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (103b**)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**103a**) (55 mg, 0,109 mmol) in
20 metanolo anidro (10 mL) raffreddato a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,039 g, 0,164 mmol) seguito da boroidruo di sodio (0,033 g, 0,874 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti, spenta con N-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,118 mL, 1,092 mmol), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl acquoso saturo
25 (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati

sono stati essiccati su MgSO_4 , filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 100%) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**103b**) (21 mg, resa del 38%) come un solido bianco sporco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,63 (s, 1H, D_2O scambiabile), 10,53 - 10,42 (m, 1H, D_2O scambiabile), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,32 (dt, $J = 6,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,61 (q, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,51 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,86 (q, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,09 - 1,80 (m, 2H), 1,08 (tdd, $J = 16,9, 13,8, 7,2$ Hz, 2H), 0,65 (ddt, $J = 10,1, 7,2, 3,7$ Hz, 1H), 0,45 - 0,25 (m, 2H), -0,02 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 60,71; MS (ES+) 508,3 (M+1), MS (ES-) 506,0 (M-1).

Schema 104



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (104f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanolo (104b)

A una soluzione di 1-metil-1H-pirazolo-4-carbaldeide (**104a**) (4,8 g, 43,6 mmol) in
5 tetraidrofurano (80 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato goccia a goccia (3-
(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (49,0 mL, 49,0 mmol) ed è stata agitata a
0 °C per 2 ore. La reazione è stata spenta con NH₄Cl acquoso saturo (120 mL) ed estratta con
etilacetato (2 x 120 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina
(100 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il residuo è stato disciolto
10 in etere (200 mL), trattato con HCl 4 N in 1,4-diossano (24 mL) e agitato a temperatura
ambiente per 2 ore. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con etere,
essiccato sotto vuoto a dare (3-amminofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanolo (**104b**) (6,01 g,
68%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 (s, 1H), 7,46 - 7,20
(m, 5H), 5,69 (s, 1H), 3,76 (s, 3H); MS (ES⁺) 204,1 (M+1). Fase 2: Preparazione di 1-(3-
15 cianofenil)-N-(3-(idrossi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**104c**)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico
(**9i**) (4,15 g, 14,76 mmol) in DMF (80 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(1-metil-1H-
pirazol-4-il)metanolo (**104b**) (2,99 g, 14,76 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (21,00
20 mL, 121 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 7,02 g, 14,76
mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 13 ore. La miscela di reazione è stata diluita
con etilacetato (300 mL), lavata con acqua (2 x 120 mL) soluzione salina (120 mL), essiccata su
MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato
purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con
25 esani/etilacetato (da 1:0 a 0:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(1-metil-1H-pirazol-4-

il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**104c**) (2,9 g, 42%) come una gomma marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 5,67 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,97; MS (ES+) 467,2 (M+1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazolo-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (104d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(1-metil-1H-pirazolo-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**104c**) (2,836 g, 6,08 mmol) in diclorometano (100 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,100 mL, 14,87 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (7,00 mL, 50,2 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stata quindi trattata con ciclopropilmetanammia (8,00 g, 109 mmol) e concentrata per rimuovere la maggior parte del diclorometano seguito dall'addizione di acetonitrile (75 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 20 ore e concentrata fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (240 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato su MgSO_4 seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazolo-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**104d**) (1,518 g, 48%) come un solido marrone, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 2H), 0,96-0,78 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 0,43-0,27 (m, 2H), 0,09 - -0,020-0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz,

DMSO- d_6) δ -60,96; MS (ES+) 520,3 (M+1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (104e)

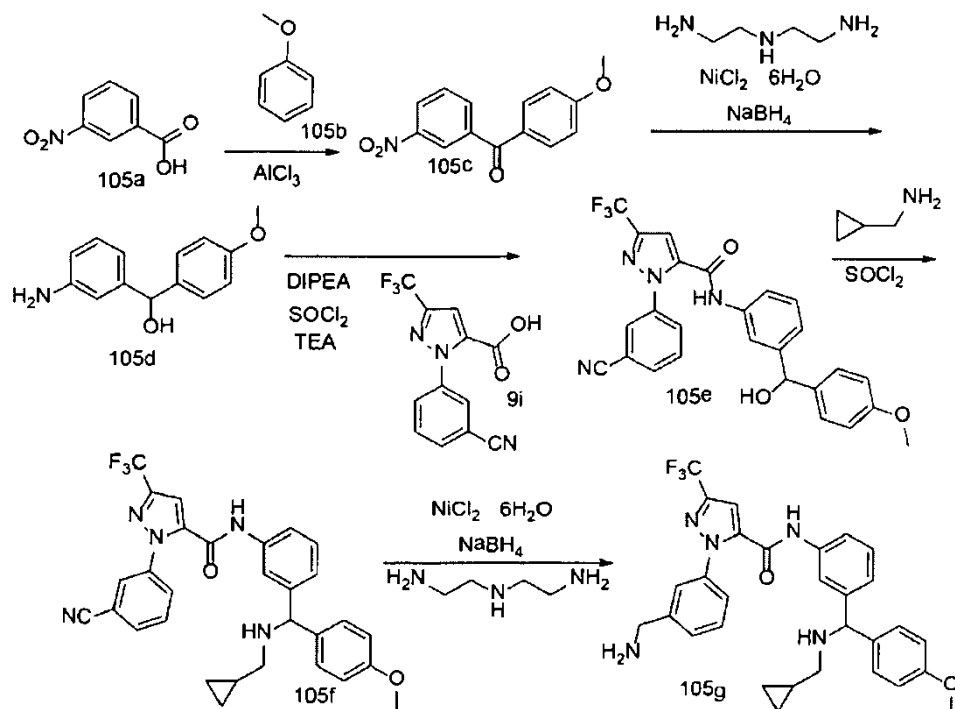
5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5 -carbossammide (**104d**) (1,453 g, 2,8 mmol) in MeOH (40 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butile dicarbonato (1,850 g, 8,39 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,360 g, 1,513 mmol) seguito da addizione di boroidruo di sodio (1,083 g, 28,1 mmol) lentamente per 5 minuti ed è stata
10 agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,400 mL, 12,83 mmol), agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (200 mL) e lavato con acqua(100 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (100 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (100 mL),
15 essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1) a dare terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**104e**) (709 mg, 41%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,22 (m, 9H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,96-0,79 (m, 1H), 0,48 - 0,27 (m, 2H), 0,09 - - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,80; MS (ES+) 624,4 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (104f)

25

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**104e**) (0,614 g, 0,984 mmol) in 1,4-diossano (60 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (10,0 mL, 40,0 mmol, 4 M in 1,4-diossano) è stata agitata a temperatura ambiente per 15,5 ore. La miscela di
5 reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**104f**) (363 mg, 70%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
10 *d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,36 - 2,18 (m, 3H), 0,97 - 0,79 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,10 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,72; MS (ES⁺) 525,3 (*M*+1); (ES⁻) 522,323 (*M*-1); IR (pellet KBr, cm⁻¹): 3429, 2925, 1616, 1559, 1243; Analisi calcolata per
15 C₂₇H₂₈F₃N₇O·0.25CHCl₃: C, 59,14; H, 5,15; N, 17,72; Trovato: C, 59,07; H, 5,24; N, 17,57.

Schema 105



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (105g) Fase 1:
Preparazione di (4-metossifenil)(3-nitrofenil)metanone (105c)

- 5 A una soluzione agitata di acido 3-nitro-benzoico (**105a**) (5,0 g, 29,92 mmol) in toluene (150 mL) a temperatura ambiente sono stati addizionati DMF (5 gocce) e SOCl₂ (10,67 g, 89,76 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 3 ore e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in DCM (100 mL), metossibenzene (**105b**) (8,2 mL, 76,1 mmol) è stato addizionato a temperatura ambiente e la miscela di reazione è stata
- 10 riscaldata a 50 °C. AlCl₃ (15,95 g, 119,672 mmol) è stato addizionato in porzioni alla miscela di reazione calda e agitato a 50 °C per 30 minuti. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante TLC (20% di EtOAc in *n*-Esano), sono stati osservati due punti in TLC. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata versata in ghiaccio tritato. Conc. HCl (6 mL) è stato addizionato alla miscela ed estratto con EtOAc (2 × 100 mL

Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (100 mL), essiccati su Na₂SO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice, eluendo con lo 0-40% di EtOAc in esano) a dare (4-metossifenil)-(3-nitro-fenil)metanone (**105c**) (3,6 g, 46%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 8,40 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

Fase 2: Preparazione di (3-amminofenil)(4-metossifenil)metanolo (**105d**)

A una soluzione agitata di (4-metossifenil)-(3-nitrofenil)metanone (**105c**) (3,5 g, 13,61 mmol) in metanolo (135 mL) è stato addizionato NiCl₂·6H₂O (0,646 g, 2,72 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e NaBH₄ è stato addizionato in porzioni a questa temperatura. La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e l'agitazione è stata continuata per 3 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante TLC (35% di EtOAc in *n*-Esano). La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (2,5 mL), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in (1:1) etilacetato/acqua (100 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a secchezza. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice, eluendo con EtOAc in esano dallo 0 al 30 %) a dare (3-amminofenil)-(4-metossifenil)metanolo (**105d**) (1,6 g, 51%) come uno sciroppo oleoso marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,59 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,52 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,41 (ddd, *J* = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**105e**)

A una soluzione di acido 2-(3-cianofenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico (9i) (2,24 g, 7,82 mmol) in toluene (50 mL) è stata addizionata DMF (5 gocce), SOCl₂ (1,36 mL, 18,77 mmol) a 0 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 3,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (50 mL) ed è stato addizionato (3-amminofenil)-(4-metossifenil)metanolo (**105d**) (1,5 g, 6,54 mmol) seguito da addizione goccia a goccia di trietilammina (8,8 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice, eluendo con etilacetato in esano al 10-50%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**105e**) (2,6 g, 81%) come uno sciroppo marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,61 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 5,84 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (105f).

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**105e**) (2,6 g, 5,28 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,2 g, 10,15 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (8 mL), agitata per 1 ora a temperatura ambiente e riscaldata a 50 °C per 17 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione disciolta in cloroformio (50 mL), lavata con acqua (25 mL), essiccata, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g,

eluendo allo 0-50% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-
(((ciclopropilmetil)ammino)(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**105f**) (1,7 g, 59%) come un semisolido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz,
DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,11 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J =
5 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H). 7,60 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,29 -
7,09 (m, 4H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,23 (d, J= 6,7 Hz, 2H), 0,94 - 0,79
(m, 1H), 0,38 - 0,25 (m, 2H), 0,05 - -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,97; 1R
(KBr) 2234 cm⁻¹; MS (ES+) 546,3 (M+1); (ES-) 545,4 (M-1); Analisi calcolata per
C₃₀H₂₆F₃N₅O₂·0,5CH₂Cl₂: C, 62,30; H, 4,63; N, 11,91; Trovato: C, 62,73; H, 4,74; N, 11,60.

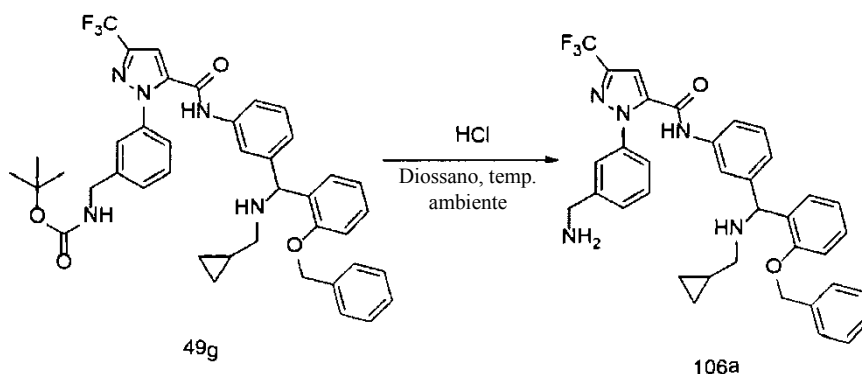
10 **Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-
(((ciclopropilmetil)ammino)(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (105g)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-
metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**105f**) (0,5 g, 0,916
15 mmol) in metanolo anidro (20 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II)
esaidrato (0,272 g, 1,146 mmol), boroidruo di sodio (0,173 g, 4,58 mmol) è stato addizionato
alla miscela di reazione in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è
stata agitata per 15 minuti a 0 °C e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,297 mL,
2,75 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo
20 ottenuto è stato disciolto in diclorometano (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato organico è stato
separato, essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato
mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di metanolo
in cloroformio) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-
metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**105g**) (0,35 g, 0,637
25 mmol, resa del 69,5%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H).

7,72 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,61 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,34 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,03 - 0,87 (m, 1H), 0,45 - 0,35 (m, 2H), 0,07 (dd, J = 5,5, 3,7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 550,4 (M+1); (ES-) 548,3 (M-1);

5 Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,1\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 59,29; H, 5,49; Cl, 6,42; N, 11,52; Trovato: C, 59,08; H, 5,43; Cl, 6,19; N, 11,17.

Schema 106

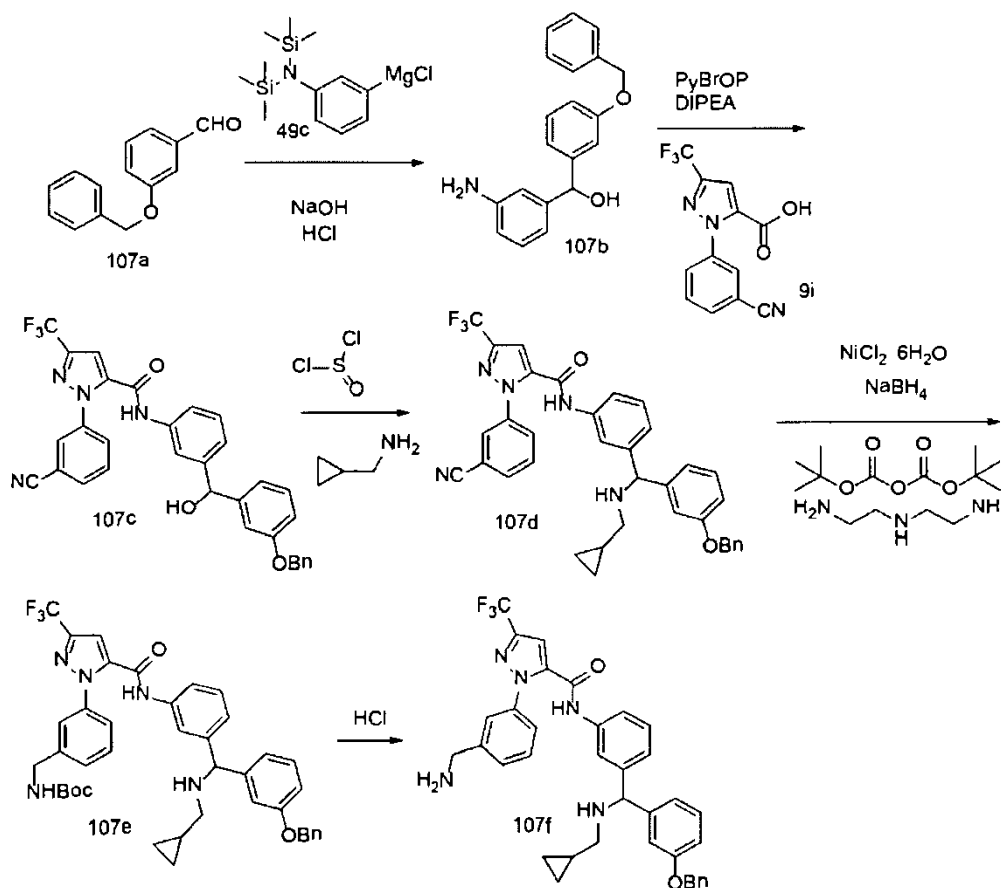


Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (106a)

A una soluzione di *terz-butile* 3-(5-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbamato (**49g**) (0,111 g, 0,153 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (4 N in diossano, 1,912 mL, 7,65 mmol) agitato per 14 ore a temperatura ambiente. Il solvente in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (prima colonna: gel di silice 25 g, eluendo con CMA80 in cloroformio, seconda colonna: gel di silice 25 g, poi 0-100% di metanolo in cloroformio dallo 0-100%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**106a**) (22 mg, resa del 23%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,47 - 7,28 (m, 9H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,31 (dd, J = 12,0, 6,7 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 11,9, 7,0 Hz, 1H), 0,87 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 0,45 - 0,23 (m, 2H), -0,01 (s, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , D₂O) δ 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 7,33 (tt, J = 5,1, 2,2 Hz, 5H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,37 - 2,15 (m, 2H), 0,85 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), -0,01 - -0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,71; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 626,4 (M+1), MS (ES⁻) 624,3 (M-1).

Schema 107



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-

(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbrossammide (107f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(3-(benzilossi)fenil)metanolo (107b)

A una soluzione agitata di 3-(benzilossi)benzaldeide (107a) (2,122 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (49c) (3,55 g, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire (3-amminofenil)(3-(benzilossi)fenil)metanolo (107b) (1,258 g, resa del 41%) come un olio giallo denso; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 - 7,29 (m, 5H), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,83 (ddd, *J* = 8,2, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,58 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,38 (ddd, *J* = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,46 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98 (s, 2H, D₂O scambiabile); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 328,2 (M+Cl), MS (ES⁻) 304,2 (M-1). Fase 2: Preparazione di N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbrossammide (107c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,215 g, 4,32 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(3-(benzilossi)fenil)metanolo (107b) (1,2 g, 3,93 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (3,42 mL, 19,65 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 2,198 g, 4,72 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (2x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50

mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**107c**) (1,637 g, 2,88 mmol, resa del 73,3%)
5 come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,16 (td, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 5H), 7,23 (dt, *J* = 15,5, 7,9 Hz, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 8,1, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,97; MS (ES-) 567,3 (M-1).

Fase 3: Preparazione di N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (107d)

A una soluzione di N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**107c**) (1,637 g, 2,88 mmol) in diclorometano
15 (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,63 mL, 8,64 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (0,749 mL, 8,64 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo
20 ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (4,99 mL, 57,6 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 × 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su
25 colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare N-(3-((3-

(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**107d**) (1,16 g, 1,866 mmol, resa del 64,8%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 7,55 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,09 7,06 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,01 - 0,84 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,05 (dd, J = 5,2, 3,8 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,95; MS (ES⁺) 622,4 (M+1); (ES⁻) 620,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (107e)

A una soluzione di N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**107d**) (1,0 g, 1,609 mmol) in MeOH (10 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (1,053 g, 4,83 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,421 g, 1,769 mmol). Boroidruido di sodio (0,497 g, 12,87 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,527 mL, 4,83 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta nuovamente con diclorometano (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a ottenere terz-butile 3-(5-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-

1-il)benzilcarbammato (**107e**) (0,304 g, 0,419 mmol, resa del 26,0%) come un solido bianco.

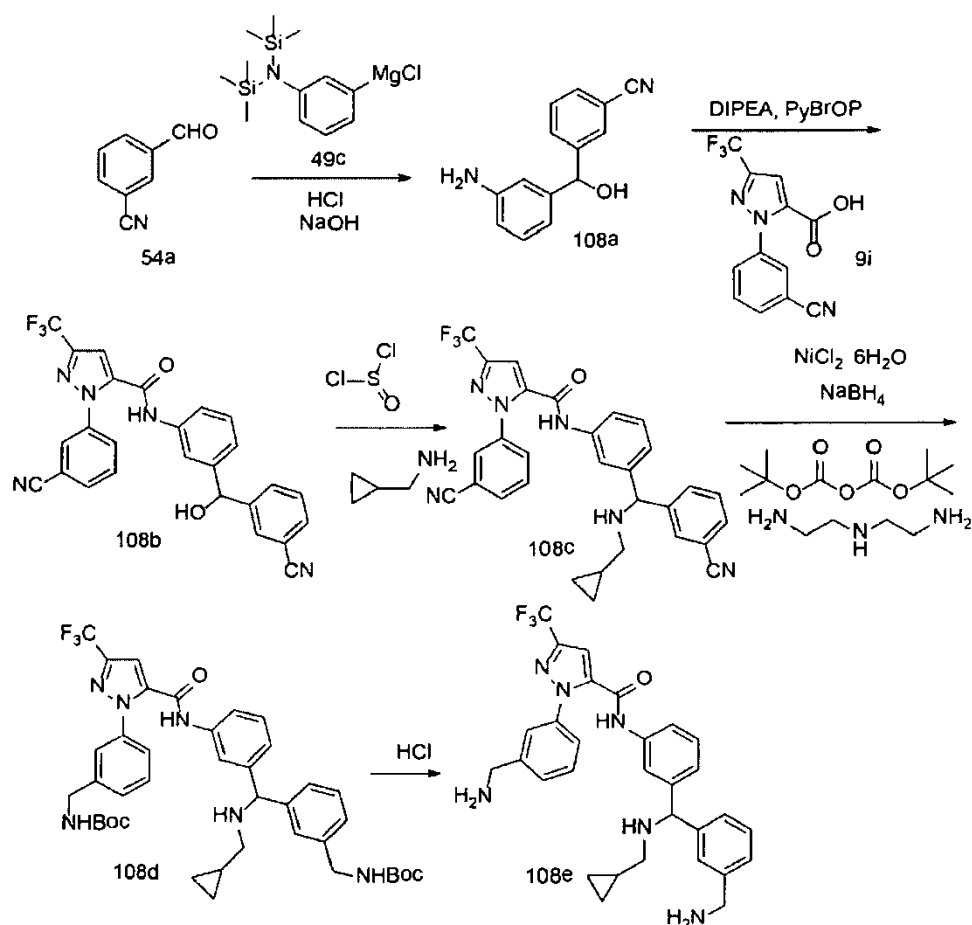
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (q, J = 7,1, 6,3 Hz, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 9H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,92 (dd, J = 13,2, 6,3 Hz, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (q, J = 5,8, 5,3 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,80; MS (ES+) 726,5 (M+1); (ES-) 724,5 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (107f)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**107e**) (0,125 g, 0,172 mmol) in metanolo (Volume: 7,5 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,359 mL, 4,31 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**107f**) (0,05 g, 0,080 mmol, resa del 46,4%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,50 (d, J = 59,1 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,46 - 7,21 (m, 9H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,09 - 0,93 (m, 1H), 0,44 (td, J = 5,3, 4,8, 2,8 Hz, 2H), 0,25 - 0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,78; MS (ES+) 626,4 (M+1); (ES-) 624,4 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,5\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61,91; H, 5,41; Cl, 7,61; N, 10,03: Trovato: C, 61,51; H, 5,51;

Cl, 7,89; N, 9,85.

Schema 108



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (108e)

Fase 1: Preparazione di 3-((3-amminofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (108a)

A una soluzione agitata di 3-formilbenzonitrile (**54a**) (1,311 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici

sono stati combinati, lavati con NH_4Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire 3-((3-amminofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**108a**) (0,652 g, resa del 29%) come un solido bianco;
5 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 2H), 6,40 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Hz, 1 H), 5,97 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 5,58 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H, D_2O scambiabile); MS (ES+): MS (ES+) 225,2 (M+1), 247,1 (M+Na), 223,1 (M-1). Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(idrossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

10 carbossammide (**108b**)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,897 g, 3,19 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato 3-((3-amminofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**108a**) (0,65 g, 2,90 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (2,52 mL, 14,5 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (1,62 g, 3,48 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura
15 ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (2×100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(idrossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**108b**) (1,057 g, 2,169 mmol, resa del 74,8%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 5H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H),
20 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H);

^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,96; MS (ES+) 510,2 (M+Na); (ES-) 486,2 (M-1); 973,3 (2M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

5 carbossammide (108c)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(idrossi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**108b**) (1,057 g, 2,169 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,48 mL, 6,51 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con
10 ciclopropilmetanamina (0,564 mL, 6,51 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (5 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanamina (3,76 mL, 43,4 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è
15 stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 × 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**108c**) (0,459 g, 0,849 mmol, resa del 39,2%) come un olio giallo; ^1H NMR
20 (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 5H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 1H), 0,44 - 0,39 (m, 2H), 0,08 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,96; MS (ES+) 541,304 (M+1); (ES-) 539,269 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(terz-butossicarbonilamminometil)fenil)-N-(3-((3-(terz-butossicarbonil amminometil)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-3-

25

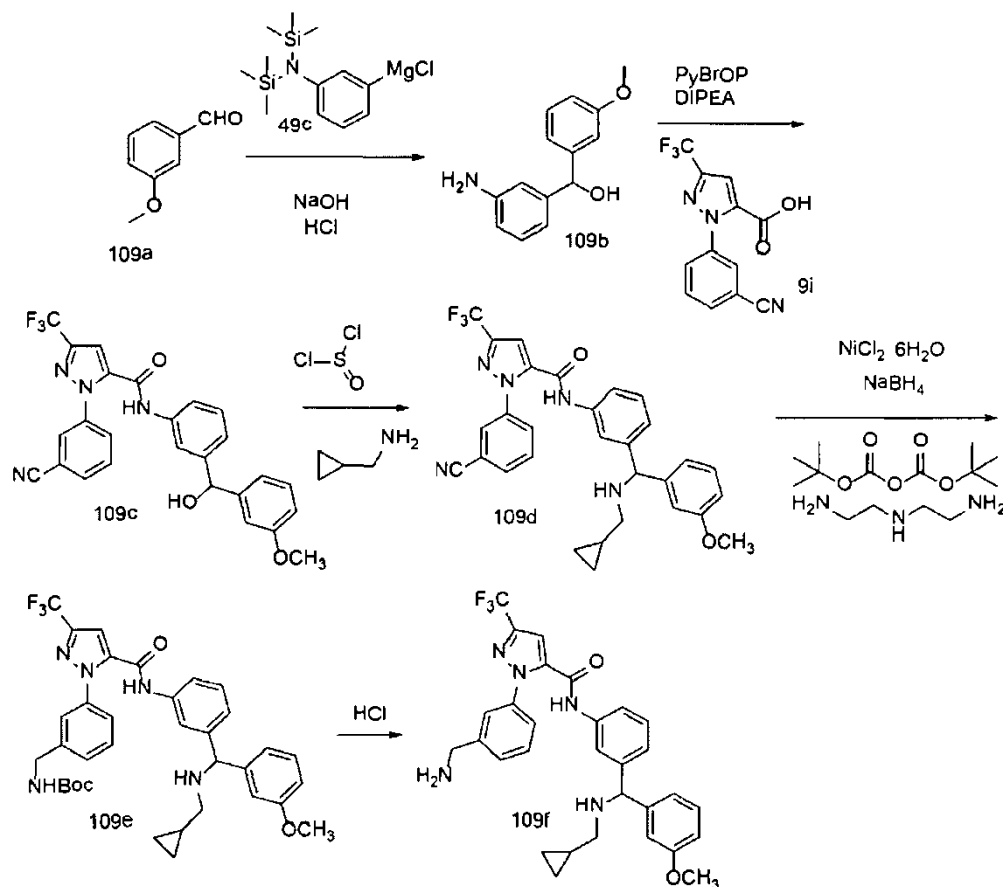
(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (108d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**108c**) (0,425 g, 0,786 mmol) in MeOH (10 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (0,867 g, 3,93 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,206 g, 0,865 mmol). Boroidruo di sodio (0,364 g, 9,44 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,429 mL, 3,93 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta nuovamente con diclorometano (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare 1-(3-(terz-butossicarbonilamminometil)fenil)-N-(3-((3-(terz-butossicarbonilamminometil)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**108d**) (0,143 g, 0,191 mmol, resa del 24,29%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,32 (m, 7H), 7,31 - 7,14 (m, 5H), 7,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 3H), 1,37 (d, J = 3,2 Hz, 18H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,11 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81; MS (ES+) 749,5 (M+1); (ES-) 747,5 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (108e)

A una soluzione di 1-(3-(terz-butossicarbonilamminometil)fenil)-N-(3-((3-(terz-butossicarbonilamminometil)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**108d**) (0,148 g, 0,198 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (0,824 mL, 9,88 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**108e**) (0,05 g, 0,091 mmol, resa del 46,1%) come un solido giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 - 7,11 (m, 12H), 4,79 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,05 - 0,83 (m, 1H), 0,51 - 0,30 (m, 2H), 0,05 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,51; MS (ES+) 549,4 (M+1); (ES-) 547,4 (M-1); Analisi calcolata per C₃₀H₃₁F₃N₆O₂·0,5H₂O: C, 64,62; H, 5,78; N, 15,07; Trovato: C, 64,34; H, 5,73; N, 14,72.

Schema 109



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (109f) Fase 1:

Preparazione di (3-amminofenil)(3-metossifenil)metanolo (109b)

- 5 A una soluzione agitata di 3-metossibenzaldeide (**109a**) (1,361 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL, 25,00 mmol), agitata per 6 ore. La miscela di
- 10 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-20% di etilacetato

in esano) a fornire (3-amminofenil)(3-metossifenil)metanolo (**109b**) (1,327 g, resa del 58%)
come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 - 6,85 (m,
3H), 6,75 (ddd, $J = 8,2, 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 6,60 - 6,46 (m, 2H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Hz, 1
H), 5,68 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 5,46 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H, D_2O
5 scambiabile), 3,71 (s, 3H); MS (ES^+): MS (ES^+) 230,2 (M+1), 252,1 (M+Na), 228,12 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (109c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico
(9i) (1,754 g, 6,24 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(3-
10 metossifenil)metanolo (**109b**) (1,3 g, 5,67 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,94
mL, 28,4 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,17 g, 6,80
mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per
37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con
etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50
15 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato
purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di
etilacetato in esani) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(
trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (109c) (2,27 g, 4,61 mmol, resa dell'81%) come
un semisolido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,63 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,00
20 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,60
(m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,31 - 7,10 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,7$ Hz,
1H), 6,77 (ddd, $J = 8,2, 2,7, 1,0$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,71
(s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,96; MS (ES^-) 491,2 (M-1).

**Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-
25 metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (109d)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**109c**) (2,27 g, 4,61 mmol) in diclorometano (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1 mL, 13,83 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanamina (1,199 mL, 13,83 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanamina (8,00 mL, 92 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**109d**) (1,3 g, 2,383 mmol, resa del 51,7%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,67 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,2, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 0,99 - 0,85 (m, 1H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,09 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,95; IR (KBr) 2234 cm⁻¹; MS (ES⁺) 546,3 (M+1); (ES⁻) 544,4 (M-1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (109e**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**109d**) (1,2 g, 2,200

mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (1,44 g, 6,6 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,575 g, 2,420 mmol). Boroidruido di sodio (0,679 g, 17,60 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,720 mL, 6,60 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta nuovamente con diclorometano (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**109e**) (0,375 g, 0,577 mmol, resa del 26,2%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,3, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,29 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,00 - 0,78 (m, 1H), 0,45 - 0,29 (m, 2H), 0,12 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,79; MS (ES+) 650,4 (M+1); (ES-) 648,3 (M-1).

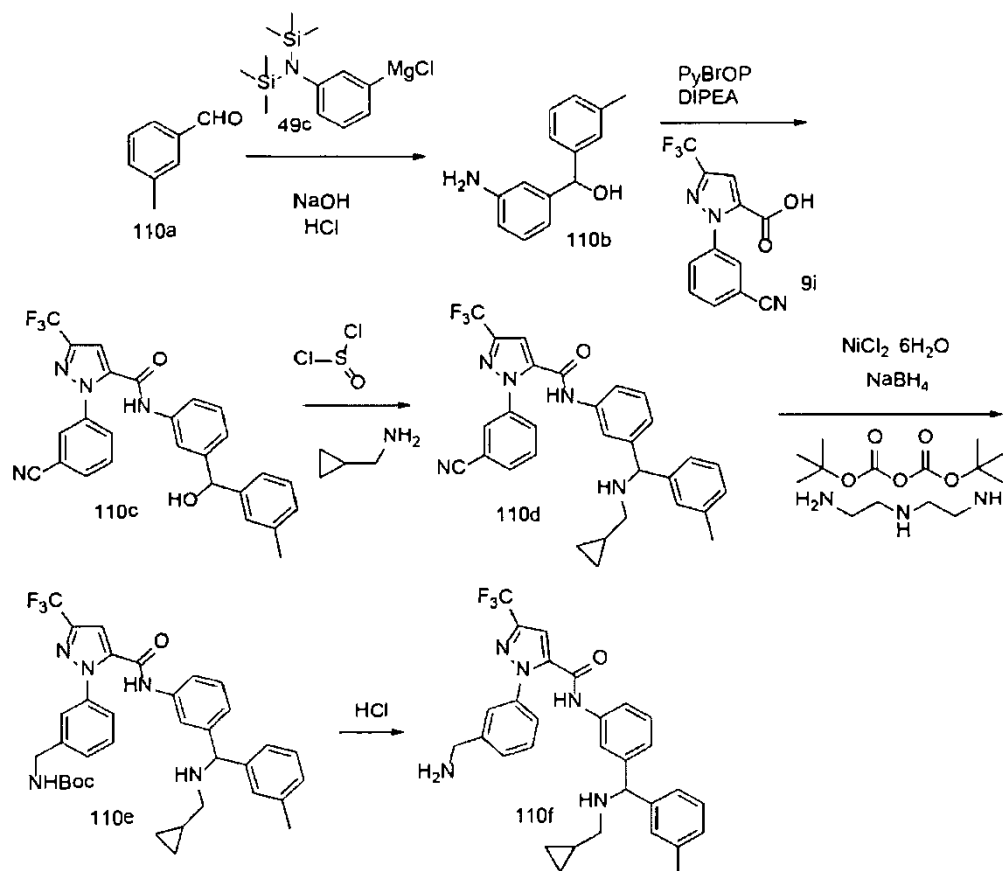
Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (109f)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**109e**) (0,364 g, 0,560 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato

(1,167 mL, 14,01 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)fenil)-3-

- 5 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**109f**) (0,160 g, 0,291 mmol, resa del 52,0%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,65 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,31 (dd, J = 6,7, 2,5 Hz, 2H), 1,05 - 0,79 (m, 1H), 0,51 - 0,26 (m, 2H), 0,16 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282
10 MHz, DMSO- d_6) δ -60,59; MS (ES+) 550,4 (M+1); (ES-) 548,3 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 59,21; H, 5,55; Cl, 5,83; N, 11,51; Trovato: C, 59,44; H, 5,64; Cl, 5,64; N, 11,15.

Schema 110



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (110f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(m-tolil)metanolo (110b)

5 A una soluzione agitata di 3-metilbenzaldeide (110a) (1,179 mL, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (49c) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL, 25 mmol), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli
10 strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esano dallo 0-

100%) a fornire (3-amminofenil)(m-tolil)metanolo (**110b**) (1,393 g, resa del 65%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (dt, J = 6,4, 1,9 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,37 (ddd, J = 7,9, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,45 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H, D₂O scambiabile), 2,26 (s, 3H); MS (ES⁺) 214,2 (M+1), 236,2 (M+Na), MS (ES⁻) 212,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (110c**)**

In una beuta a collo singolo da 100 mL acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9 (36,0 mL, 465 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (5,40 mL, 31,0 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**110c**) (2,308 g, resa del 78%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,16 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,62 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 3,8 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,62 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,95; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 499,2 (M+Na), 975,4 (2M+Na), MS (ES⁻) 475,3 (M-1); IR (KBr, cm⁻¹): 2235 cm⁻¹ (allungamento -CN).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (110d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**110c**) (2,31 g, 4,85 mmol) in diclorometano (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,06 mL, 14,55 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (1,262 mL, 14,55 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (8,41 mL, 97 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**110d**) (1,784 g, 3,37 mmol, resa del 69,5%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (dt, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,12 (m, 5H), 6,99 (dd, *J* = 6,3, 2,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,03 - 0,84 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,09 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,94; IR (KBr) 2234 cm⁻¹; MS (ES⁺) 530,3 (M+1); (ES⁻) 528,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (110e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**110d**) (1,2 g, 2,266 mmol) in

MeOH (20 mL) raffreddato con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (1,5 g, 6,87 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,599 g, 2,52 mmol). Boroidruido di sodio (0,708 g, 18,33 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,750 mL, 6,87 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata e nuovamente estratta con diclorometano (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo in esano) a dare terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**110e**) (1,0 g, 1,578 mmol, resa del 68,9%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 4H), 6,99 (dt, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, J = 1,9 Hz, 9H), 0,99 - 0,82 (m, 1H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - -60,80; MS (ES+) 634,4 (M+1); (ES-) 632,4 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (110f**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**110e**) (0,92 g, 1,452 mmol) in metanolo (50 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (3,02 mL, 36,3 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a

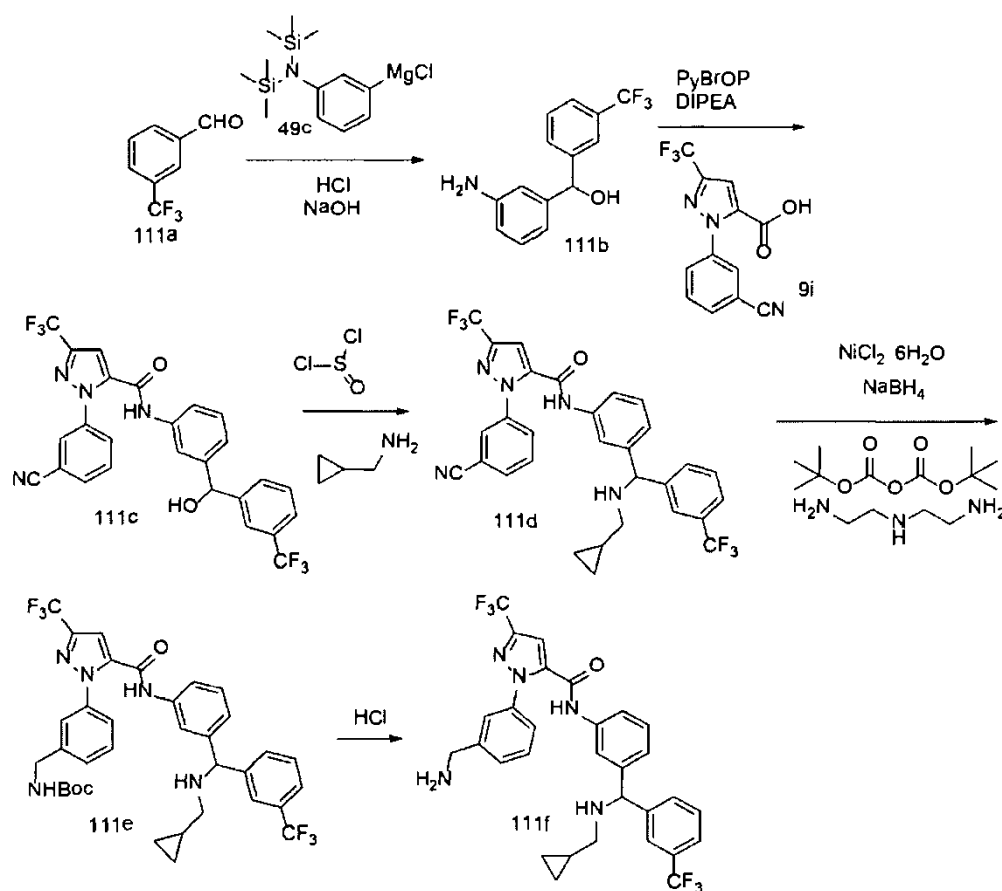
essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**110f**) (0,67 g, 1,256 mmol, resa dell'86%) come un solido bianco;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,51 (t, *J* = 55,0 Hz, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (dt, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,28 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,20 - 1,04 (m, 1H), 0,65 - 0,41 (m, 2H), 0,38 - 0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,60; MS (ES+) 534,4 (M+1); (ES-) 532,3 (M-1);

Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₃N₅O·2HCl·1,75H₂O: C, 56,47; H, 5,61; Cl, 11,11; N, 10,98;

Trovato: C, 56,59; H, 5,45; Cl, 10,93; N, 10,92.

Schema 111



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (111f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metanolo (111b)

A una soluzione agitata di 3-(trifluorometil)benzaldeide (**111a**) (1,741 g, 10 mmol) in
5 tetraidrofurano (5 mL) è stata addizionata soluzione di 3-
[bis(trimetilsilil)ammino]fenilmagnesio cloruro (49c) (12 mL) a 0 °C. La reazione è stata agitata
per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore.
La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 30
mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (30 mL), essiccati
10 su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato
mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esano
dallo 0-100%) a fornire 3-(trifluorometil)benzaldeide (**111b**) (1,121 g, resa del 42%) come un
solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 - 7,48 (m, 4H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H),
6,64 - 6,49 (m, 2H), 6,40 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, D₂O
15 scambiabile), 5,62 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H, D₂O scambiabile); ¹⁹F NMR (282 MHz,
DMSO-*d*₆) δ -60,92; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 268,2 (M+1), 290,1 (M+Na), MS (ES⁻) 266,15 (M-
1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (111c)

20 In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-
(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,075 g, 3,82 mmol), (3-amminofenil)(3-
(trifluorometil)fenil)metanolo (**111b**) (1,022 g, 3,82 mmol), bromo-tris-pirrolidino
fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 2,139 g, 4,59 mmol) sono state addizionate N,N-
dimetilformammide (22 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (3,33 mL, 19,12 mmol) in
25 successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione

risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato
5 quindi purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**111c**) (1,293 g, 2,438 mmol, resa del 63,8%) come un solido giallo; MS (ES+) 553,2 (M+Na); (ES-) 529,2 (M-1) che è stato utilizzato come tale per la fase successiva.

10 **Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**111d**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**111c**) (1,238 g, 2,334 mmol) in diclorometano (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,551 mL, 7 mmol) e agitato a temperatura
15 ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (1,4 mL, 16,34 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (4,0 mL, 46,7 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e
20 concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**111d**) (1,047
25 g, resa del 77%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,65 (s, 1H, D_2O

scambiabile), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 5H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,35 - 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 2,30 (dd, $J = 13,8, 7,0$ Hz, 2H), 1,00 - 0,84 (m, 1H), 0,45 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, $J = 5,4, 3,8$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,85, -60,96.; MS (ES+) 584,3 (M+1), MS (ES-) 582,2 (M-1).

5 Fase 4: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**111e**)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**111d**) (0,996 g, 1,707 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-*terz*-butildicarbonato (1,5 g, 6,87 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,599 g, 2,52 mmol). Boroidruro di sodio (0,708 g, 18,33 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,750 mL, 6,87 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta nuovamente con diclorometano (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare *terz*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**111e**) (0,26 g, resa del 16,50%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,71 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 5,3, 3,7$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 7,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,03 - 4,81 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,60 (dd, $J = 13,6, 3,4$ Hz,

10

15

20

25

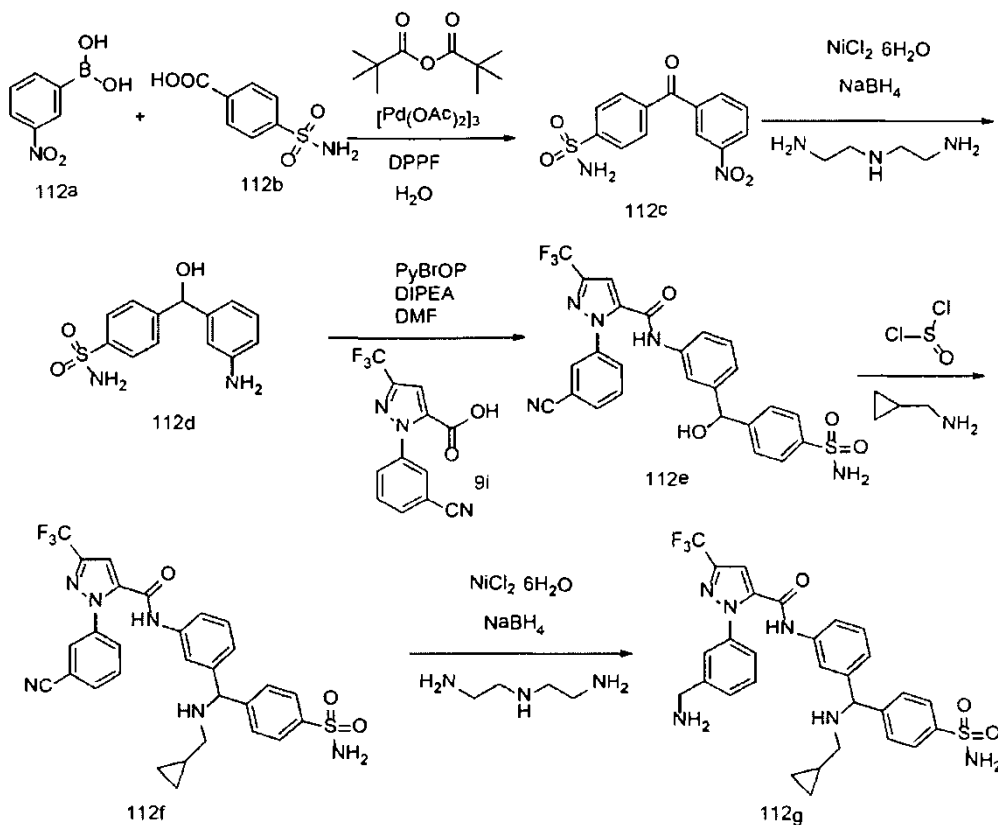
1H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,99 - 0,83 (m, 1H), 0,45 - 0,32 (m, 2H), 0,09 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,85; MS (ES+) 688,4 (M+1); (ES-) 686,4 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

5 pirazolo-5-carbossammide (111f)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**111e**) (0,25 g, 0,364 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (0,757 mL, 9,09 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**111f**) (0,132 g, 0,225 mmol, resa del 61,8%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 10,40 (s, 2H), 8,78 - 8,39 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 7H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,16 (dd, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,690,45 (m, 2H), 0,41 - -0,21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,60, -60,76; MS (ES+) 588,3 (M+1); (ES-) 586,3 (M-1); Analisi calcolata per C₃₀H₂₇F₆N₅O₂·1,75H₂O: C, 52,07; H, 4,73; Cl, 10,25; N, 10,12; Trovato: C, 51,94; H, 4,60; Cl, 10,63; N, 10,05.

Schema 112



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (112g) Fase 1:
Preparazione di 4-(3-nitrobenzoi)benzensolfonammide (112c)

- 5 Una miscela di acido 4-solfamoilbenzoico (112b) (1 g, 4,97 mmol), acido 3-nitrofenilboronico (**112a**) (0,996 g, 5,96 mmol), diacetossipalladio (0,335 g, 0,497 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene (DPPF) (0,551 g, 0,994 mmol), anidride pivalica (1,513 ml, 7,46 mmol) è stata degassato e spurgata con azoto, trattata con THF (20 mL) e acqua (0,224 mL, 12,43 mmol) in un flusso positivo di azoto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C e
- 10 agitata per 16 ore a quella temperatura in un flusso positivo di azoto. L'analisi TLC (etilacetato/esani, v/v/3/7) mostra una buona conversione. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. L'eccesso di THF è stato pompato via a pressione ridotta, il residuo ottenuto è stato diluito con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL). Il prodotto è stato estratto

con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire 4-(3-nitrobenzoyl)benzenesolfonammide (**112c**) (311 mg, resa del 20%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 8,46 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 4H), 7,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 2H, D_2O scambiabile); MS (ES^+): MS (ES^+) 329,1 (M+1), MS (ES^-) 305,1 (M-1), 611,0 (2M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 50,98; H, 3,29; N, 9,15; S, 10,47; Trovato: C 50,93, H 3,36, N 9,12, S 10,27.

Fase 2: Preparazione di 4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)benzensolfonammide (112d**)**

A una soluzione agitata di 4-(3-nitrobenzoyl)benzensolfonammide (**112c**) (0,256 g, 0,836 mmol) in metanolo anidro (20 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,248 g, 1,045 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,253 g, 6,69 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 45 minuti a 0 °C, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 2/2, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,903 mL, 8,36 mmol) è stata addizionata. La miscela è stata agitata per 30 minuti e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire 4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)benzensolfonammide (**112d**) (136 mg, resa del 58%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 6,92 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,58 - 6,47 (m, 2H), 6,39 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J =$

3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,58 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H, D₂O scambiabile); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 301,2 (M+Na), 579,2 (2M+Na), MS (ES⁻) 277,2 (M-1) 555,2 (2M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (112e)

5 In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,130 g, 0,462 mmol), 4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)benzensolfonammide (**112d**) (0,129 g, 0,462 mmol), bromo-trispirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 0,259 g, 0,555 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (3 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA) (0,403 mL, 10 2,312 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato 15 purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**112e**) (169 mg, resa del 67%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,06 - 7,85 (m, 2H), 7,74 (ddd, $J = 10,1, 7,2, 2,8$ Hz, 4H), 7,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 20 7,35 - 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,76 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 10,66 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,04 - 7,87 (m, 2H), 7,79 - 7,69 (m, 4H), 7,64 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 5,76 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,95; MS (ES⁺) 564,18 (M+1), MS (ES⁻) 540,2 (M-1).

25 **Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-**

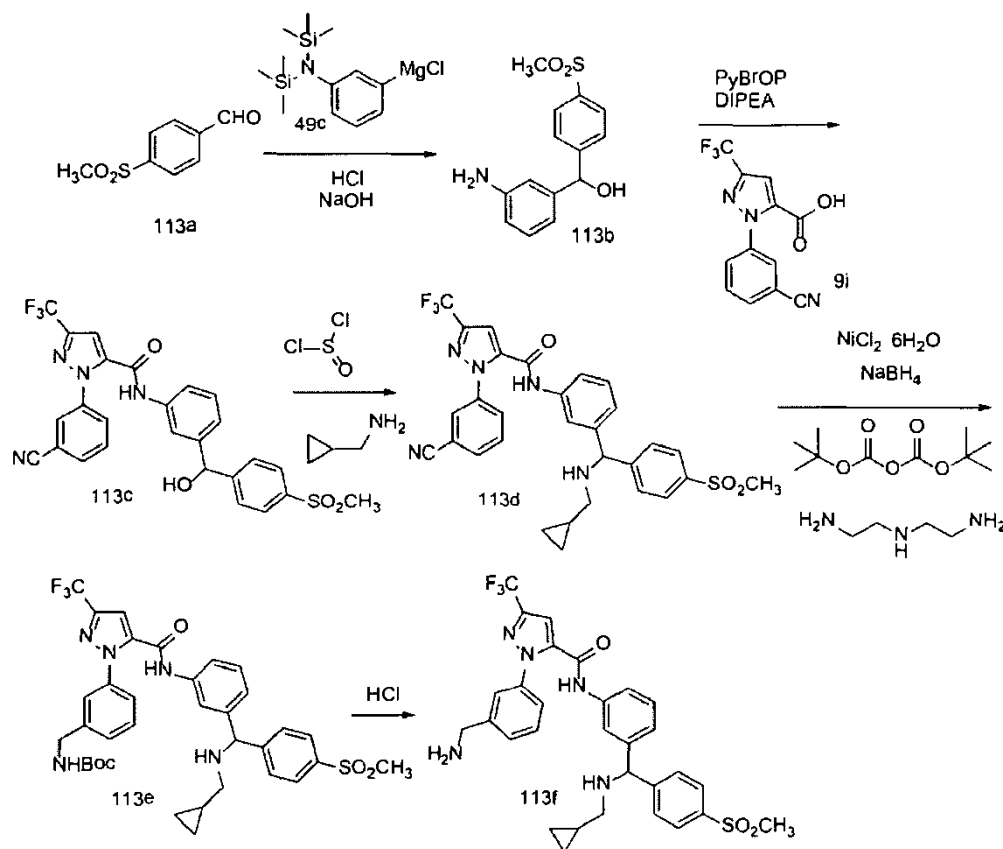
solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (112f)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**112e**) (0,164 g, 0,303 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,066 mL, 0,909 mmol) e agitato a
5 temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (0,182 mL, 2,120 mmol) agitata per 1 ora a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanammina (0,519 mL, 6,06 mmol), acetonitrile (10 mL) e riscaldato a 80 °C per 16 ore. L'analisi TLC (CHCl₃/MeOH, 9/1, v/v) mostra che la reazione era completa, la miscela
10 di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**112f**) (0,072 g, resa del 40%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,16 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 4H),
15 7,66 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,34 - 7,15 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 2,28 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 0,92 (s, 1H), 0,46 - 0,33 (m, 2H), 0,05 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 8,15 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 2,28
20 (dd, *J* = 6,6, 2,5 Hz, 2H), 0,92 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 0,48 - 0,32 (m, 2H), 0,05 (tt, *J* = 5,9, 3,3 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,94; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 593,24 (M+1), MS (ES⁻) 595,29 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (112g)
25

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**112f**) (0,065 g, 0,109 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,032 g, 0,137 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,033 g, 0,875 mmol) in piccole porzioni in 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C, a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,118 mL, 1,093 mmol). La miscela è stata agitata per 30 minuti e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-solfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**112g**) (28 mg, resa del 43%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,67 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,27 7,16 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,37 - 2,19 (m, 2H), 1,24 (s, 1 H), 0,93 (dd, *J* = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 0,52 - 0,27 (m, 2H), 0,10 - 0,01 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 7,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 5H), 7,33 - 7,15 (m, 3H), 4,88 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,24 (dd, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 2H), 0,88 (ddt, *J* = 10,8, 7,2, 4,3 Hz, 1H), 0,47 - 0,25 (m, 2H), 0,05 - - 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,52; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 599,3 (M+1), (ES⁻) 597,3 (M-1), 633,3 (M+Na); Analisi calcolata per: C₂₉H₂₉F₃N₆O₃S·H₂O·0.15CHCl₃: C, 55,17; H, 4,95; N, 13,24; Trovato: C, 55,35; H, 4,66; N, 12,95.

Schema 113



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (113f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(4-(metilsolfonil)fenil)metanolo (113b)

5 A una soluzione di 4-(metilsolfonil)benzaldehyde (3,68 g, 20 mmol) in tetraidrofurano (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (24,0 mL, 24,0 mmol) agitato a 0 °C per 1 ora e temperatura ambiente per 12 ore. La miscela di reazione è stata trattata con HCl 1 N (acquoso 50 mL), agitato a temperatura ambiente per 1 ora, neutralizzato con NaOH (2 N, acquoso) a pH = -8 ed estratto con etilacetato

10 (2 x 80 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 80 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a

19:1)] a dare (3-amminofenil)(4-(metilsolfonil)fenil)metanolo (**113b**) (3,858 g, 70%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 2H), 6,40 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,17 (s, 3H); MS (ES+) 300,1 (M+23).

5 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (113c)**

A una soluzione di (3-amminofenil)(4-(metilsolfonil)fenil)metanolo (**113b**) (2,5 g, 9,01 mmol) in DMF (48 mL) è stato addizionato acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,53 g, 9,01 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (13,00 mL, 74,6 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 4,29 g, 9,01 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (2 x 80 mL), soluzione salina (80 mL), essiccata su MgSO_4 e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 80 g, eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**113c**) (4,15 g, 85%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,66 (s, 1H), 8,17 - 8,15 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 3H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,52 (m, 4H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,17 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,95; MS (ES+) 563,2 (M+23).

20 **Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (113d)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**113c**) (1,984 g, 3,67 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,780 mL, 10,53 mmol) e agitato a

temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (4,50 mL, 32,3 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stata quindi trattata con ciclopropilmetanamina (5,38 g, 73,4 mmol), concentrata per rimuovere la maggior parte del diclorometano. Alla reazione è stato addizionato acetonitrile (36 mL) riscaldato a 70 °C per 14,5 ore e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (150 mL), lavato con acqua (75 mL), essiccato su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**113d**) (329 mg, 15%) come una gomma marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,96 - 7,50 (m, 9H), 7,32-7,18 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,50-0,25 (m, 2H), 0,11 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,96; MS (ES+) 594,3 (M+1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)carbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbamato (113e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**113d**) (314 mg, 0,529 mmol) in MeOH (9 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (350 mg, 1,587 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (68,0 mg, 0,286 mmol) seguito da boroidruo di sodio (204 mg, 5,29 mmol) lentamente per 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,260 mL, 2,380 mmol) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (120 mL), lavato con

acqua (75 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (75 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (75 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su

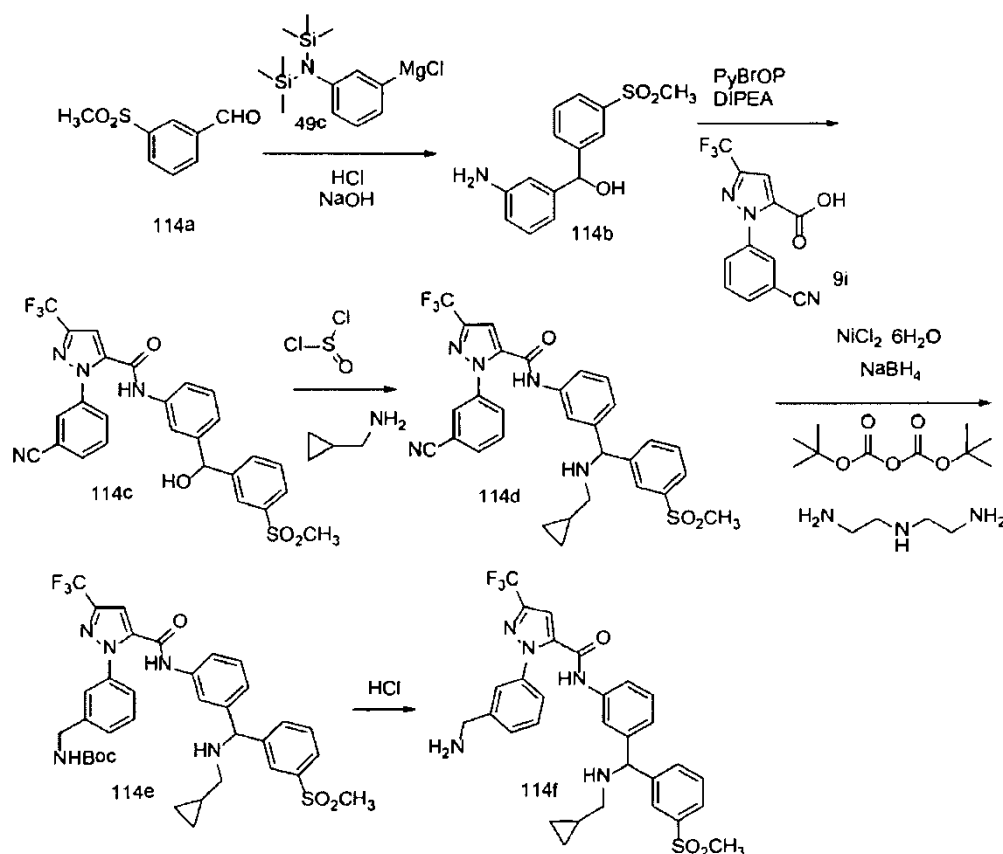
5 butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**113e**) (215 mg, 58%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,19 (m, 8H), 4,95 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,48 - 0,27 (m, 2H), 0,13 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F
10 NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 60,78; MS (ES+) 698,4 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (113f**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato
15 (**113e**) (0,188 g, 0,269 mmol) in 1,4-diossano (20 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (2,8 mL, 11,21 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 13 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna
20 flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**113f**) (107 mg, 66%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,93 - 7,12 (m, 13H), 4,95 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 1,01 - 0,82 (m, 1H), 0,47 - 0,31 (m, 2H), 0,13 - 0,02 (m, 2H);
25 ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,53; MS (ES+): 598,3 (M+1); IR (pellet KBr, cm⁻¹): 3365,

3006, 2926, 1683, 1553, 1243, 1148; Analisi calcolata per $C_{30}H_{30}F_3N_5O_3S \cdot 1,0 H_2O$: C, 58,53; H, 5,24; N, 11,38; Trovato: C, 58,85; H, 5,21; N, 11,29.

Schema 114



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-

5 (metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (114f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(3-(metilsolfonil)fenil)metanolo (114b)

A una soluzione agitata di 3-(metilsolfonil)benzaldehyde (**114a**) (1 g, 5,43 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (6,51 mL, 6,51 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura
10 e spenta addizionando HCl 2 N (13,57 mL, 13,57 mmol), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH_4Cl (50 mL) saturo, essiccati su $MgSO_4$ anidro,

filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esano dallo 0-100%) a fornire (3-amminofenil)(3-(metilsolfonil)fenil)metanolo (**114b**) (1,004 g, 67%) come una gomma bianca; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (dt, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (dt, $J = 7,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,53 (dt, $J = 7,5$, 1,3 Hz, 1H), 6,40 (ddd, $J = 8,0$, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,20 (s, 3H); MS (ES+): 278,1 (M + H).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (114c)

In una beuta a collo singolo da 100 mL acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,963 g, 3,43 mmol), (3-amminofenil)(3-(metilsolfonil)fenil)metanolo (**114b**) (0,95 g, 3,43 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (1,629 g, 3,43 mmol) sono stati trattati con NN-dimetilformammide (36,0 mL, 465 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA, 4,80 mL, 27,6 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (120 mL), lavata con acqua (2 x 60 mL) e soluzione salina (60 mL) ed essiccata su MgSO_4 seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**114c**) (1,228 g, 66%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8$, 1,3 Hz, 1H), 7,94 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2$, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 4H), 7,63 -

7,55 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,98; MS (ES-): 539,2 (M - 1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (114d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**114c**) (1,18 g, 2,19 mmol) in diclorometano (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,06 mL, 14,55 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta trietilammina (2,70 mL, 19,34 mmol), agitata per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (22 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (3,21 g, 43,8 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 19 ore, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (120 mL), lavato con acqua (60 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-50% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**114d**) (208 mg, 16%) come un solido giallo, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,66 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,80 - 7,51 (m, 7H), 7,33 - 7,18 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,02 - 0,79 (m, 1H), 0,55 - 0,29 (m, 2H), 0,17 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,94; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(metilsolfonil)fenil)-metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (114e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**114d**) (195 mg, 0,328 mmol) in MeOH (6 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (217 mg, 0,985 mmol) e cloruro di nichel (II) (42,0 mg, 0,177 mmol).

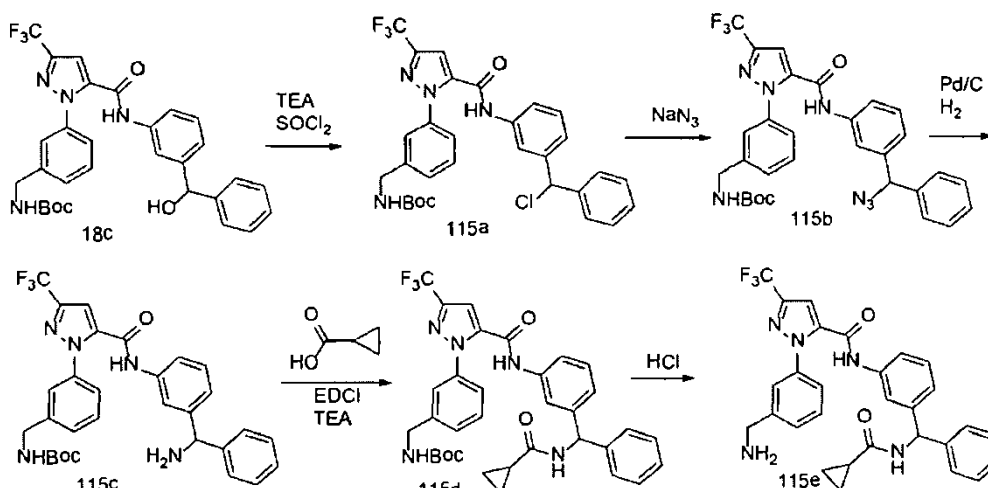
5 Boroidruo di sodio (127 mg, 3,28 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (.160 mL, 1,462 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in etilacetato (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta nuovamente
10 con etilacetato (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a dare terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**114e**) (135 mg, 59%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,68 b(s, 1H), 7,61 - 7,19 (m, 10H), 4,96 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,99-0,80 (m, 1H), 0,46 - 0,31 (m, 2H), 0,10-0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,78; MS (ES⁺): 698,4 (M+1).

20 **Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (114f)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(metilsolfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato
25 (**114e**) (120 mg, 0,172 mmol) in 1,4-diossano (15 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno

10

Schema 115



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

15

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-(idrossi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-

diclorometano (5 mL) a 0 °C è stata addizionata trietilammina (0,131 mL, 0,939 mmol), cloruro di tionile (0,026 mL, 0,352 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione per fornire **terz-butile 3-(5-(3-(cloro(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (115a)**

5 (137 mg, 100%) che è stato utilizzato come tale per la fase successiva.

Fase 2: Preparazione di **terz-butile 3-(5-((3-(azido(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (115b)**

A una soluzione agitata di **terz-butile 3-(5-(3-(cloro(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (115a)** (137 mg, 0,235 mmol) in acetonitrile
10 (10 mL) è stato addizionato azoturo di sodio (61,1 mg, 0,94 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 16 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, diluita con etilacetato (25 mL) e lavata con acqua (2 x 10 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (20 mL), soluzione salina (10 mL), essiccati e concentrati nel vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante
15 cromatografia flash su colonna (gel di silice, 4 g eluendo con etilacetato in esani allo 0-100%) a ottenere **terz-butile 3-(5-(3-(azido(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (115b)** (75 mg, 0,127 mmol, resa del 53,9%) come un solido incolore; MS (ES+) 614,3 (M+Na), 590,3 (ES-) (M-1).

Fase 3: Preparazione di **terz-butile 3-(5-((3-(ammino(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (115c)**

A una sospensione di Pd/C (10%, 12,59 mg) in metanolo (20 mL) è stato addizionato **terz-butile 3-(5-(3-(azido(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (115b)** (70 mg, 0,118 mmol) e idrogenato a 60 psi per 2 ore. La miscela di
25 reazione è stata filtrata attraverso celite e concentrata sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 4 g eluendo con CMA 80 in

cloroformio dallo 0 al 100%) a fornire *terz*-butile 3-(5-(3-(ammino(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**115c**) (24 mg, resa del 35,9%) come una schiuma incolore; MS (ES+) 566,3 (M+1); (ES-) 564,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-((3-(ciclopropanecarbossamido(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (115d)

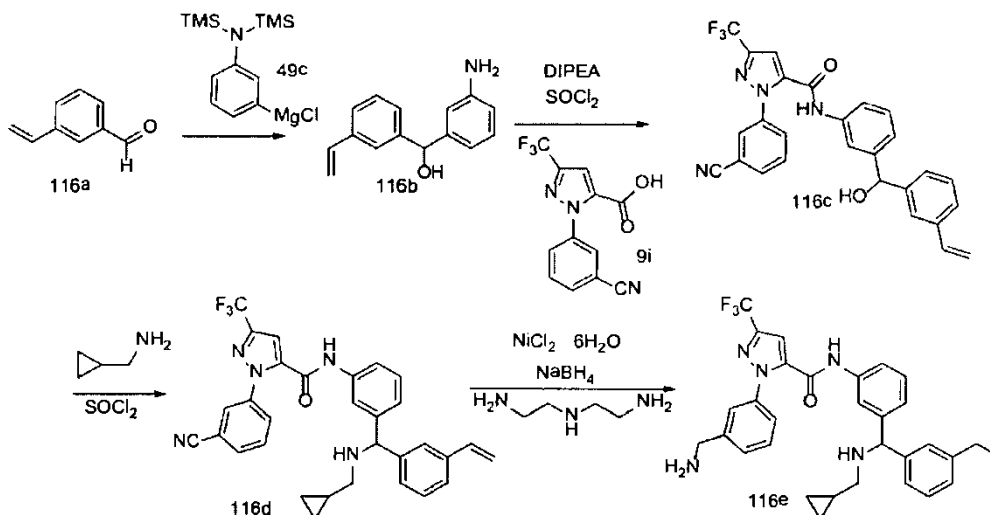
A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(ammino(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**115c**) (24 mg, 0,042 mmol) in diclorometano (5 mL) è stato addizionato acido ciclopropanecarbossilico (5,07 µL, 0,064 mmol), trietilammina (0,024 mL, 0,170 mmol) ed EDCI (16,27 mg, 0,085 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (20 mL) ed estratta con diclorometano (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (20 mL), soluzione salina (20 mL), essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a ottenere *terz*-butile 3-(5-(3-(ciclopropanecarbossammido(fenil)metil)fenilcarbamoile)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**115d**) (23 mg, 0,036 mmol, resa dell'86%); MS (ES+) 656,4 (M+Na); (ES-) 632,3 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(ciclopropanecarbossamido(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (115e)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(ciclopropanecarbossammido(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**115d**) (21 mg, 0,033 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (0,033 mL, 0,133 mmol), agitato a temperatura ambiente per

una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 4 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(ciclopropancarbossammido(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**115e**) (0,016 g, 0,030 mmol, resa del 90%) come un solido bianco; ¹HNMR (300 MHz, DMSO) δ 10,78 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 3H), 7,52 (q, J = 2,1 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 0,68 (s, 2H), 0,66 (s, 2H); MS (ES+) 534,4 (M+1); (ES-) 532,3 (M-1).

Schema 116



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-etilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (116e**) Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(3-vinilfenil)metanolo (**116b**)**

A una soluzione agitata di 3-vinilbenzaldehyde (**116a**) (1,32 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimethylsilyl)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici

sono stati combinati, lavati con NH_4Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)-(3-vinilfenil)metanolo (**116b**) (1,2 g, resa del 53,33%) come un olio bruno-rossastro, che è stato usato come tale per la fase successiva.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (116c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,947 g, 6,924 mmol) in toluene (50 mL) e DMF 15 gocce è stato addizionato SOCl_2 (0,928 mL, 12,78 mmol) a 0 °C. La reazione è stata tenuta a riflusso per 3,5 ore e concentrata per rimuovere il solvente volatile. Il residuo ottenuto è stato disciolto in DCM (50 mL) e sono stati addizionati (3-ammino-fenil)-(3-vinil-fenil)-metanolo (**116b**) (1,2 g, 5,326 mmol), trietilammina (7,2 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, eluendo con il 10 %-70% di etilacetato in esano) a dare il prodotto acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi(3-vinil-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**116c**) (2,1 g, 80,76 %) come un liquido appiccicoso marrone rossastro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 17,7, 10,9$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 17,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 11,0, 1,0$ Hz, 1H).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (116d)

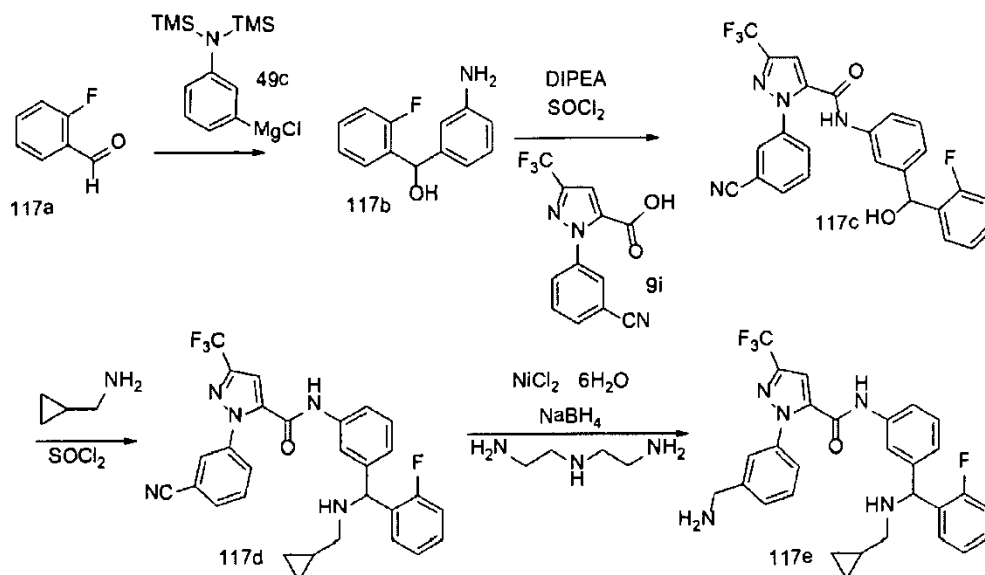
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**116c**) (2,1 g, 4,299 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,65 mL, 8,598 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (50 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (5,6 mL, 64,485 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**116d**) (4,9 g) come un liquido appiccicoso rosso-marrone, che è stato usato come tale senza ulteriore purificazione.

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetilammino)(3-etilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (116e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**116d**) (4,9 g grezzo, 8,986 mmol) in MeOH (50 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (2,67 g, 11,233 mmol) seguito da aggiunta in porzioni di boroidruro di sodio (2,03 g, 53,916 mmol) in un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (4,85 mL, 44,92 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e

concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-etilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**116e**) (0,041 g; resa dell'1%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,28 - 7,17 (m, 5H), 7,04 (q, J = 3,2, 2,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,29 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,01 - 0,86 (m, 1H), 0,46 - 0,35 (m, 2H), 0,06 (q, J = 4,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,79; MS (ES+) 548,3 (M+1); (ES-) 546,3 (M-1).

Schema 117



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**117e**)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(2-fluorofenil)metanolo (**117b**)

A una soluzione agitata di 2-fluorobenzaldeide (**117a**) (1,32 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimethylsilyl)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,5 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è

stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(2-fluorofenil)metanolo (**117b**) (1,8 g, resa del 77,92%) come un olio rosso-marrone.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (117c)

A una soluzione agitata di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico (**117b**) (3,02 g, 10,770 mmol) in toluene (50 mL) e DMF 15 gocce è stato addizionato SOCl₂ (2,365 g, 19,88 mmol) a 0 °C. La reazione è stata tenuta a riflusso per 3,5 ore e concentrata per rimuovere il solvente volatile. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (100 mL) e aggiunto (3-ammino-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanolo (**117b**) (1,8 g, 8,284 mmol) è stato addizionato seguito da addizione goccia a goccia di trietilammina (10,8 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (10 %-70% di etilacetato in esano) a dare il prodotto acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(2-fluoro-fenil)-idrossi-metil]-fenil}-ammide (**117c**) (2,1 gm) come un liquido marrone rossastro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,21 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (ddd, *J* = 8,2, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 3H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H). Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**117d**)

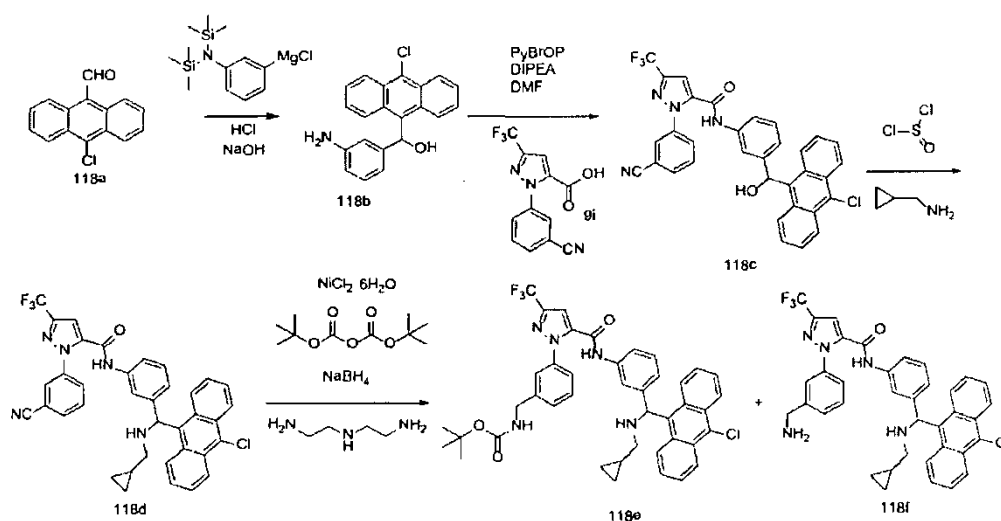
A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(2-fluoro-fenil)-idrossi-metil]-fenil}-ammide (**117c**) (2,1 g, 4,371 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,65 mL, 8,742 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (50 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (5,7 mL, 65,568 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a ottenere acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**117d**) (1,05 g, resa del 45,06%) come un liquido appiccicoso rosso-marrone.

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (117e)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**117d**) (1,05 g, 1,968 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,584 g, 2,46 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,45 g, 11,808 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,06 mL, 9,84 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti

combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-
5 (2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**117e**) (0,29 g, resa del 27,43%) come un solido bianco;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,37 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 5H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 107, 8,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,34 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 0,48 - 0,35 (m, 2H), 0,12 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO d₆) δ -60,79, -118,99; MS (ES+) 538,3 (M+1);
10 (ES-) 536,3 (M-1); Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₃N₅O₂ 2,75HCl: C, 54,61; H, 4,70; N, 10,98; Trovato: C, 54,63; H, 4,50; N, 11,17.

Schema 118



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (118f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(10-cloroantracen-9-il)metanolo (118b)

A una soluzione agitata di 10-cloroantracen-9-carbaldeide (**118a**) (2 g, 8,31 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro

(49c) (2,95 g, 9,97 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta aggiungendo HCl 2 N (10,39 mL, 20,77 mmol), agitata per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (12,46 mL, 24,93 mmol) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(10-cloroantracen-9-il)metanolo (**118b**) (2,375 g, 7,11 mmol, resa dell'86%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,49 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 7,78 - 7,60 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38 - 6,31 (m, 2H), 4,91 (s, 2H, D₂O scambiabile); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ D₂O) δ 8,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,51 (dd, *J* = 8,7, 1,2 Hz, 2H), 7,69 (ddd, *J* = 8,9, 6,5, 1,1 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,55 - 6,43 (m, 2H), 6,37 (dd, *J* = 7,7, 2,2 Hz, 1H); MS (ES⁻): MS (ES⁻) 332,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (118c)

In una beuta da 100 mL a collo singolo contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,264 g, 4,49 mmol), (3-amminofenil)(10-cloroantracen-9-il)metanolo (**118b**) (1,5 g, 4,49 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 2,51 g, 5,39 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (26,1 mL, 337 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (3,91 mL, 22,47 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (75 mL) estratto con cloroformio (2 x 75 mL). Gli strati organici combinati sono stati

essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**118c**) (1,823 g, resa del 68,0%) come un solido giallo.

MS (ES-) 595,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (118d**)**

A una soluzione di N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**118c**) (1,685 g, 2,82 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,618 mL, 8,47 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 18 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanamina (1,693 mL, 19,76 mmol) agitata per 1 ora a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanamina (4,84 mL, 56,5 mmol) e acetonitrile (20 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 3/7, v/v) mostra che la reazione era completa; la miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esani dallo 0-100%) a ottenere N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**118d**) (0,903 g, 1,389 mmol, resa del 49,2%) come un solido giallo.

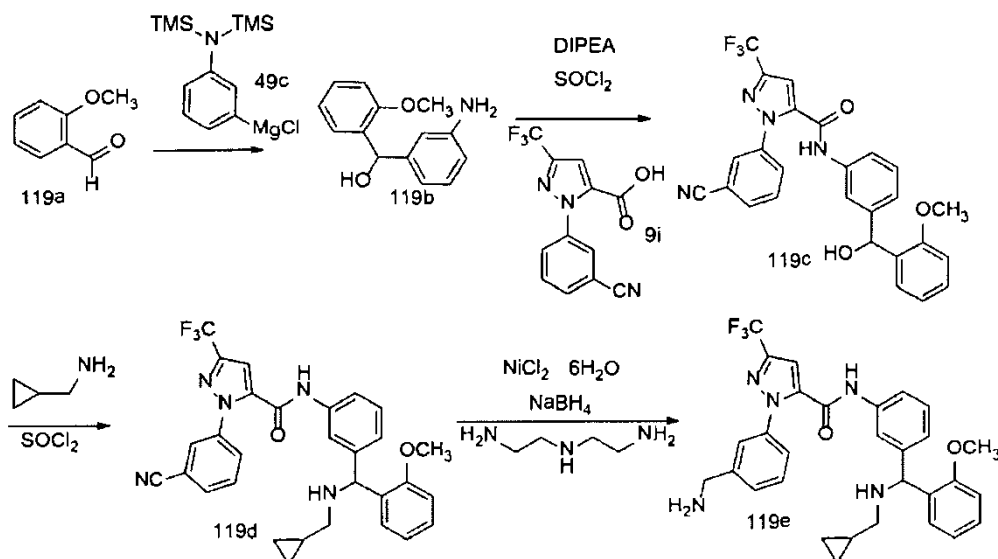
MS (ES+) 649,19 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (118f**)**

A una soluzione agitata di N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**118d**) (831 mg, 1,278 mmol) in metanolo anidro (20 mL), raffreddata a 0 °C è stato addizionato, di-*terz*-butildicarbonato (0,837 g, 3,83 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,380 g, 1,598 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,283 g, 7,668 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 45 minuti a 0 °C, a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,381 mL, 12,78 mmol). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro; filtrati e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire *terz*-butile 3-(5-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**118e**) (0,463 g, 0,614 mmol, resa del 48,0%) come un solido giallo e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**118f**) (0,143 g, 0,219 mmol, resa del 17,10%) che è stata isolata come base libera. La base libera di composto **118f** è stata trattata con HCl 12 N acquoso (7 equivalenti, 0,13 mL) in 2 mL di IPA e agitata per 10 minuti, quindi triturrata con etere, tenuta a riflusso per 1 ora, raffreddata a temperatura ambiente. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione essiccato a pressione ridotta per 16 ore a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**118f**) (50 mg) sale cloridrato come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,83 - 8,57 (m, 3H), 8,40 (s, 3H), 8,20 (m, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,66 - 7,45 (m, 6H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (s,

1H), 4,09 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,21 - 1,07 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,33 - 0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,86; MS (ES+) 654,3 (M+1); (ES-) 652,3 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 57,55; H, 4,86; Cl, 14,92; N, 9,07; Trovato: C, 57,29; H, 4,96; Cl, 14,96; N, 8,87.

Schema 119



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (119e)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(2-metossifenil)metanolo (119b)

A una soluzione agitata di 2-metossibenzaldeide (**119a**) (1,36 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(2-metossifenil)metanolo (**119b**) (0,8 g, resa del 35%) come un olio

rosso bruno.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (119c)

A una soluzione agitata di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico (**9i**) (1,275 g, 4,536 mmol) in toluene (50 mL) e DMF 15 gocce è stato addizionato SOCl₂ (0,618, 12,78 mmol) a 0 °C. La reazione è stata tenuta a riflusso per 3,5 ore e concentrata per rimuovere il solvente volatile. Il residuo ottenuto è stato disciolto in DCM (100 mL) e (3-amminofenil)(2-metossifenil)metanolo (**119b**) (0,8 g, 3,5 mmol) è stato addizionato seguito da addizione goccia a goccia di trietilammina (4,8 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (10 %-70% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**119c**) (1,8 g, 80,76%) come un olio marrone rossastro che si è solidificato a riposo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-ammide (119d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**119c**) (1,8 g, 3,655 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,87 g, 7,310 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (50 mL) ed è stata addizionata

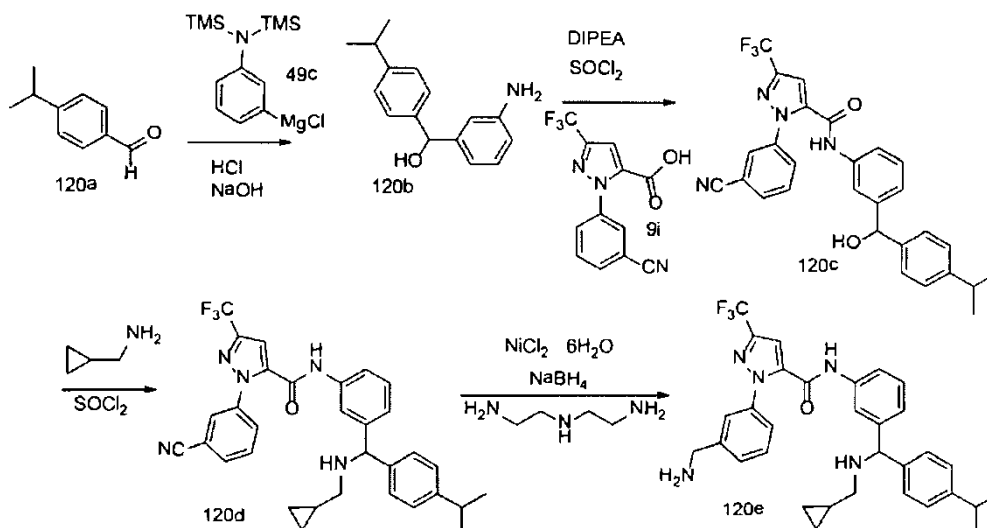
ciclopropilmetanammina (3,9 g, 54,82 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto (4,2 gm grezzo) di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**119d**) come un olio rosso bruno è stato usato come tale per la fase successiva.

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (119e)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**119d**) (4,2 gm grezzo) in MeOH (50 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (2,28 g, 9,628 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (1,748 g, 46,212 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (4,85 mL, 44,92 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**119e**) (210 mg, 10%) come un solido bianco. Il solido è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 4 g, eluendo con lo 0-25% di

cloroformio/metanolo) a fornire il prodotto che è stato disciolto in metanolo addizionato di 10 eq di HCL conc. e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**119e**) (10 mg) come sale HCl; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,49 (s, 3H), 7,84 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,06 (ddd, J = 14,9, 7,9, 1,0 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,81 - 2,67 (m, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 1H), 0,62 - 0,49 (m, 2H), 0,32 - 0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,79; MS (ES⁺) 550,04 (M+1); (ES⁻) 548,3 (M-1).

Schema 120



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (120e)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(4-isopropilfenil)metanolo (120b)

A una soluzione agitata di 4-isopropilbenzaldehyde (**120a**) (1,48 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è

stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (4-amminofenil)(4-isopropilfenil)metanolo (**120b**) (1,85 g, resa 81%) come un liquido appiccicoso rosso-marrone.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (120c)

A una soluzione agitata di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico (**9i**) (2,726 g, 9,696 mmol) in toluene (50 mL) e DMF 15 gocce è stato addizionato SOCl₂ (2,129 g, 17,900 mmol) a 0 °C. La reazione è stata tenuta a riflusso per 3,5 ore e concentrata per rimuovere il solvente volatile. Il residuo ottenuto è stato disciolto in DCM (100 mL) e (3-amminofenil) (4-isopropilfenil)metanolo (**120b**) (1,85 g, 7,46 mmol) è stato addizionato seguito da addizione goccia a goccia di trietilammina 7,2 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (10 %-70% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**120c**) (3,1 g, 82,44%) come un liquido appiccicoso marrone rossastro; ¹H NMR (300 MHz, OMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,15 (dd, *J* = 8,5, 6,8 Hz, 3H), 5,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,83 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (120d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**120c**) (3,8 g, 7,53 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile 0,89 mL, 12,288 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (50 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (8,0 mL, 92,17 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**120d**) (1,05 g, resa del 30,64%) come un liquido appiccicoso rosso-marrone che è stato usato come tale per la fase successiva.

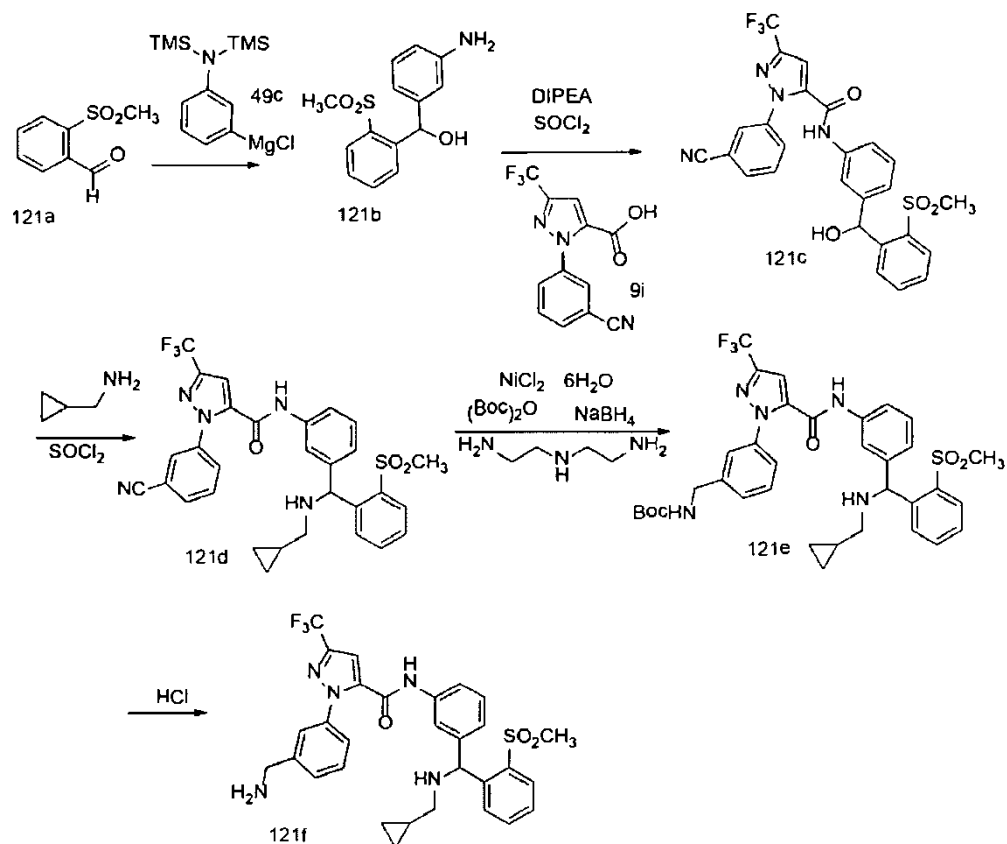
Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (120e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**120d**) (1,05 g, 1,883 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,559 g, 2,353 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,427 g, 11,298 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,2 mL, 11,83 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL).

Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossifenil)metil)fenil)-3-

- 5 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**120e**) (168 mg, resa del 16%) base libera come un solido bianco. Il solido è stato ripurificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 4 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire il prodotto (**120e**) come base libera, che è stata disciolta in metanolo, sono stati addizionati 10 equi di HCL conc. ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-
10 (((ciclopropilmetil)ammino)(2-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**120e**) (10 mg) come sale HCl; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,07 (s, 2H), 8,52 (s, 3H), 7,88 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,69 - 7,49 (m, 7H), 7,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,58 - 5,44 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,87 (p, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 2,70 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,26 - 1,08 (m, 7H), 0,59 - 0,49 (m, 2H),
15 0,35 - -0,25 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 562,4 (M+1); (ES-) 560,4 (M-1); Analisi calcolata per C₃₂H₃₄F₃N₅O·1.95HCl·1.75H₂O: C, 57,86; H, 5,99; Cl, 10,41; N, 10,54; Trovato: C, 58,01; H, 6,02; Cl, 10,03; N, 10,06.

Schema 121



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (121f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(2-(metilsolfonil)fenil)metanolo (121b)

5 A una soluzione di 2-(metilsolfonil)benzaldeide (**121a**) (3,80 g, 20 mmol) in tetraidrofurano (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (24,00 mL, 24,00 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. La miscela di reazione è stata trattata con HCl 1 N (acquoso 50 mL), agitata a temperatura ambiente per 1 ora, neutralizzata con NaOH (2 N, 10 acquoso) a pH ≈ 8 ed estratta con etilacetato (2 x 80 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 80 g,

5 eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a dare (3-amminofenil)(2-(metilsolfonil)fenil)metanolo (**121b**) (4,912 g, 89%) come una schiuma bianca; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,47 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,48 (dt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,41 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,13 (s, 3H); MS (ES⁺): 300,2 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (121c)

10 A una soluzione di (3-amminofenil)(2-(metilsolfonil)fenil)metanolo (121b) (3,46 g, 12,48 mmol) in DMF (60 mL) è stato addizionato acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (3,51 g, 12,48 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (18,00 mL, 103 mmol), bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 5,93 g, 12,48 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (240 mL), lavata con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (100 mL), essiccata su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante
15 cromatografia flash su colonna [gel di silice 120 g, eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**121c**) (5,302 g, 79%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,77 - 7,49 (m, 7H), 7,28 (t, *J* = 7,9
20 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 6,28 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,94; MS (ES⁺): 563,2 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (121d)

25 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**12.1c**) (3,407 g, 6,30 mmol) in diclorometano

(80 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,2 mL, 16,21 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. la miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (7,00 mL, 50,2 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. È stata quindi trattata con ciclopropilmetanamina (8,45 mL, 95 mmol) e concentrata a rimuovere la maggior parte del
5 diclorometano seguito dall'addizione di acetonitrile (60 mL), agitazione a 70 °C per 13 ore e riflusso per 5 ore. La miscela di reazione è stata trattata con ulteriore ciclopropilmetanamina (5 mL, 55,92 mmol), tenuta a riflusso per 14 ore e concentrata fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (240 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia
10 flash su colonna [gel di silice 80 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**121d**) (976 mg, 26%) come una gomma marrone. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,46 (m,
15 7H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 5,95 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 0,98-0,80 (m, 1H), 0,47 - 0,26 (m, 2H), 0,16 - -0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,94; MS (ES⁺): 594,3 (M+H).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)metil)fenilcarbamioil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (121e)
20

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**121d**) (700 mg, 1,179 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (780 mg, 3,54 mmol), cloruro di nichel esaidrato (0,3 mmol), seguito da
25 boroidrurio di sodio (455 mg, 1 1,79 mmol) lentamente per 5 minuti. La miscela di reazione è

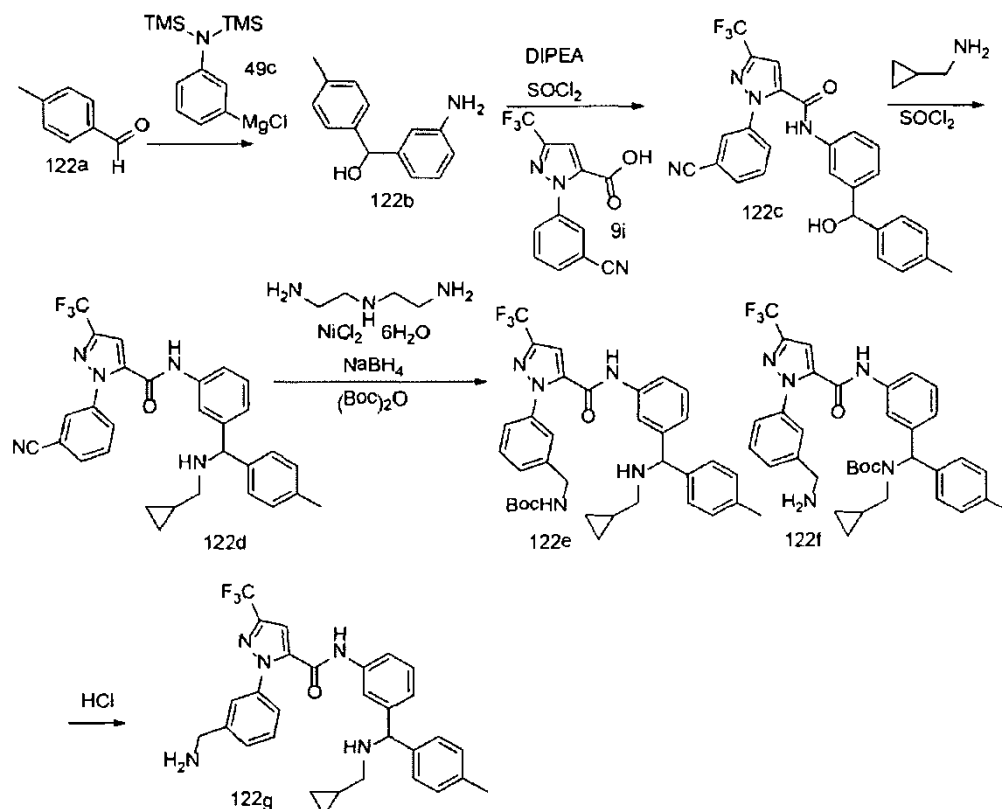
stata agitata per 1 ora, trattata con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,570 mL, 5,22 mmol), agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (150 mL), lavato con acqua(75 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (75 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con
5 soluzione salina (75 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1), poi cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a dare terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**121e**) (368 mg, 45%) come una schiuma
10 bianca; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,66 - 7,16 (m, 13H), 5,89 (s, 1H), 4,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 0,93 - 0,70 (m, 1H), 0,42 - -0,22 (m, 2H), 0,09-0,07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,62; MS (ES⁺): 698,4 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (121f**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-(metilsolfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**121e**) (0,344 g, 0,493 mmol) in 1,4-diossano (40 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno
20 (5,2 mL, 20,8 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 17 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**121e**) come base libera. Il prodotto purificato
25

121e è stato disciolto in metanolo (10 mL) e trattato con HCl 4 N (acquoso 0,45 mL) seguito da concentrazione fino a essiccazione a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-(metilsolfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**121e**) (224 mg, 68%) sale cloridrato come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 3H), 7,66-7,53 (m, 3H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,02-2,64 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 0,33 (s, 2H); ¹H NMR (D₂O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 - 7,39 (m, 13H), 6,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 1H), 1,15-0,95 (m, 1H), 0,67-0,50 (m, 2H), 0,37-0,22 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,77; MS (ES⁺): 598,3 (M+1); IR (pellet KBr, cm⁻¹): 3433, 3015, 1672, 1612, 1553, 1246, 1149; Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₃N₅O₃S·2HCl·2H₂O: C, 50,99; H, 5,14; N, 9,91; Trovato: C, 50,86; H, 5,03; N, 9,73.

Schema 122



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (122g)

Fase 1: Preparazione di (4-amminofenil)(p-tolil)metanolo (122b)

5 A una soluzione agitata di 4-metilbenzaldeide (122a) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (49c) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici
10 sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(2-metossifenil)metanolo (**122b**) (1,5 g, resa del 65%) come una

polvere grigia.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (122c)

A una soluzione agitata di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico (**9i**) (2,57 g, 9,142 mmol) in toluene (50 mL) e DMF 15 gocce è stato addizionato SOCl₂ (2,0 g, 16,879 mmol) a 0 °C. La reazione è stata tenuta a riflusso per 3,5 ore e concentrata per rimuovere il solvente volatile. Il residuo ottenuto è stato disciolto in DCM (100 mL) e (4-amminofenil)(2-metossifenil)metanolo (**122b**) (1,5 g, 7,033 mmol) è stato addizionato seguito da addizione goccia a goccia di trietilammina (7,2 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash (10%-70% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**122c**) (1,8 g, 53,7%) come un liquido appiccicoso marrone.

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (122d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**122c**) (1,8 g, 3,777 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,6 mL, 7,555 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (50 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (4,9 mL, 56,669 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su

colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**122d**) (1,1 g, resa del 55%) come un liquido marrone appiccicoso.

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)ammino)(p-tolil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (122e**) e terz-butile ((3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(p-tolil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**122f**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**122d**) (1,1 g, 2,077 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,542 g, 2,284 mmol) e anidride Boc (2,4 mL, 10,385 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,94 g, 24,926 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,1 mL, 10,385 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato e estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire terz-butile ((3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(p-tolil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (0,214 g) (**122f**) (0,214 g) come un solido bianco e 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)ammino)(p-tolil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**122e**) (0,445 g) come un solido bianco. Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**122g**)

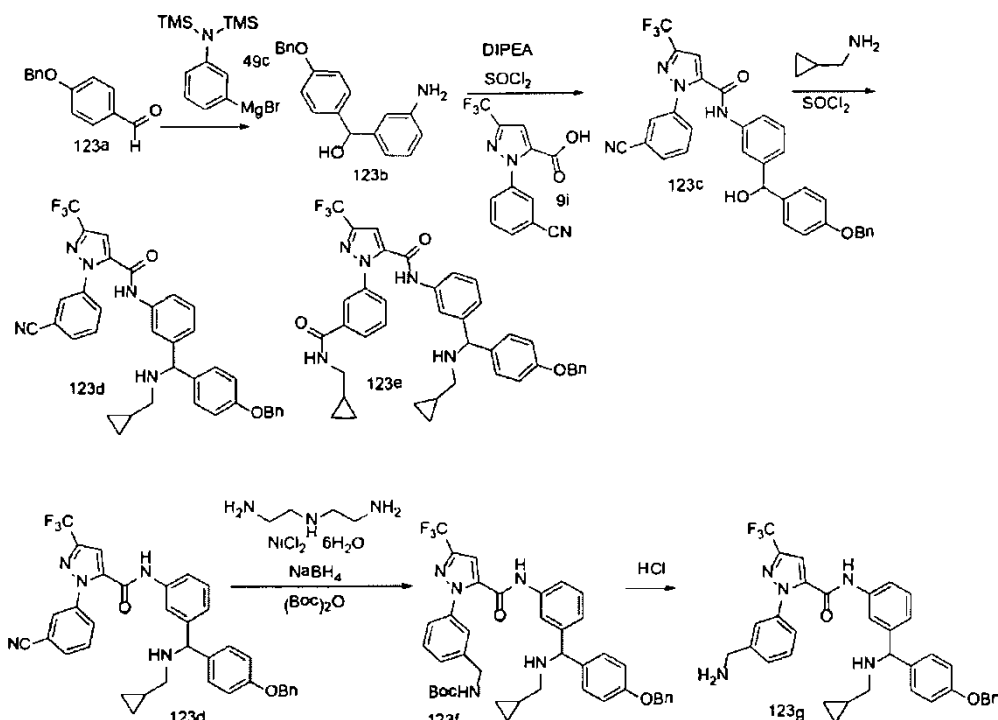
Una soluzione di *tert*-butile 3-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(*p*-tolil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**122e**) (0,445 g, 0,702 mmol) e *tert*-butile ((3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(*p*-tolil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**122f**) (0,214 g, 0,337 mmol) sono stati disciolti separatamente in metanolo (2,5 mL) ed è stato aggiunto HCl concentrato (1,0 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco.

10 L'NMR del residuo in metanolo e la TLC mostra lo stesso composto. I prodotti sono stati combinati essiccati e purificati mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-150% di metanolo in diclorometano a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(*p*-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**122g**) (0,2 g, 36,1%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,19 - 10,00 (m, 2H), 8,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,64 (dq, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 3H), 7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,42 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,22 - 1,10 (m, 1H), 0,60 - 0,49 (m, 2H), 0,30 (q, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO *d*₆) δ -60,78; MS (ES⁺) 534,4 (*M*+1); 532,3 (*M*-1); Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₃N₅O·2,75HCl·3H₂O: C, 52,38; H, 5,68; Cl, 14,17; N, 10,18; Trovato: C, 52,64; H, 5,74; Cl, 13,95; N, 9,83.

15

20

Schema 123



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (123g)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(4-(benzilossi)fenil)metanolo (123b)

A una soluzione agitata di 4-(benzilossi)benzaldehyde (**123a**) (2,122 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio bromuro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando cloruro di idrogeno (25,00 mL, 25,00 mmol), è stata agitata per 6 ore. La reazione è stata neutralizzata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire (3-amminofenil)(4-(benzilossi)fenil)metanolo (**123b**) (2,691, resa dell'88%) come un

olio giallo denso; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,45 - 7,28 (m, 5H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 8,2, 7,1$ Hz, 3H), 6,55 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,97 (s, 2H).

Fase 2: Preparazione di N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (123c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,73 g, 9,69 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(4-(benzilossi)fenil)metanolo (**123b**) (2,691 g, 8,81 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (7,67 mL, 44,1 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 4,93 g, 10,57 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123c**) (2,309 g, 4,06 mmol, resa del 46,1%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,62 (s, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 - 7,21 (m, 9H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H); MS (ES+) 591,3 (M+Na); (ES-) 567,3 (M-1).

Fase 3: Preparazione di N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (123d)

A una soluzione di N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123c**) (2,309 g, 4,06 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,89 mL, 12,18 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con
5 ciclopropilmetanammina (1,057 mL, 12,18 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (7,04 mL, 81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 48 ore, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a
10 essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a ottenere

1. N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-
15 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123d**) (0,683 g, 1,099 mmol, resa del 27,1%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 8H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,27
20 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,92 (dt, *J* = 12,8, 4,7 Hz, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,96; MS (ES+) 622,4 (M+1); (ES-) 620,9 (M-1), 656,3 (M+Cl).

2. N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-(ciclopropilmetilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123e**)
25 (0,6 g, 0,865 mmol, resa del 21,30%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 4H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,25 (m, 7H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,15 (dd, $J = 6,9, 5,5$ Hz, 2H), 2,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,02 (tdd, $J = 8,2, 6,0, 3,2$ Hz, 1H), 0,96 - 0,81 (m, 1H), 0,48 - 0,30 (m, 4H), 0,27 - 0,16 (m, 2H), 0,09 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,79; MS (ES+) 694,4 (M+1); (ES-) 692,2 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 68,36; H, 5,59; F, 8,11; N, 9,97; Trovato: C, 68,37; H, 5,55; F, 7,64; N, 9,87.

Fase 4 Preparazione del terz-butile 3-(5-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (123f)

A una soluzione di N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123d**) (0,68 g, 1,094 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (0,716 g, 3,28 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,286 g, 1,203 mmol). Boroidruido di sodio (0,317 g, 8,20 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,358 mL, 3,28 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta nuovamente con diclorometano (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare terz-butile 3-(5-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**123f**) (0,304 g, 0,419 mmol, resa del 38,3%) come un solido bianco; ^1H

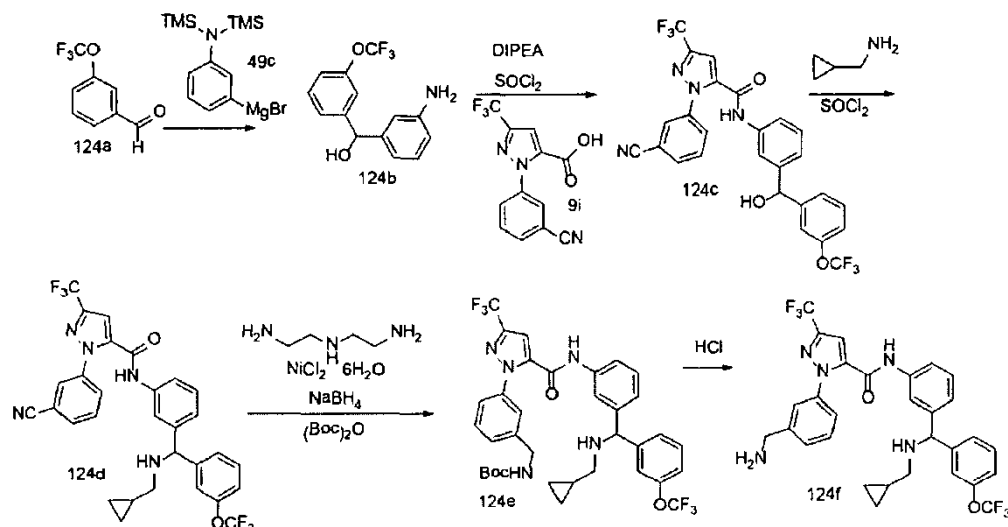
NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,62 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,00 - 0,83 (m, 1H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,09 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F

5 NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 726,4 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (123g)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**123f**) (0,32 g, 0,441 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,919 mL, 11,02 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione ed è stata purificata mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123g**) (0,228 g, 0,364 mmol, resa dell'83%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 4,2, 2,3 Hz, 3H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,14 (m, 10H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,27 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,32 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,76; MS (ES+) 626,4 (M+1); (ES-) 660,3 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 65,34; H, 5,79; N, 10,58; Trovato: C, 65,39; H, 5,55; N, 10,50.

Schema 124



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (124f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(3-(trifluorometossi)fenil)metanolo (124b)

5 A una soluzione agitata di 3-(trifluorometossi)benzaldehyde (**124a**) (1,9 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio bromuro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando cloruro di idrogeno (25,00 mL, 25,00 mmol), è stata agitata per 6 ore. La reazione è stata neutralizzata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli

10 strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire (3-amminofenil)(3-(trifluorometossi)fenil)metanolo (**124b**) (1,5 g, resa del 53%) come un olio giallo denso; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 - 7,29 (m, 3H), 7,18 (ddt, *J* = 7,9, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,58 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,40 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56,58; MS (ES+) 284,2 (M+1), 306,2 (M+Na); (ES-)

15

282,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (124c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico
5 **(9i)** (1,495 g, 5,32 mmol) in DMF (20 mL) era (3-amminofenil)(3-(trifluorometossi)fenil)metanolo **(124b)** (1,369 g, 4,83 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (4,21 mL, 24,17 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 2,70 g, 5,80 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (75 mL)
10 ed estratta con etilacetato (2 x 75 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(124c)**
15 (2,081 g, 3,81 mmol, resa del 79%) come un semisolido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 6,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 3,9 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -56,62, -60,98;
20 MS (ES+) 569,2 (M+Na); (ES-) 545,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (124d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(124c)**
25

(0,44 g, 0,734 mmol) in MeOH (10 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (0,481 g, 2,202 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,192 g, 0,807 mmol). Boroidruo di sodio (0,212 g, 5,50 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,240 mL, 2,202 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (60 mL) e acqua (60 mL). La fase acquosa è stata separata ed estratta nuovamente con diclorometano (60 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a dare terz-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**124d**) (0,304 g, 0,432 mmol, resa del 58,9%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,57 - 7,38 (m, 6H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,99 - 0,83 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,09 - -0,01 (m, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56,60, 60,80; MS (ES+) 704,4 (M+1), 727,5 (M+Na), (ES-) 703,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (124e**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**124d**) (0,769 g, 1,407 mmol) in diclorometano (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,308 mL, 4,22 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (0,366 mL, 4,22 mmol) e agitata a temperatura ambiente per ulteriori 5

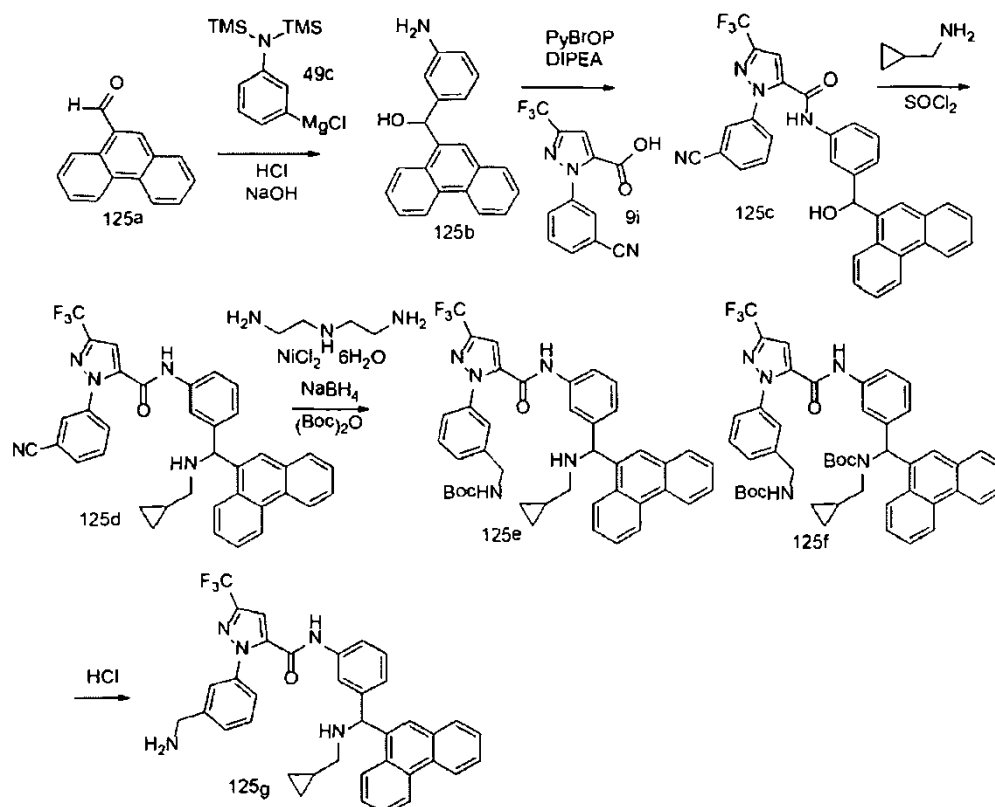
ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (5 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanamina (2,441 mL, 28,1 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**124e**) (0,449 g, 0,749 mmol, resa del 53,2%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,32 - 7,14 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 3H), 1,00 - 0,80 (m, 1H), 0,44 - 0,32 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56,60, -60,96; MS (ES+) 600,3 (M+1); (ES-) 634,1 (M+Cl).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (124f)

A una soluzione di *tert*-butile 3-(5-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**124e**) (0,194 g, 0,276 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,574 mL, 6,89 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-(trifluorometossi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**124f**) (0,05

g, 0,083 mmol, resa del 30,0%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,85 (s, 1H), 8,49 (s, 3H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,66 - 7,44 (m, 6H), 7,29 (dd, $J = 25,9$, 7,6 Hz, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 0,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,26 - 0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -56,61, -60,79; MS (ES+) 604,3 (M+1); (ES-) 602,3 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,25\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,75; H, 4,48; Cl, 6,73; N, 10,64; Trovato: C, 54,61; H, 4,51; Cl, 6,81; N, 10,50.

Schema 125



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenantren-9-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (125g)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-fenil)-fenantren-9-il-metanolo (125b)

A una soluzione agitata di fenantren-9-carbaldeide (**125a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro

(49c) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente, spenta aggiungendo HCl 2 N (12,50 mL) e agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata neutralizzata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-fenil)-fenantren-9-il-metanolo (**125b**) (2,5 g, 83,5%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (ddd, *J* = 9,3, 7,3, 2,3 Hz, 2H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,74 - 7,58 (m, 3H), 7,52 (ddd, *J* = 8,2, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,54 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,39 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-fenantren-9-il-metil)-fenil]-ammide (125c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,348 g, 8,35 mmol) in DMF (45 mL) è stato aggiunto (3-ammino-fenil)-fenantren-9-il-metanolo (**125b**) (2,5 g, 8,35 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (11,0 mL, 66,8 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,89 g, 8,350 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 21 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (350 mL) lavata con acqua (2 x 150 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%] a fornire acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-fenantren-9-il-metil)-fenil]-ammide (**125c**) (2,1 g, resa del 44,77%) come un liquido appiccicoso marrone rossastro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,92 - 8,76 (m, 2H), 8,15 - 8,00 (m, 4H), 7,98 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,86 (ddd,

$J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 6H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-ammide (125d)

5 A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-fenan-9-il-metil)-fenil]-ammide (**125c**) (2,0 g, 3,56 mmol) in diclorometano (40 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,85 g, 7,11 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata
10 ciclopropilmetanammina (3,79 g, 53,33 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (40 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato
15 esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5 -trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetilammino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-ammide (**125d**) (1,22 g, 55,66%) come un solido pallido; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,81 - 8,74 (m, 1H), 8,74 - 8,68 (m, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (ddt, $J = 7,7, 6,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,77 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,54 (m, 3H), 7,51
20 (dt, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 3H), 7,28 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 2,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,01 - 0,87 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), 0,09 - -0,08 (m, 2H).

Fase 4: Preparazione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenantren-9-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (125e) e acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-fenantren-9-il-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (125f)

25

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-ammide (**125d**) (1,2 g, 1,95 mmol) in MeOH (24 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,556 g, 2,338 mmol) e anidride Boc (1,3 mL, 5,847 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,44 g, 11,694 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,5 mL, 4,872 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire

1. Acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenantren-9-il-metil]-fenilcarbamoil}3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**125e**) (0,3 g, 18,79%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 15,4 Hz, 4H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,30 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,19 (dt, *J* = 27,1, 7,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 18H), 0,86 - 0,70 (m, 1H), 0,01 - -0,06 (m, 2H), -0,15 - -0,33 (m, 2H).

2. Acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-fenantren-9-il-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (**125f**) (0,62 g, 38,82%) come un solido bianco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,80 - 8,74 (m, 1H), 8,74 - 8,65 (m,

1H), 8,25 - 8,15 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (*dt*, *J* = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,15 (m, 7H), 5,53 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,00 - 0,86 (m, 1H), 0,40 - 0,25 (m, 2H), -0,01 (dd, *J* = 9,1, 4,7 Hz, 2H).

5 **Fase 5: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-ammide (125g)**

A una soluzione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenantren-9-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**125e**) (0,250 g, 0,35 mmol) e acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-fenantren-9-il-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (**125f**) (0,5 g, 0,695 mmol) sono stati disciolti separatamente in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCL concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco. L'NMR del residuo in metanolo e la TLC mostra lo stesso composto. I prodotti sono stati combinati, essiccati e purificati mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-15% di metanolo in diclorometano a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-ammide (**125g**) (0,3 g, 46%) base libera come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,98 - 8,90 (m, 1H), 8,89 - 8,83 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,24 - 8,15 (m, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 - 7,57 (m, 10H), 7,46 (ddt, *J* = 17,2, 15,4, 7,8 Hz, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,12 - 2,74 (m, 2H), 1,31 - 1,13 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,31 (d, *J* = 26,4 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆D₂O) δ 8,96 - 8,90 (m, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz,

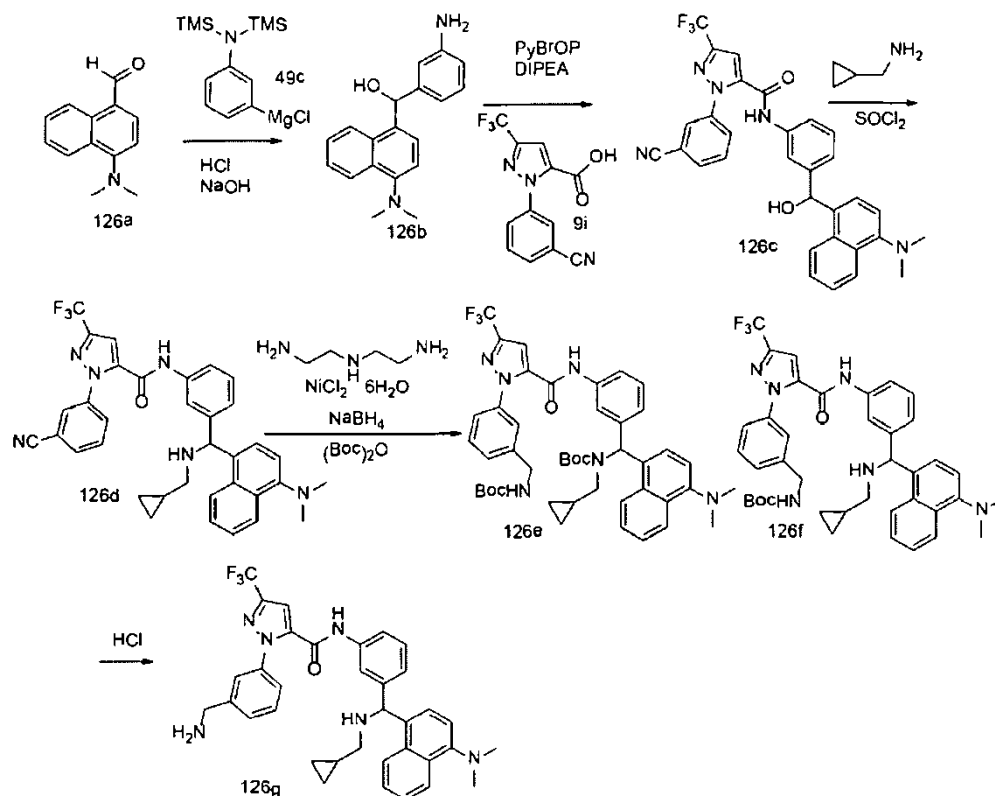
1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,86 - 7,55 (m, 12H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,13 - 2,76 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 1H), 0,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,31 (d, $J = 25,2$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 60,81; MS (ES+) 620,4 (M+1); (ES-) 654,3 (M+Cl). Base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenantren-9-il)metil)fenil)-3-

5 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**125g**) (250 mg) di cui sopra è stata purificata mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di metanolo in cloroformio) e convertita in cloridrato disciogliendo il prodotto ottenuto in metanolo (5 mL) e trattandolo con 10 equivalenti di HCl concentrato. La soluzione ottenuta è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, essiccata nel vuoto a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-

10 trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (125g) (70 mg, 99%) sale cloridrato come un solido giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (s, 1H), 10,39 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,93 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,90 - 8,81 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,21 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 9H), 7,56 - 7,37 (m,

15 3H), 6,46 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,84 (td, $J = 9,5, 8,9, 4,2$ Hz, 1H), 1,26 (ddd, $J = 12,6, 6,2, 3,6$ Hz, 1H), 0,57 (dd, $J = 8,2, 4,0$ Hz, 2H), 0,43 - 0,23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,80; MS (ES+) 620,4 (M+1); (ES-) 618,4 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 60,99; H, 5,26; Cl, 9,73; N, 9,61; Trovato: C, 60,82; H, 5,24; Cl, 9,92; N, 9,66.

Schema 126



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilarmino)(4-(dimetilammino)naftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (126g)

5 Fase 1: Preparazione di (3-ammino-fenil)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metanolo (126b)

A una soluzione agitata di 4-dimetilammino-naftalen-1-carbaldeide (**126a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata per 6 ore e basificata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante

cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) fino a (3-ammino-fenil)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metanolo (**126b**) (1,9 g, 65%) come un olio marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (dq, $J = 10,0, 6,7, 1,5$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 1H), 6,57 - 6,49 (m, 2H), 6,40 - 6,32 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,73 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,78 (s, 6H).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico

{3-[(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-idrossi-metil]-fenil}-ammide (126c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,9 g, 6,756 mmol) in DMF (22 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-(4-metossi-naftalen-2-il)-metanolo (**126b**) (1,9 g, 6,756 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (6,98 g, 54,048 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,065 g, 6,756 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 39 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL) lavata con acqua (2 x 300 mL), soluzione salina (200 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-25%] a fornire acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(4-metossi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (126c) (0,7 g,) come un liquido marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 2H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,95 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (dddd, $J = 17,3, 8,2, 6,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,77 (s, 6H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (126d)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-idrossi-metil]-fenil}-ammide (**126c**) (0,7 g, 1,260 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,299 g, 2,520 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (30 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,34 g, 18,9 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-100% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (**126d**) (0,4 g) come un liquido appiccicoso marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 8,07 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,00 - 0,82 (m, 1H), 0,32 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 2H), 0,07 - -0,08 (m, 2H).

Fase 4: Preparazione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (126f) e acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil] -

ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (126e)

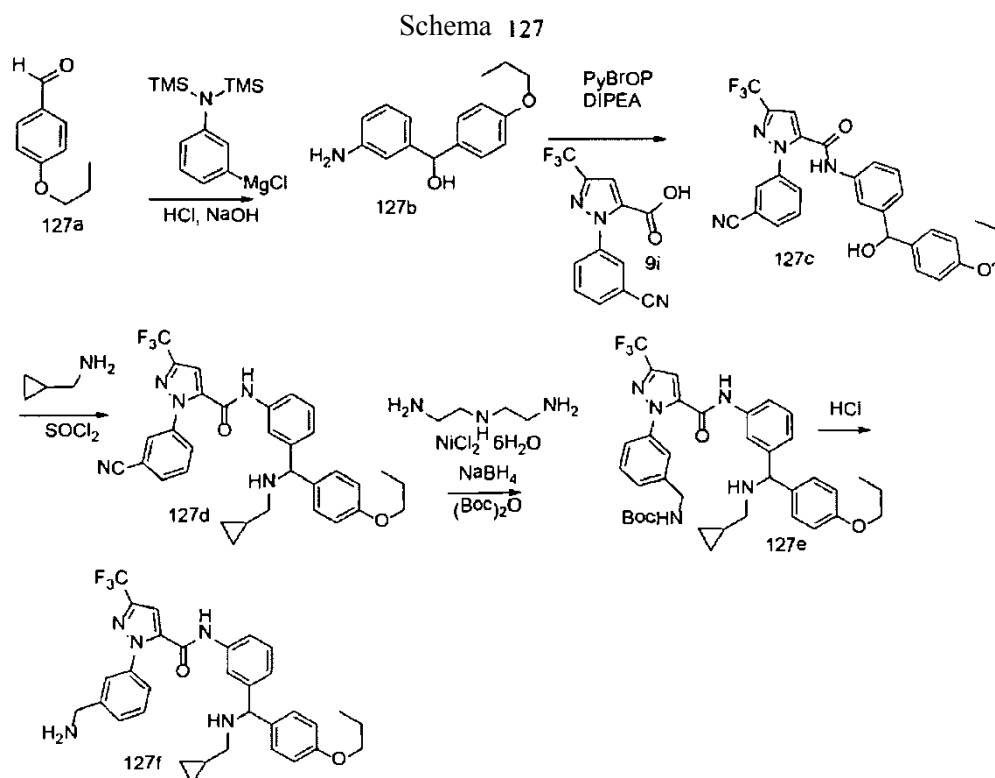
A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metile]-fenil}-ammide (**126d**) (0,4 g, 0,656 mmol) in MeOH (10 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato
5 cloruro di nichel (II) esaidrato (0,195 g, 0,821 mmol) e anidride Boc (0,429 g, 1,968 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,148 g, 3,936 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,270 mL, 2,624 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il
10 residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di cloroformio/metanolo) a fornire acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-
15 dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (126f) (0,170 g, 32%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,25 (dt, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 5H), 7,44 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,36 - 3,23 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,48
20 - 1,35 (bs, 18H), 0,34 (m, 1H), -0,00 (m, 1H), -0,27 (m, 2H), -0,87 (m, 1H)} e acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (**126e**) (0,140 g, 30%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,31 - 8,05 (m, 2H), 7,66 7,13 (m, 12H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (dt, *J* = 35,7, 8,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H),
25 4,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,00 - 0,84 (m, 1H),

0,40 - 0,27 (m, 2H), 0,05 - -0,07 (m, 3H).

Fase 5: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (126g)

5 Una soluzione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**126f**) (0,160 g, 0,197 mmol) e acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (**126e**) (0,13 g, 0,182 mmol) sono stati disciolti separatamente in metanolo (2,5 mL) ed è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco. L'NMR del residuo in metanolo e la TLC mostra lo stesso composto. I prodotti sono stati combinati, essiccati e purificati mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-150% di metanolo in diclorometano a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-1-il)-metil]-fenil}-ammide (126g) (0,135 g, 28%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,68 (s, 3H), 8,26 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 5H), 7,63 - 7,35 (m, 6H), 6,50 - 6,25 (m, 1H), 4,10 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 8H), 1,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 0,62 - 0,48 (m, 2H), 0,30 (qd, J = 9,4, 4,2 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 - 8,30 (m, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 7,38 (m, 12H), 6,38 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,00 - 2,76 (m, 8H), 1,24 - 1,14 (m, 1H), 0,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 0,42 - 0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- *d*₆) δ -60,77; MS (ES⁺) 613,3 (M+1), 635,3 (M+Na); (ES⁻) 647,3 (M+Cl); Analisi calcolata per

$C_{35}H_{35}F_3N_6O \cdot 3HCl \cdot 12H_2O \cdot 6,5 NaCl$: C, 31,89; H, 4,74; Cl, 25,55; N, 6,38 Trovato: C, 32,28; H, 4,39; Cl, 25,46; N, 6,10 Acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (**126g**) (170 mg) di cui sopra è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-25% di metanolo in cloroformio) e convertito in sale cloridrato disciogliendo il prodotto ottenuto in metanolo (5 mL) e trattandolo con 10 equivalenti di HCl concentrato. La soluzione ottenuta è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione essiccata sotto vuoto a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-dimetilammino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (**126g**) (70 mg, 99%) sale cloridrato come un solido giallo pallido. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,31 - 8,17 (m, 2H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 6H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (td, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 6,39 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,43 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 1,31 - 1,17 (m, 1H), 0,65 - 0,47 (m, 2H), 0,41 - 0,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,78; MS (ES-) 647,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $C_{35}H_{35}F_3N_6O \cdot 2,75HCl \cdot 3H_2O$: C, 54,81; H, 5,75; Cl, 12,71; N, 10,96: Trovato: C, 55,22; H, 5,78; Cl, 12,77; N, 10,28.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-propossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (127f)

Fase I: Preparazione di (3-ammino-fenil)-(4-propossi-fenil)-metanolo (127b)

- 5 A una soluzione agitata di 4-propossi-benzaldeide (**127a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici
- 10 sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a ottenere (3-ammino-fenil)-(4-propossi-fenil)-metanolo (**127b**) (2,0 g, 77,72%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H),

6,85 - 6,80 (m, 2H), 6,55 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,86 (td, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 2H), 1,77 - 1,59 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (127c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (2,16 g, 7,69 mmol) in DMF (40 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-(4-propossi-fenil)-metanolo (**127b**) (1,80 g, 6,99 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (9,8 mL, 55,96 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,59 g, 7,69 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (50 mL) lavata con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-25%] a fornire acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**127c**) (2,0 g, 55%) come un liquido marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,21 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,06 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,96 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,67 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 5,89 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,75 (h, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (127d)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**127c**) (2,0 g, 3,84 mmol) in diclorometano (40 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,914 g, 7,68 mmol) e agitato a

temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (5,0 g, 57,636 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-50% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**127d**) (1,14 g, 51,76%) come un liquido appiccicoso pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,11 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,86 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,74 - 1,53 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,87 - 0,74 (m, 1H), 0,39 - 0,28 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Fase 4: Preparazione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenilcarbamoyl}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (127e)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**127d**) (1,0 g, 1,74 mmol) in MeOH (24 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,49 g, 2,09 mmol) e anidride Boc (1,2 mL, 5,23 mmol) seguita dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,395 g, 10,46 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,5 mL, 4,36 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto

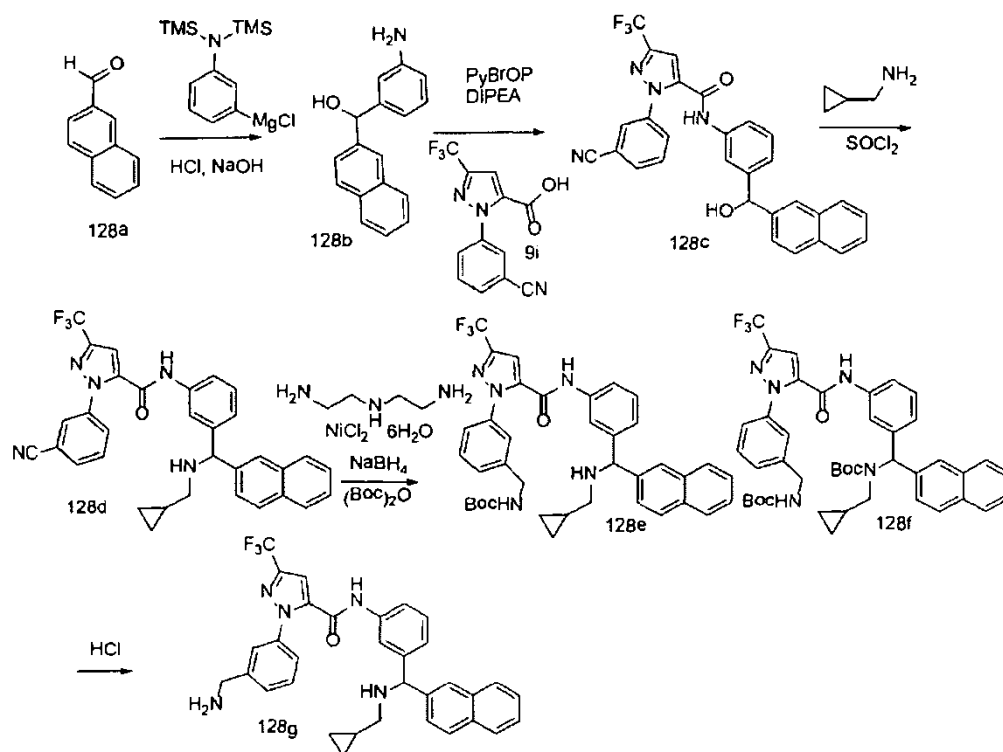
in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-40% di etilacetato/n-esano) a fornire acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**127e**) (0,5 g, 42,40%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 7,647,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,507,42 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,64 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,85 - 0,74 (m, 1H), 0,39 - 0,27 (m, 2H), 0,00 (dd, *J* = 5,5, 3,8 Hz, 2H).

Fase 5: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (127f**)**

Una soluzione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**127e**) (0,500 g, 0,74 mmol) è stato disciolto in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-15% di metanolo in diclorometano a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(4-propossi-fenil)-metil]-fenil}-ammide (**127f**) (120 mg, 20,87%) come una polvere bianca pallida; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 9,96 (s, 2H), 8,47 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dt, *J* =

17,6, 6,3, 3,9 Hz, 7H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,64 - 5,37 (m, 1H),
4,12 (q, $J = 5,7, 5,3$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,68 (q, $J = 9,4, 6,4$ Hz, 2H), 1,70 (q, $J = 6,9$
Hz, 2H), 1,20 - 1,05 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,60 - 0,48 (m, 2H), 0,30 (t, $J = 4,7$ Hz,
2H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H),
5 7,64 - 7,41 (m, 8H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H),
2,70 (dd, $J = 7,1, 3,4$ Hz, 2H), 1,70 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,09 (q, $J = 6,8, 6,1$ Hz, 1H), 0,95 (t, $J =$
7,3 Hz, 3H), 0,64 - 0,50 (m, 2H), 0,29 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -
60,77; MS (ES+) 578,4 (M+1); (ES-) 612,4 (M+Cl); Analisi calcolata per
 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,75\text{HCl} \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}$: C, 49,47; H, 6,19; Cl, 12,55; N, 9,01; Trovato: C, 49,44; H,
10 5,81; Cl, 12,47; N, 8,83.

Schema 128



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(naftalen-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (128g)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-fenil)-naftalen-2-il-metanolo (128b)

A una soluzione agitata di naftalen-2-carbaldeide (**128a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (49c) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL) e agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-fenil)-naftalen-2-il-metanolo (**128b**) (2,4 g, 96,27%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 3H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 6,87 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,58 - 6,48 (m, 2H), 6,33 (ddd, *J* = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-naftalen-2-il-metil)-fenil]-ammide (128c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,4 g, 8,54 mmol) in DMF (48 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-naftalen-2-il-metanolo (**128b**) (2,12 g, 8,535 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (11,8 g, 68,24 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP; 3,97 g, 8,54 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 42 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (350 mL) lavata con acqua (2 x 150 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%] a fornire acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-naftalen-2-il-metil)-fenil]-ammide (**128c**)

(2,6 g, resa del 59,4%) come un liquido appiccicoso marrone; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 4H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H)

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-ammide (128d)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-naftalen-2-il-metil)-fenil]-ammide (**128c**) (2,6 g, 5,07 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,2 g, 10,14 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (5,41 g, 76,05 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-40% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-ammide (**128d**) (0,90 g, 31,39%) come un liquido marrone; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,09 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 4H), 7,69 - 7,62 (m, 3H), 7,45 (dddd, $J = 19,3, 9,5, 5,3, 2,4$ Hz, 4H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,36 - 2,17 (m, 2H), 0,99 - 0,83 (m, 1H), 0,38 - 0,24 (m, 2H), -0,01 (m, 2H).

Fase 4: Preparazione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere

(128e) e acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-naftalen-2-il-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (128f)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-ammide (**128d**) (0,90 g, 1,59 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,47 g, 1,99 mmol) e anidride Boc (1,04 g, 4,77 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,36 g, 9,55 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N 1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,7 mL, 6,36 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire

1. Acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenilcarbamoil}3-trifluorometil-pirazolo-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**128e**) (0,42 g, 34,31%) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 5H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 1,15 (s, 18H), 0,45 (s, 1H), 0,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), -0,32 (s, 2H).

2. Acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-naftalen-2-il-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (**128f**) (0,26 g, 24,42%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 6H), 7,34 (dd, *J* =

8,9, 2,2 Hz, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 18,8$ Hz, 2H), 1,29 (d, $J = 4,5$ Hz, 9H), 0,99 - 0,79 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), -0,01 (q, $J = 4,9$ Hz, 2H)

Fase 5: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-

5 pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-ammide (128g)

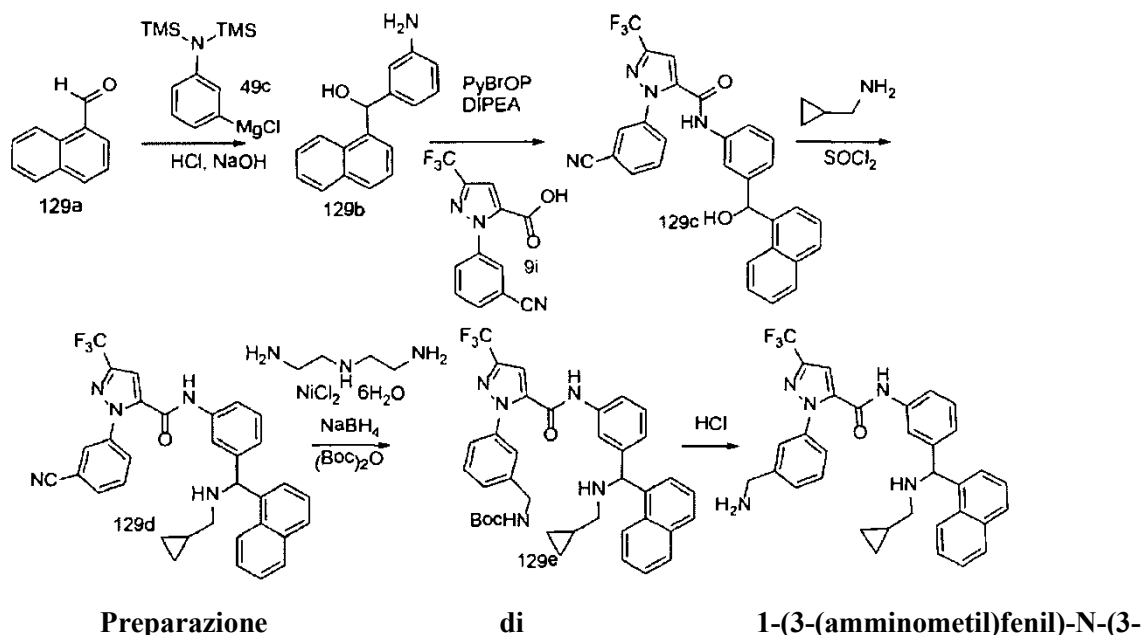
Una soluzione di acido [3-(5- {3 - [(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenilcarbamoyl}-3-trifluorometil-pirazolo-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**128e**) (0,42 g, 0,55 mmol) e [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-naftalen-2-il-metil]-ciclopropilmetil-carbammico terz-butilestere (**128g**) (0,26 g, 0,39 mmol) sono stati disciolti separatamente in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco.

15 L'NMR del residuo in metanolo e la TLC mostra lo stesso composto. I prodotti sono stati combinati essiccati e purificati mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-15% di metanolo in diclorometano a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-ammide (**128g**) (0,6 g, 95,42%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,14 (s, 2H), 8,41 (s, 3H), 8,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J = 5,8, 3,2$ Hz, 3H), 7,76 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,69 - 7,42 (m, 10H), 5,77 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,75 (d, $J = 12,4$ Hz, 3H), 1,18 (dd, $J = 8,1, 3,8$ Hz, 1H), 0,66 - 0,50 (m, 2H), 0,38 - -0,22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,80; MS (ES+) 570,3 (M+1); (ES-) 604,3 (M+Cl); Analisi calcolata per

25 $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2,05\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 58,25; H, 5,34; Cl, 10,68; N, 10,29; Trovato: C, 58,14; H, 5,58;

Cl, 11,02; N, 9,90.

Schema 129



Fase 1: Preparazione di (3-ammino-fenil)-naftalen-1-il-metanolo (129b)

A una soluzione agitata di naftalen-1-carbaldeide (**129a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,0 mL, 12,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente, spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL) e agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-fenil)-naftalen-1-il-metanolo (**129b**) (2,45 g, 98,27%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 6,91

(t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,63 - 6,49 (m, 2H), 6,38 (ddd, $J = 7,9, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-naftalen-1-il-metil)-fenil]-ammide (129c)

5 A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1 H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (2,47 g, 8,8 mmol) in DMF (40 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-naftalen-1-il-metanolo (129b) (2,0 g, 8,8 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (12,26 mL, 70,42 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 4,1 g, 8,8 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 42 ore
10 sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (350 mL) lavata con acqua (2 x 150 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%) a fornire acido 2-(3-cianofenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-naftalen-1-metil)-fenil]-ammide (129c)
15 (1,0 g, 22,17%) come un liquido appiccicoso marrone: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 7,99 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70 - 7,50 (m, 5H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-ammide (129d)

20 A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-naftalen-1-il-metil)-fenil]-ammide (129c) (1,0 g, 1,95 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,28 mL, 3,902 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il
25 residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata

ciclopropilmetanammina (2,053 g, 29,265 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a
riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a
essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25
mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante
5 cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-40% di etilacetato in esano) a
dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5 -trifluorometil-2H-pirazolo-3 -carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-
ammino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-ammide (129d) (0,60 g, 54,40%) come un liquido marrone;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,94
(dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89- 7,81 (m, 2H), 7,78 - 7,56 (m, 5H), 7,55 - 7,40 (m, 4H), 7,27 -
10 7,17 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 2,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,02 - 0,87 (m, 1H), 0,44 - 0,24 (m, 2H),
0,11 - -0,07 (m, 2H).

**Fase 4: Preparazione di acido [(3-{[2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-
pirazolo-3-carbonil]-ammino}-fenil)-naftalen-1-il-metil]-ciclopropilmetil-carbammico
terz-butilestere (129e)**

15 A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico
{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-ammide (**129d**) (0,60 g, 1,04 mmol) in
MeOH (12 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II)
esaidrato (0,29 g, 1,24 mmol) e anidride Boc (0,713 g, 3,11 mmol) seguita da addizione in
porzioni di boridruro di sodio (0,23 g, 6,21 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di
20 reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-
1,2-diammina (0,28 mL, 2,59 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di
reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto
in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con
cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL),
25 essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato

mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-1-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**129e**) (0,24 g, 34,46%)

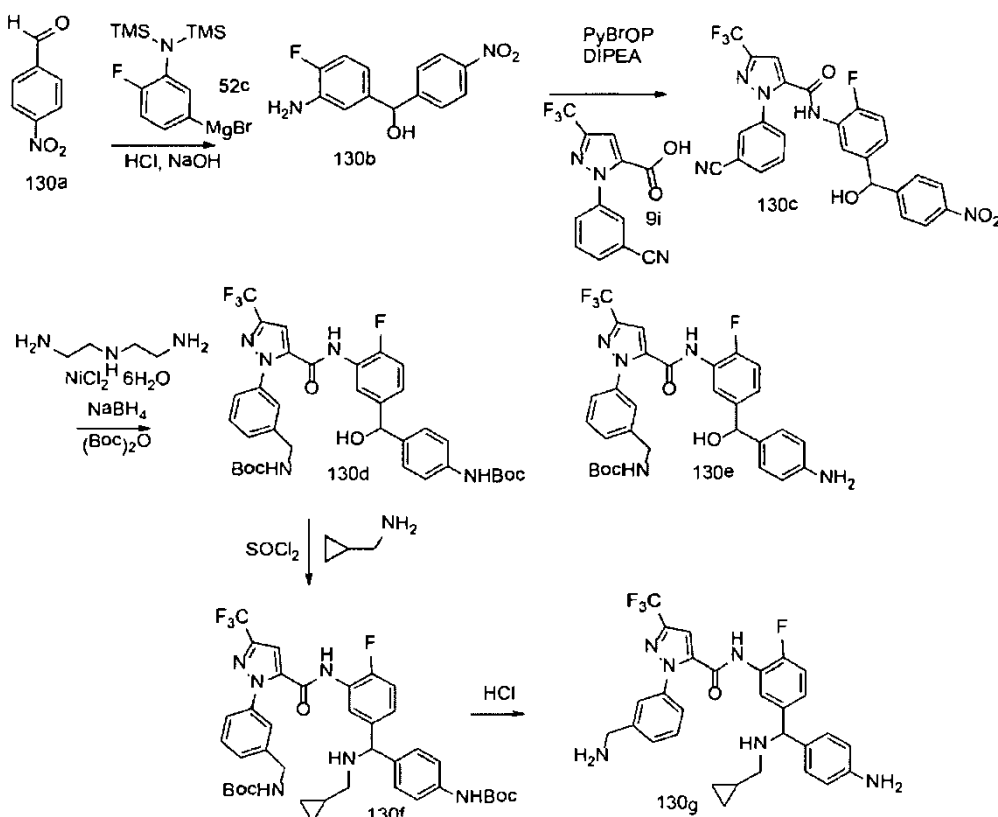
5 **Fase 5: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-ammide (129f)**

A una soluzione di [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-1-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (**129e**) (0,240 g, 0,358 mmol) in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-15% di metanolo in diclorometano a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-ammide (**129f**) (0,08 g, 39,28%) base libera come un solido cremoso chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,47 (m, 13H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 6,44 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03 - 2,74 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 0,55 (dd, J = 7,8, 3,4 Hz, 2H), 0,39 - 0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,79; MS (ES+) 570,3 (M+1); (ES-) 604,3 (M+Cl); 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(naftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**129f**) (0,28 g, 0,492 mmol) di cui sopra è stata purificata mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di metanolo in

cloroformio) e convertita in sale cloridrato disciogliendo il prodotto ottenuto in metanolo (5 mL) e trattandola con 10 equivalenti di HCl conc. La soluzione ottenuta è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione essiccata sotto vuoto a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(naftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

- 5 carbossammide (**129f**) cloridrato come un solido giallo pallido. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,10 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 8,56 (s, 4H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 8,00 (dd, $J = 7,0, 3,2$ Hz, 2H), 7,91 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 7H), 7,61 - 7,46 (m, 4H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,44 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,97 - 2,68 (m, 3H), 1,30 - 1,17 (m, 1H), 0,55 (dd, $J = 7,9, 3,6$ Hz, 2H), 0,41 - 0,21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO)
- 10 δ -60,78; MS (ES+) 570,3 (M+1); (ES-) 604,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: C, 58,02; H, 5,39; Cl, 10,38; N, 10,25; Trovato; C, 57,93; H, 5,30; Cl, 10,28; N, 10,01.

Schema 130



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (130g)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(4-nitrofenil)metanolo (130b)

5 A una soluzione agitata di 4-nitrobenzaldeide (**130a**) (1,813 g, 12 mmol) in tetraidrofurano (15 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (18,00 mL, 18,00 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione è stata spenta con acido cloridrico (10 mL, 2 N) e agitata per 30 minuti. La reazione è stata basificata con soluzione di bicarbonato di sodio ed estratta con etilacetato (2 x 250 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani allo 0-100%) a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(4-nitrofenil)metanolo (**130b**) (1,71 g, 6,52 mmol, resa del 54,3%) come un olio; ¹HNMR (300 MHz, D₂MSO-*d*₆) δ 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H, D₂O scambiabile). MS (ES-) 261,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (130c)

20 A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,011 g, 7,15 mmol) in DMF (20 mL) era (3-ammino-4-fluorofenil)(4-nitrofenil)metanolo (**130b**) (1,705 g, 6,50 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (5,66 mL, 32,5 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,64 g, 7,80 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (75 mL) ed estratta con etilacetato

(2 x 75 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**130c**) (2,081 g, 3,96 mmol, resa del 60,9%)
5 come un semisolido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 2H), 8,12 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98, -122,64; MS (ES+) 548,2
10 (M+Na); (ES-) 524,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-((5-((4-terzbutilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (130d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**130c**) (2,119 g, 4,03 mmol) in MeOH (60 mL)
15 raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (3,56 g, 16,13 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,516 g, 2,170 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (1,557 g, 40,3 mmol) lentamente nell'arco di 5 minuti. la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina
20 (1,995 mL, 18,28 mmol) e agitata per 30 minuti. La reazione è stata concentrata fino a essiccazione. Il residuo è stato diluito con acqua (200 mL). Il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione e purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a fornire terz-butile 3-(5-((5-((4-terzbutilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-
25 pirazol-1-il)benzilcarbammato (**130d**) (0,815 g, 1,165 mmol, resa del 28,9%) come una schiuma

incolore; MS (ES+) 722,4 (M+Na), (ES-) 698,3 (M-1) e *terz*-butile 3-(5-(5-((4-amminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**130e**) (0,35 g, 0,584 mmol, resa del 14,47%) come una schiuma incolore; MS (ES+) 622,3 (M+Na), (ES-) 598,3 (M-1).

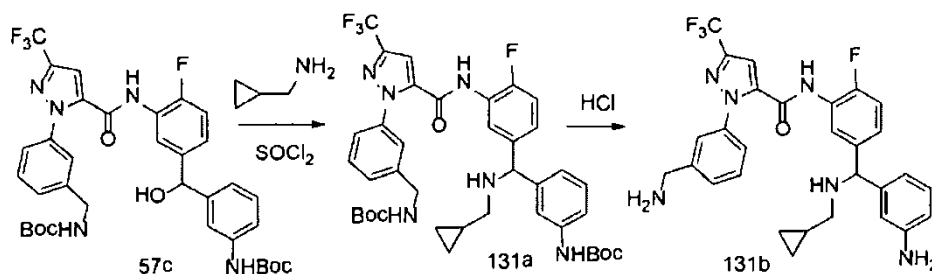
5 **Fase 4: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((4-
*terz*butossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-
fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**130f**)**

A una soluzione di 3-(5-(5-((4-*terz*butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**130d**) (0,798 g, 1,141 mmol) in diclorometano (25 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,178 mL, 2,435 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è stata trattata con trietilammina (1,7 mL, 12,19 mmol) agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata diluita con ciclopropilmetanammina (2,084 mL, 24,32 mmol) e concentrata a rimuovere la maggior parte del diclorometano seguita dall'addizione di acetonitrile (25,00 mL) e agitazione a
10 riflusso per 16 ore. La reazione è stata concentrata fino a essiccazione trattata con cloroformio (240 mL), lavata con acqua (100 mL), essiccata su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. La reazione è stata purificata mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 20%) per ottenere *terz*-butile 3-(5-(5-((4-*terz*butossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-
15 (trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**130f**) (297 mg, 0,395 mmol, resa del 34,6%)
20 come un olio giallo; MS (ES+) 753,5 (M+1), (ES-) 751,3 (M-1) Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**130g**)

A una soluzione a fornire *terz*-butile 3-(5-(5-((4-
25 *terz*butossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**130f**) (290 mg, 0,385 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico (1,170 mL, 38,5 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato essiccato in una pompa da vuoto e purificato mediante cromatografia flash su
5 colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA 80 in cloroformio) a ottenere il composto 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**130g**) (60 mg, 0,109 mmol, resa del 28,2%) base libera come un solido bianco. A una soluzione agitata di base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**130g**) (60 mg, 0,109 mmol) in metanolo (5 mL)
10 è stato addizionato acido cloridrico conc. (0,045 mL, 0,543 mmol) ed è stata concentrata per rimuovere i solventi in eccesso ed essiccata sotto vuoto a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **130g** (67,5 mg, 0,108 mmol, resa del 99%) sale cloridrato come un solido
15 bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,28 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,54 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,93 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 5H), 7,65 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,71 - 5,58 (m, 1H), 4,12 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,17 (ddt, J = 12,8, 8,1, 4,1 Hz, 1H), 0,59 - 0,50 (m, 2H), 0,31 (td, J = 5,8, 4,2 Hz, 2H).

Schema 131



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-

amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (131b)

Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-((5-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (131a)

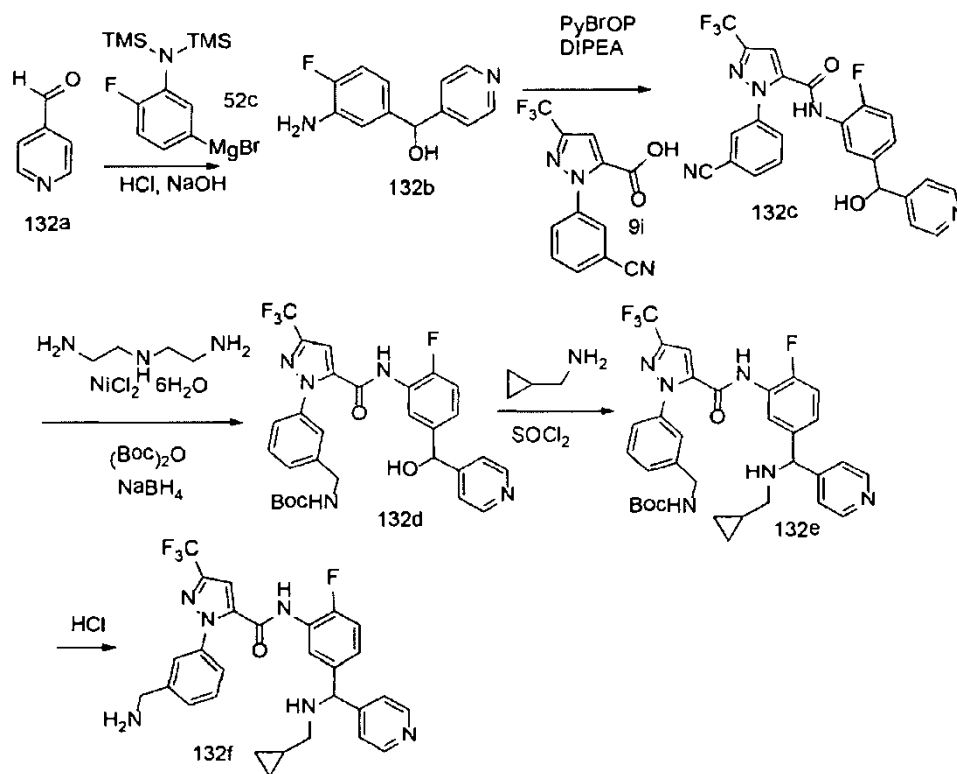
A una soluzione di terz-butile 3-(5-((5-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**57c**) (0,582 g, 0,832 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,130 mL, 1,776 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è stata trattata con trietilammina (0,771 mL, 5,53 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata trattata con ciclopropilmetanammina (1,520 mL, 17,73 mmol) e concentrata sotto vuoto per rimuovere la maggior parte del diclorometano, seguita dall'addizione di acetonitrile (20,00 mL) e agitazione a riflusso per 16 ore. La reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione disciolta in cloroformio (300 mL), lavata con acqua (100 mL), essiccata su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. La reazione è stata purificata mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 20%) a ottenere terz-butile 3-(5-((5-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**131a**) (115 mg, 0,153 mmol, resa del 18,37%) come una schiuma bianca; MS (ES+) 753,5 (M+1); (ES-) 751,4 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (131b)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-((5-((3-terz-butilossicarbonilamminofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo1-il)benzilcarbammato (**131a**) (115 mg, 0,153 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico (0,464 mL, 15,27 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato essiccato in pompa da vuoto e purificato mediante cromatografia flash su
5 colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA 80 in cloroformio) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**131b**) come base libera. A una soluzione agitata di base libera di composto **131b** (80 mg, 0,145 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico conc. (0,060 mL, 0,724 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata nel vuoto
10 fino a essiccazione a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-amminofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**131b**) pura (19 mg, resa del 20,98%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,30 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,55 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,91 (dd, J = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,70 - 7,61
15 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,81 - 5,56 (m, 1H), 4,11 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 1,17 (td, J = 9,7, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 0,60 - 0,51 (m, 2H), 0,31 (dt, J = 6,6, 4,6 Hz, 2H); MS (ES+) 553,3 (M+1), 575,3 (M+23), (ES-) 587,3 (M+35).

Schema 132



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-

((((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazolo-5-carbossammide (132f) Fase 1: Preparazione di (3-ammino-4-

5 fluorofenil)(piridin-4-il)metanolo (132b)

A una soluzione agitata di isonicotinaldeide (**132a**) (1,285 g, 12 mmol) in tetraidrofurano (15 mL) a 0 °C è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (6,46 g, 18,0 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione è stata spenta con acido cloridrico (10 mL, 2 N) e agitata per 30 minuti. La
10 reazione è stata basificata con soluzione di bicarbonato di sodio ed estratta con etilacetato (2 x 250 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL) essiccati e concentrati nel vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio) a dare (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metanolo (**132b**) (2,1 g, resa dell'80%) come un solido

giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 7,8, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,53 (ddd, *J* = 8,3, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,62 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H, D₂O scambiabile); Spett. di massa (ES+) 219.2, 241.1 (M+23), (ES-) 217.1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (132c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (2,88 g, 10,25 mmol) in DMF (20 mL) è stato addizionato (3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metanolo (**132b**) (2,034 g, 9,32 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammia (8,12 mL, 46,6 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 5,21 g, 11,18 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 37 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (75 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 75 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**132c**) (2,081 g, 4,32 mmol, resa del 46,4%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,99, -122,63; MS (ES+) 482,2 (M+Na). Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-((2-fluoro-5-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**132d**)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**132c**) (3,44 g, 7,15 mmol) in MeOH (100 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (6,30 g, 28,6 mmol) e cloruro di nichel (II) esaidrato (2,123 g, 8,93 mmol) seguiti da addizione di boroidruro di sodio (1,655 g, 42,9 mmol) lentamente per 5 minuti ed è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione è stata spenta con (N)-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (9,36 mL, 86 mmol) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato diluito con acqua (200 mL). Il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esano allo 0-100%) a fornire terz-butile 3-(5-((2-fluoro-5-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**132d**) (1,172 g, 2,002 mmol, 27%) come un solido bianco sporco; MS (ES+) 586,3 (M+1); (ES-) 584,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (132e**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-((2-fluoro-5-(idrossi(piridin-4-il)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**132d**) (1,172 g, 2,002 mmol) in diclorometano (40 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,312 mL, 4,27 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,855 mL, 13,31 mmol) concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (3,66 mL, 42,7 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (100 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su

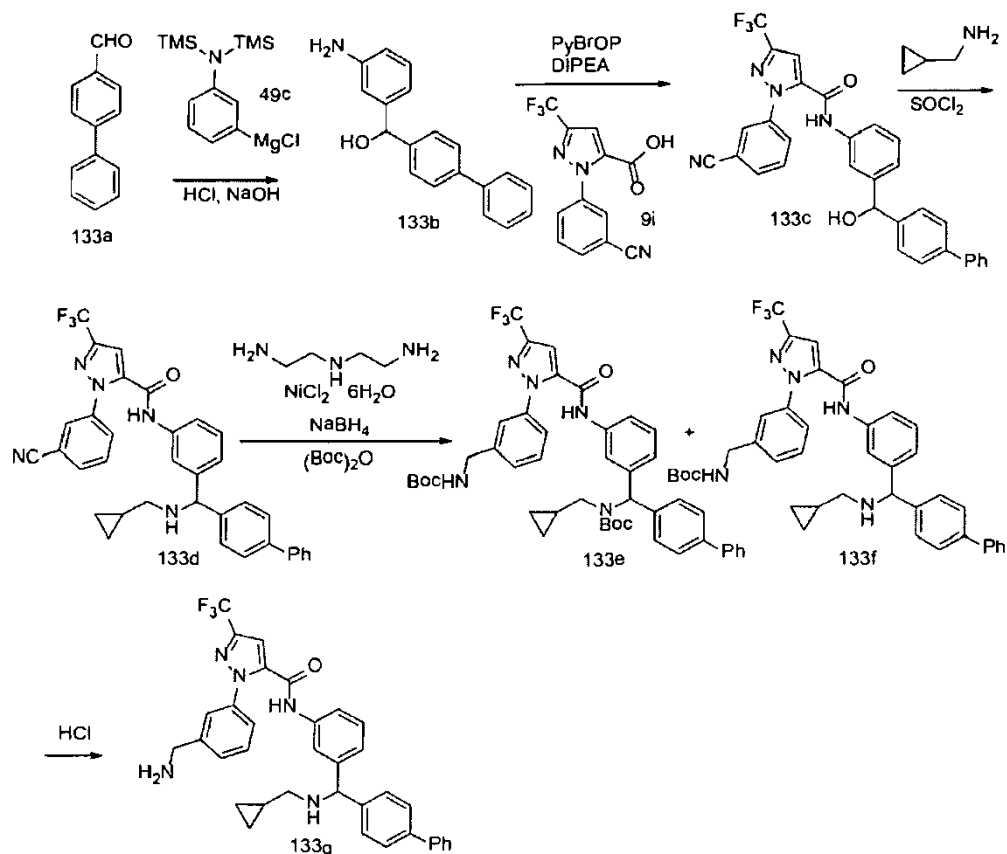
colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-20% di metanolo in cloroformio) ottenuto *terz*-butile 3-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**132e**) (127 mg, 0,199 mmol, resa del 9,94%) come una schiuma bianca; MS (ES+) 639,4 (M+1), (ES-) 637,4 (M-1).

5 **Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-
(((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazolo-5-carbossammide (132f)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**132e**) in metanolo
10 (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico (0,571 mL, 18,79 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA 80 in cloroformio) a dare il composto base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(piridina -4-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-
15 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**132f**). A una soluzione agitata di base libera di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (36 mg, 0,067 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato acido cloridrico conc. (0,028 mL, 0,334 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata nel vuoto fino a essiccazione a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-
20 (((ciclopropilmetil)ammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**132f**) (30 mg, 0,049 mmol, resa del 73,4%) sale cloridrato come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,95 - 8,84 (m, 2H), 8,56 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,33 - 8,21 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,6, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,65 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m,
25 2H), 7,44 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,12 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 6,9 Hz,

2H), 1,28 - 1,14 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,41 - 0,28 (m, 2H); MS (ES+) 539,3 (M+1), (ES-) 537,3 (M-1), 573,3 (M+35); Analisi calcolata per $C_{28}H_{26}F_4N_6O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$: C, 47,98; H, 5,03; N, 11,99; Cl, 14,98; Trovato: C, 48,20; H, 5,00; N, 11,57; Cl, 14,20.

Schema 133



5 Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(bifenil-4-il(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (133g)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-fenil)-bifenil-4-il-metanolo (133b)

A una soluzione agitata di bifenil-4-carbaldeide (**133a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato 3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil) magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente, spenta con Hcl 2 N (12,50 mL) e agitata per ulteriori 6 ore. La miscela di reazione è

stata neutralizzata con NaOH 2 N (15 mL), estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-fenil)-bifenil-4-il-metanolo (**133b**) (2,0 g, 72,64%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,44 (ddt, *J* = 8,4, 6,4, 1,8 Hz, 4H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,61 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,39 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(bifenil-4-il-idrossi-metil)-fenil]-ammide (133c**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,04 g, 7,263 mmol) in DMF (40 mL) è stato addizionato ((3-ammino-fenil)-bifenil-4-il-metanolo (**133b**) (2,0 g, 7,26 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (10 mL, 58,10 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 3,38 g, 7,26 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 42 ore e diluita con etilacetato (350 mL). La miscela di reazione è stata lavata con acqua (2 x 150 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30% a fornire acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(bifenil-4-il-idrossi-metil)-fenil]-ammide (**133c**) (2,0 g, 51,13%) come un liquido appiccicoso marrone rossastro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 5H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 4H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,01 (d,

$J = 3,8$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-ammino)-metil]-fenil}-ammide (133d)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(bifenil-4-il-idrossi-metil)-fenil]-ammide (**133c**) (2,0 g, 3,71 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,883 g, 7,43 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (4,2 mL, 55,71 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (40 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-40% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-ammino)-metil]-fenil}-ammide (**133d**) (1,0 g, 45,56%) come un liquido gommoso pallido; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 5H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 2,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,03 - 0,87 (m, 1H), 0,50 - 0,29 (m, 2H), 0,18 - -0,04 (m, 2H).

Fase 4: Preparazione di terz-butile ([1,1-bifenil]-4-il(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (133e) e terz-butile 3-(5-((3-([1,1'-bifenil]-4-il((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil))carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (133f)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-ammino)-metil]-fenil}-ammide (**133d**) (1,0 g, 1,69 mmol) in MeOH (24 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,48 g, 2,03 mmol) e anidride Boc (1,16 mL, 5,07 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,44 g, 10,14 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,5 mL, 4,23 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-40% di etilacetato/esano) a fornire.

1. *terz*-butil([1,1'-bifenil]-4-il(3-(1-(3-(((*terz*-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**133e**) (300 mg, 22,3%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 7H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 0,92 - 0,77 (m, 1H), 0,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,15 (s, 2H).

2. *terz*-butile 3-(5-((3-([1,1'-bifenil]-4-il((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**133f**) (280 mg, 23,81%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 5H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,39 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,99 - 0,89 (m, 1H), 0,47 - 0,32 (m, 2H),

0,12 - -0,02 (m, 2H).

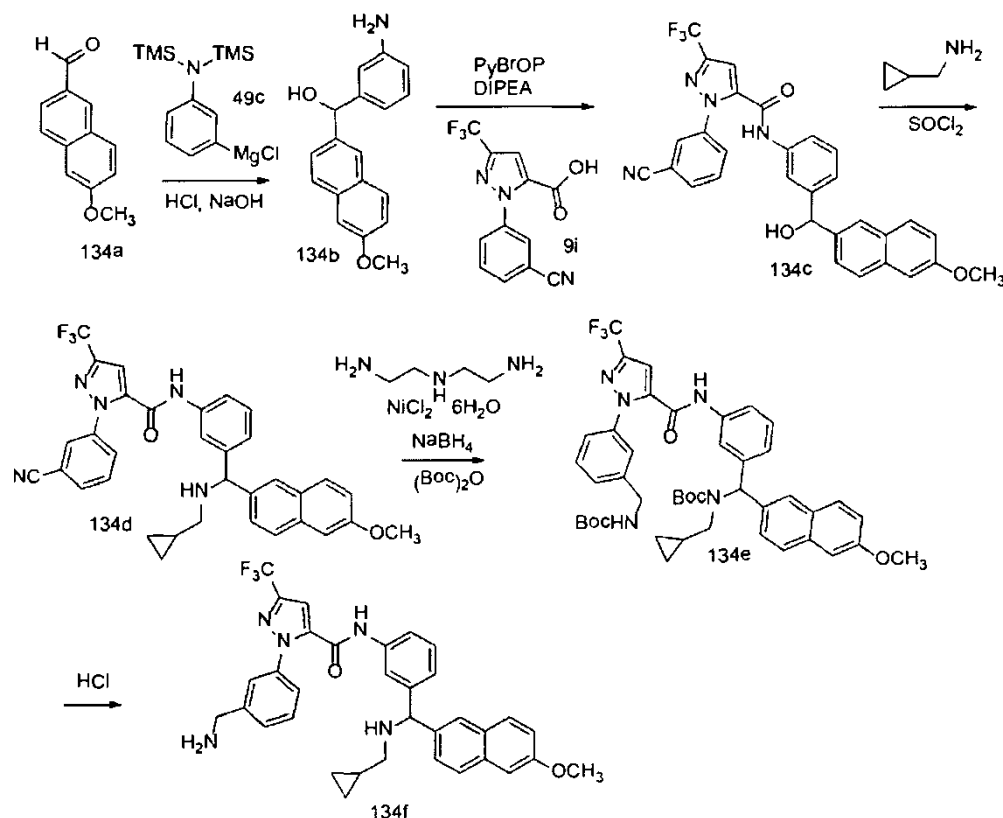
Fase 5: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-ammino)-metil]-fenil}-ammide (133g)

5 Una soluzione di terz-butile ([1,1'-bifenil]-4-il (3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**133e**) (300 mg, 0,37 mmol) e terz-butile 3-(5-((3-([1,1'-bifenil]-4-il((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**133f**) (280 mg, 0,4 mmol) sono stati
10 disciolti separatamente in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo solido bianco. L'NMR del residuo in metanolo e la TLC mostra lo stesso composto. I prodotti sono stati combinati essiccati e
15 purificati mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-15% di metanolo in diclorometano a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-ammino)-metil]-fenil}-ammide (**133g**) (0,250 g, 54,56%) come un solido bianco pallido. Questo è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 4 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in
20 cloroformio) a dare acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-ammino)-metil]-fenil}-ammide (**133g**) (0,14 gm) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,51 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 12H), 7,56 - 7,43 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,75 - 5,56 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,75 (q, *J* = 5,7, 4,9 Hz, 2H), 1,19 (td, *J* = 13,0, 10,7, 5,7
25 Hz, 1H), 0,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,42 - 0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77;

MS (ES+) 596,4 (M+1); (ES-) 630,3 (M+Cl), Analisi calcolata per $C_{35}H_{32}F_3N_5O \cdot 2,5HCl \cdot 2H_2O$:

C, 58,16; H, 5,37; Cl, 12,26; N, 9,69; Trovato: C, 58,11; H, 5,19; Cl, 11,86; N, 9,47.

Schema : 134



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(6-metossinaftalen-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (134f)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-fenil)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metanolo (134b)

A una soluzione agitata di 6-metossi-naftalen-2-carbaldeide (**134a**) (1,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore, spenta con HCl 2 N (12,50 mL) e agitata per ulteriori 6 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata basificata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH_4Cl saturo (50 mL), essiccati su $MgSO_4$ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su

colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-fenil)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metanolo (**134b**) (2,4 g, 85,92%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,56 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,38 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(6-metossi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-ammide (134c**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,6 g, 9,45 mmol) in DMF (48 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metanolo (**134b**) (2,4 g, 8,59 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (8,88 g, 68,72 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 4,40 g, 9,451 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 42 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL) lavata con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (100 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%] a fornire acido 2-(3-cianofenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(6-metossi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-ammide (**134c**) (2,4 g, resa del 51,50%) come un liquido appiccicoso marrone rossastro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,14 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,65 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-ammide (134d)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(6-metossi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-ammide (**134c**) (2,4 g, 4,42 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,05 g, 8,85 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (4,72 g, 66,3 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (40 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-40% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-ammide (**134d**) (1,3 g, 49,38%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 4H), 7,55 (td, *J* = 4,7, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 4,0 Hz, 3H), 7,13 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,890,79 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,05 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Fase 4: Preparazione di terz-butile ((3-(1-(3-((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(6-metossinaftalen-2-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (134e)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico

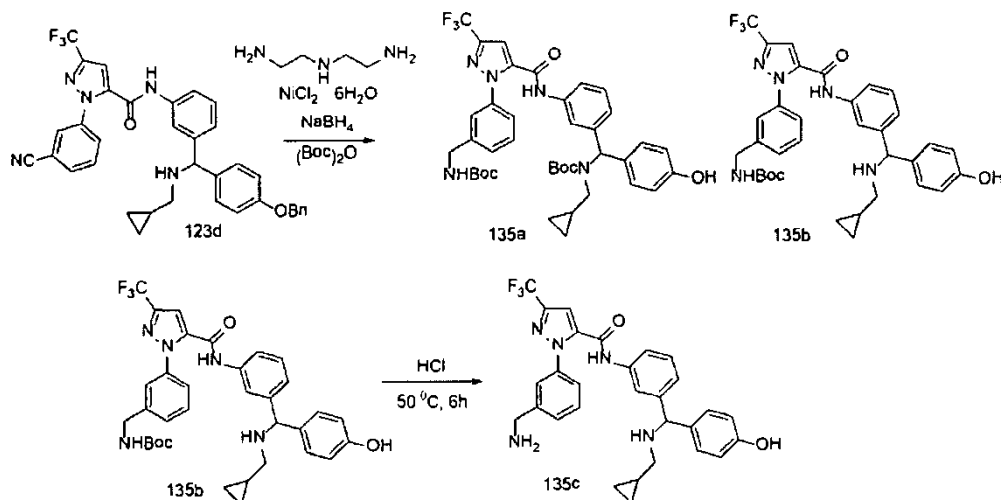
{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metile]-fenil}-ammide (**134d**) (1,3 g, 2,18 mmol) in MeOH (26 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,62 g, 2,619 mmol) e anidride Boc (1,5 mL, 6,547 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,500 g, 13,095 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,6 mL, 5,456 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato e l'estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% etilacetato/esano) a fornire *terz*-butil((3-(1-(3-(((*terz*-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(6-metossinaftalen-2-il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**134e**) (0,90 g, 51,57%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,4, 2,3 Hz, 4H), 7,14 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 - 1,29 (m, 9H), 0,68 - 0,50 (m, 1H), 0,23 - 0,04 (m, 2H), -0,06 - -0,21 (m, 1H), -0,18 - -0,31 (m, 1H).

Fase 5: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-ammide (134f)

A una soluzione di *terz*-butile ((3-(1-(3-(((*terz*-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(6-metossinaftalen-2-

il)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**134e**) (0,90 g, 1,13 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per
5 fornire un residuo solido bianco. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-15% di metanolo in diclorometano a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-(6-metossi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-ammide (BCX-7246, 155 mg, 20,5%) come un solido bianco sporco. Questo è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di
10 silice 4 g, eluendo allo 0-25% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(6-metossinaftalen-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**134f**) pura (0,085 g) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,30 - 10,12 (m, 2H), 8,52 (s, 3H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 16,4, 8,9 Hz, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 4H), 7,63 (tt, J = 5,8, 1,7 Hz, 2H), 7,57 -
15 7,42 (m, 3H), 7,34 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 5,82 - 5,57 (m, 1H), 4,11 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 1,20 (td, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 0,62 - 0,45 (m, 2H), 0,40 - 0,21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) (ES-) 634,3(M+Cl); Analisi calcolata per C₁₄H₃₂F₃N₅O₂·2HCl·2H₂O: C, 57,63; H, 5,41; Cl, 10,01; N, 9,88; Trovato: C, 57,50; H, 5,11; Cl, 9,86; N, 9,68.

Schema 135



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (135c)

Fase 1: Preparazione di terz-butile ((3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamido)fenil)(4-idrossifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (135a) e terz-butile 3-(5-(((3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-idrossifenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (135b)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123d**) (1,2 g, 2,26 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,57 g, 2,4 mmol) e anidride Boc (1,26 g, 5,79 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,44 g, 11,58 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,1 mL, 7,72 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL),

essiccati su MgSO_4 filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-60% di etilacetato/esano) a fornire:

1. terz-butile ((3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(4-idrossifenil)metil)(ciclopropiletil)carbammato (**135a**) (0,167 g, 7,55%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 6,5$ Hz, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 2H), 3,12 (dd, $J = 14,5, 6,7$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 14,5, 6,6$ Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (s, 9H), 0,58 (d, $J = 25,7$ Hz, 1H), 0,17 (ddt, $J = 13,6, 9,2, 4,4$ Hz, 2H), - 0,11 (dd, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 1H), -0,30 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,78; MS (ES+) 736,5 (M+1); (ES-) 734,1 (M-1).

2. terz-Butile 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-idrossifenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**135b**) (0,209 g, 10,93%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,9, 3,1$ Hz, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 3H), 6,68 - 6,62 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,00 - 0,81 (m, 1H), 0,41 - 0,32 (m, 2H), 0,07 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 636,4 (M+1); (ES-) 634,4 (M-1).

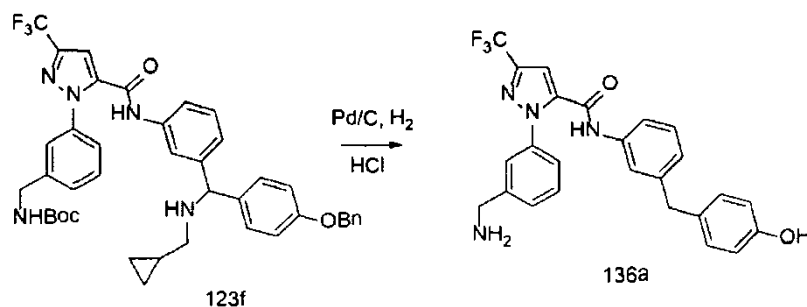
Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (135c)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-(((ciclopropilmetilammino)(4-idrossifenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**135b**)

(0,199 g, 0,313 mmol) in metanolo (3 mL) è stato addizionato HCl 12 N acquoso (0,652 mL, 7,83 mmol), la soluzione è stata agitata a 50 °C per 6 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% di metanolo in cloroformio) a ottenere (**135c**) (39 mg, resa del 23%) come un solido bianco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,74 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,43 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 5H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,11 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 0,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,27 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,78; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 536,3 (M+1), MS (ES⁻) 570,2 (M+Cl); Analisi calcolata per: C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·2.5H₂O·2.35HCl: C, 52,28; H, 5,35; Cl, 12,50; N, 10,51; Trovato: C, 52,16; H, 5,25; Cl, 12,39; N, 10,30.

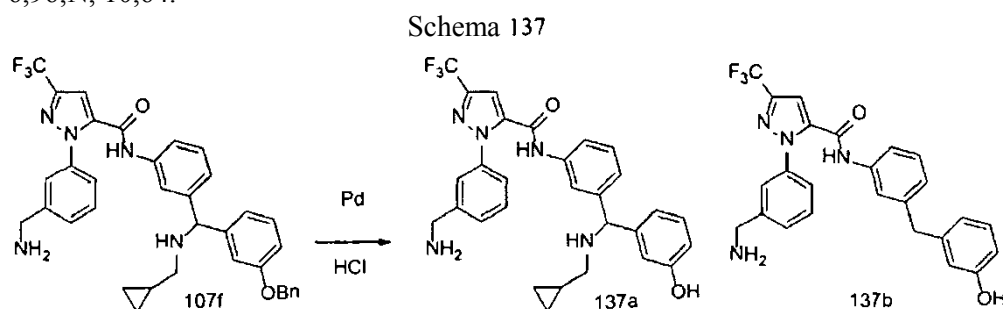
Schema 136



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(4-idrossibenzil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (136a**)**

A una soluzione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(4-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123f**) (0,2 g, 0,320 mmol) in metanolo (30 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (4 N in diossano, 0,799 mL, 3,20 mmol) e palladio (10% di Pd su carbonio) (0,102 g, 0,096 mmol). La miscela di reazione è stata idrogenata a 60 psi per 14 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite e concentrata sotto vuoto. Il

residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12 gm eluendo con lo 0-25% di metanolo in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(4-idrossibenzil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**136a**) (0,211 g) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 7,71 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 5,7, 3,5, 1,5 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 3H), 6,74 - 6,63 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,79 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES⁺) 467,3 (M+1); (ES⁻) 501,2 (M-1); Analisi calcolata per C₂₅H₂₁F₃N₄O₂·HCl·H₂O: C, 57,64; H, 4,64; Cl, 6,81; N, 10,76; Trovato: C, 57,91; H, 4,75; Cl, 6,96; N, 10,64.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (137a**) e 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-idrossibenzil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**137b**)**

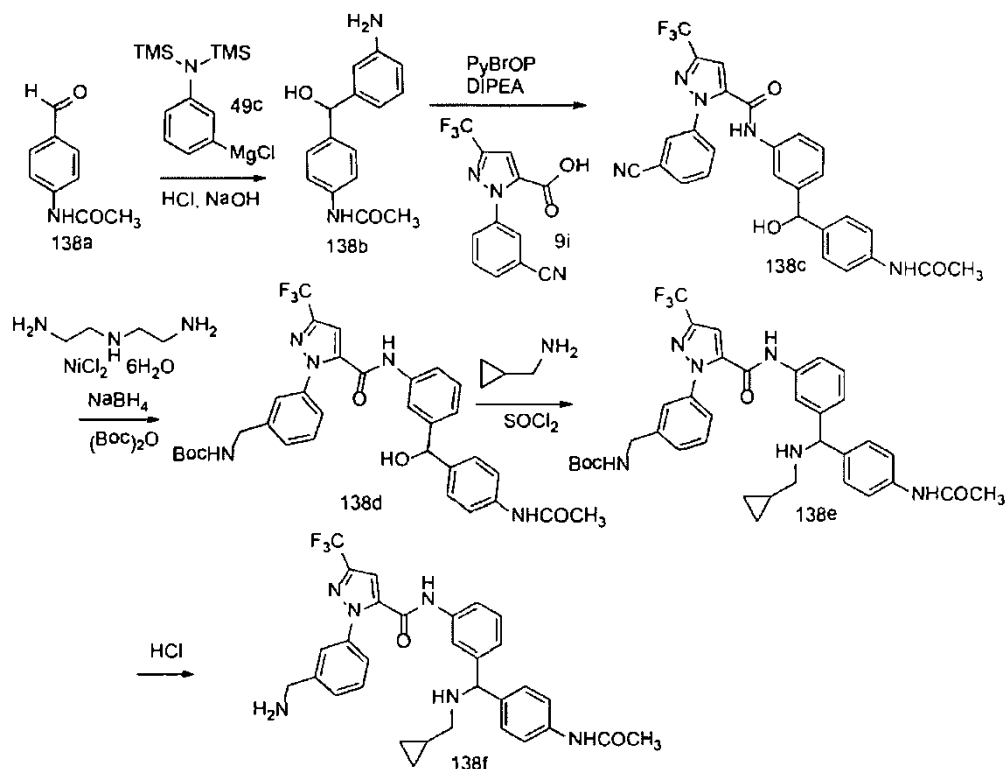
A una soluzione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**107f**) (0,31 g, 0,495 mmol) in metanolo (30 mL) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (4 N in diossano, 1,239 mL, 4,95 mmol) e palladio (10% di Pd su carbonio) (0,158 g, 0,149 mmol). La miscela di reazione è stata idrogenata a 60 psi per 14 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tampone di Celile e

concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 gm eluendo con lo 0-25% di metanolo in cloroformio) a ottenere

1. 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-idrossibenzil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-
5 pirazolo-5-carbossammide (**137b**) (0,211 g, 0,452 mmol, resa del 91%) come un solido
bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,49 - 8,32 (m, 3H),
7,72 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 4H), 7,26 (t, $J =$
7,8 Hz, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 6,66 - 6,51 (m, 3H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H);
 ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 467,3 (M+1); 489,2 (M+Na), (ES-) 465,3
10 (M-1); 501,2 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 57,64; H, 4,64; Cl,
6,81; N, 10,76; Trovato: C, 57,65; H, 4,64; Cl, 7,21; N, 10,68.

2. 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(3-
idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**137a**) (0,02 g,
0,037 mmol, resa del 7,54%) come un solido igroscopico; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ
15 11,05 (s, 1H), 10,09 (s, 2H), 9,80 (s, 1H), 8,62 (s, 4H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,76 (s, 1H),
7,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H),
7,25 - 7,10 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,78 (ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J =$
6,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 1,17 (tt, $J = 7,8, 4,5$ Hz, 1H), 0,63 - 0,44 (m,
2H), 0,32 (dt, $J = 6,5, 4,4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77; MS (ES+) 536,3
20 (M+1); (ES-) 570,3 (M-1); Analisi calcolata per
 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,5\text{C}_4\text{H}_9 \cdot 2,5\text{HCl} \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$: C, 49,56; H, 6,59; Cl, 17,82; N, 11,12;
Trovato: C, 49,81; H, 6,58; Cl, 17,65; N, 10,70 (Dall'analisi NMR e integrazione il
campione è contaminato con 2,5 equivalenti di ciclopropilmetilammina cloridrato).

Schema 138



Preparazione di N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (138f) Fase 1:
Preparazione di N-(4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)fenil)acetammide (138b)

- 5 A una soluzione agitata di N-(4-formilfenil)acetammide (**138a**) (1 g, 6,13 mmol) in tetraidrofurano (7 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (7,40 mL, 7,40 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 12 ore, spenta con HCl 2 N (15 mL) e agitata per ulteriori 6 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata basificata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici
- 10 sono stati combinati lavati con NH₄Cl saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a dare N-(4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)fenil)acetammide (**138b**) (1,455 g, 93%) come un solido giallo;
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 6,90 (t,

$J = 7,7$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,00 (s, 3H); MS (ES⁺): 279,2 (M + Na).

Fase 2: Preparazione di N-(3-((4-acetamidofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (138c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,514 g, 5,38 mmol) in DMF (27 mL) è stato aggiunto N-(4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)fenil)acetammide (138b) (1,38 g, 5,38 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (7,70 mL, 44,2 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 2,56 g, 5,38 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 22 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL) lavata con acqua (2 x 80 mL), soluzione salina (80 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a fornire N-(3-((4-acetamidofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (138c) (2,28 g) come un solido giallo, che è stato usato come tale per la fase successiva. MS (ES⁺): 542,2 (M + Na).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)(idrossi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (138d)

A una soluzione di N-(3-((4-acetamidofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (138c) (2,13 g, 4,10 mmol) in MeOH (70 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato aggiunto cloruro di nichel (II) esaidrato (0,524 g, 2,206 mmol) e di-terz-butildicarbonato (3,62 g, 16,40 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (1,583 g, 41,0 mmol) in un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina

(2,0 mL, 18,33 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in etilacetato (200 mL) e acqua (200 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con etilacetato (200 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (100 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a dare
5 **terz-butile 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)-(idrossi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (138d)** (1,284 g, 41% per 2 fasi). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,60 - 7,20 (m, 13H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 3,8
10 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,79; MS (ES⁺): 646,3 (M + Na).

Fase 4: Preparazione di **terz-butile 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (138e)**

15 A una soluzione di **terz-butile 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)-(idrossi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (138d)** (0,218 g, 1,953 mmol) in diclorometano (36 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,3 mL, 4,05 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1.800 mL, 12.92 mmol), agitata per 1 ora e concentrata sotto vuoto
20 fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (27 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanamina (3,70 mL, 41,4 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 14 ore, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (240 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante
25 cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a

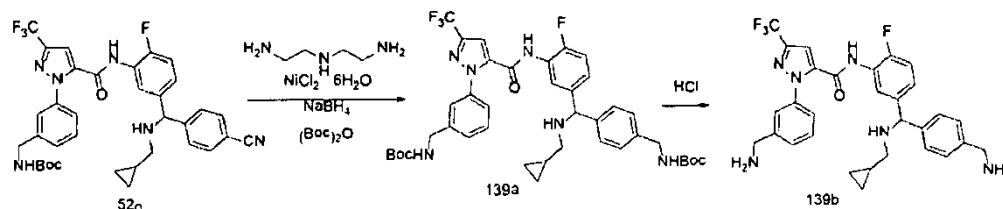
19:1]] a dare terz-butile 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**138e**) (240 mg) come un solido bianco; MS (ES⁺): 677,4 (M + H).

Fase 5: Preparazione di N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1-H-pirazolo-5-carbossammide (138f**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**138e**) (227 mg, 0,335 mmol) in 1,4-diossano (22 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (3,70 mL, 14,79 mmol, 4 M in 1,4-diossano). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna combiflash su gel di silice con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1) a dare N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**138f**) (43 mg) base libera come un solido bianco. Il prodotto purificato (**138f**) (41 mg) è stato disciolto in metanolo (10 mL) e trattato con HCl 4 N (acquoso 0,08 mL) seguito dalla concentrazione fino a essiccazione fino a N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (43 mg, 3,8% per 2 fasi) sale cloridrato come un solido giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,85 (s, 2H), 8,37 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 9H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,12 (td, J = 13,2, 12,5, 7,0 Hz, 1H), 0,64 - 0,47 (m, 2H), 0,37 - 0,22 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, scambio con D₂O) δ 7,79 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,64 - 7,40 (m, 11H), 5,51 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,16 - 0,98 (m, 1H), 0,64-0,54 (m,

2H), 0,32-0,24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,79; MS (ES $^+$): 577,3 (M + H);
Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 52,92; H, 5,59; N, 11,94; Trovato: 52,66; H,
5,51; N, 11,56; C, 52,66; H, 5,51; N, 11,56.

Schema 139



5 **Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (139b)**

Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-((5-((4-(terz-butilossicarbonilamminometil)fenil)((ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (139a)

10 A una soluzione di terz-butile 3-(5-((5-((4-(terz-butilossicarbonilamminometil)fenil)((ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (52g) (155 mg, 0,234 mmol) in MeOH (5 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato aggiunto cloruro di nichel (II) esaidrato (30,0 mg, 0,126 mmol) e di-terz-butile dicarbonato (206 mg, 0,936 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (90 mg, 2,339 mmol) per un periodo di
15 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N^1 -(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,110 mL, 1,006 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in etilacetato (100 mL) e acqua (60 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con etilacetato (60 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con
20 soluzione salina (60 mL), essiccati su MgSO_4 filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare terz-butile 3-(5-((5-((4-(terz-

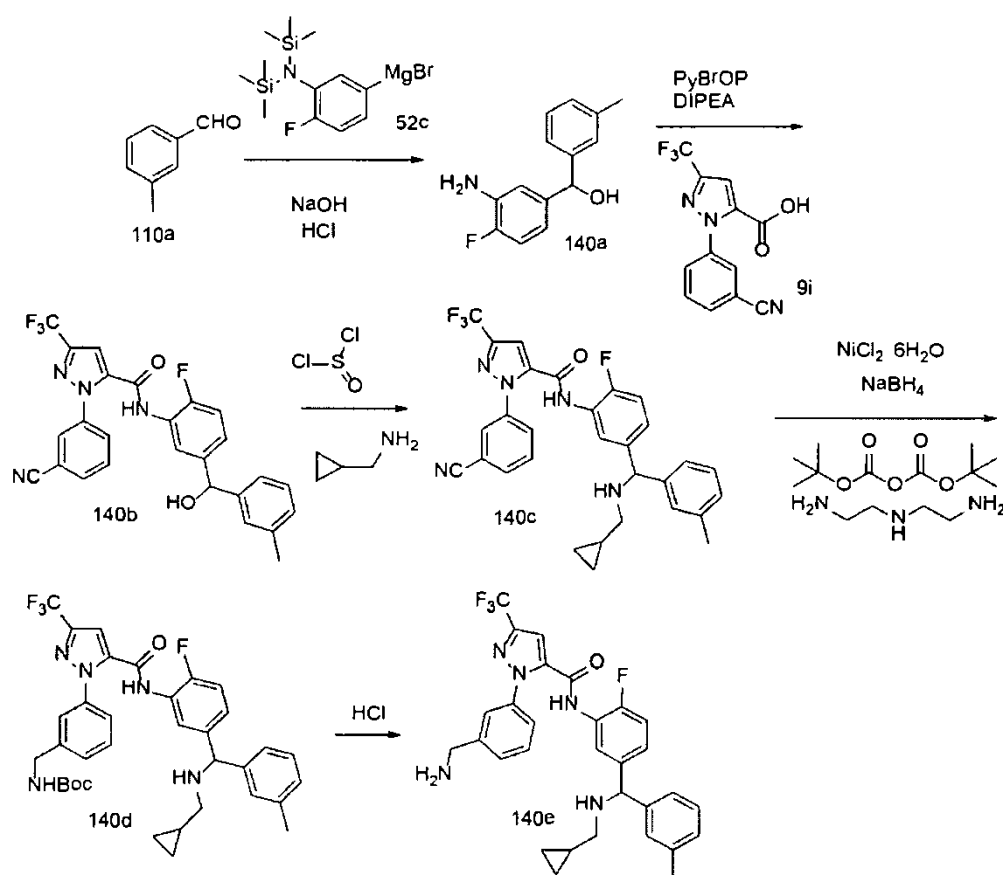
butilossicarbonilamminometil)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-
3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**139a**) (70 mg, 39%) come una gomma
incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 7,68 - 7,10 (m, 14H), 4,81 (s, 1H),
4,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 2H), 1,38 (s, 18H), 1,00-0,80
5 (m, 1H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), 0,07 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81 , - -
123,76; MS (ES⁺): 767,5 (M + H).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (139b)

10 A una soluzione a dare terz-butile 3-(5-((5-((4-(terz-butilossicarbonilamminometil)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-
3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**139a**) (60 mg) in 1,4-diossano (7 mL) è
stato addizionato cloruro di idrogeno (0,970 mL, 3,88 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a
temperatura ambiente per 21 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata,
15 lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato
mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0
a 1:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazolo-5-carbossammide (**139b**) (23 mg, 46%) base libera come una gomma incolore. La base
20 libera purificata (**139b**) è stata disciolta in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl 4 N
(acquoso 0,04 mL), agitato per 30 minuti seguito da concentrazione fino a essiccazione a dare 1-
(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-
fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**139b**) (31 mg) sale cloridrato
come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 10,29 (d, *J* = 38,5 Hz,
25 0H), 8,40 (s, 6H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 7,65 - 7,60 (m,

1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 3H), 7,40 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 2H), 1,23 - 1,09 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,30 (m, 2H); ¹H NMR (D₂O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,48 (m, 10H), 7,42 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,59 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,28 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -120,56; MS (ES⁺): 567,3 (M+1); Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₄N₆O·3HCl·4H₂O: C, 48,17; H, 5,52; N, 11,23; Trovato: C, 47,79; H, 5,78; N, 10,84.

Schema 140



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (140e) Fase 1:
Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(m-tolil)metanolo (140a)

A una soluzione agitata di 3-metilbenzaldeide (**110a**) (1,179 mL, 10 mmol) in

tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (52c) (18,00 mL, 18,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando HCl 2 N (10 mL, 20 mmol), agitata per 0,5 ore. La miscela di reazione è stata basificata da NaHCO₃ acquoso ed estratta con etilacetato (2 x 250 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL) essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esano dallo 0-100%) a dare (3-ammino-4-fluorofenil)(m-tolil)metanolo (**140a**) (1,771 g, 7,66 mmol, resa del 51,1%) come un olio giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 - 7,06 (m, 3H), 7,00 (dt, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,49 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 3,8 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H, D₂O scambiabile), 2,26 (s, 3H); Spett. di massa (ES⁺) 254,1 (M+24); (ES⁻) 230,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(m-tolil)metil)fenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (140b)

In una beuta a collo singolo da 100 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,341 g, 8,32 mmol), (3-ammino-4-fluorofenil)(m-tolil) metanolo (**140a**) (1,75 g, 7,57 mmol), bromo-*tris*-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop) (4,23 g, 9,08 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (20 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA, 6,59 mL, 37,8 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 200 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante

cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**140b**) (2,29 g, 4,63 mmol, resa del 61,2%) come un semisolido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,16 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 5H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 5,96 (d, J = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H); MS (ES⁺) 517,2 (M+Na), (ES⁻) 493,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (140c**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**140b**) (2,12 g, 4,29 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,668 mL, 9,15 mmol), agitato a temperatura ambiente per 2 ore e spento con trietilammina (3,97 mL, 28,5 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (7,83 mL, 91 mmol) e concentrata sotto vuoto a rimuovere il diclorometano. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (7,83 mL, 91 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (300 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 20%) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**140c**) (1,3 g, 2,374 mmol, resa del 55,4%) come un olio; MS (ES⁺) 548,3 (M+1), (ES⁻) 546,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(m-

**tolil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato
(140d)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**140c**) (1,25 g, 2,283 mmol) in
5 MeOH (25 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (1,993 g, 9,13 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,136 g, 0,571 mmol). Boroidruido di sodio (0,818 g, 22,83 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,110 mL, 10,27 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto
10 vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato diluito con acqua (200 mL). Il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione e purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a fornire terz-butile 3-(5-((5-((ciclopropilmetil)ammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**140d**) (0,864 g, 1,326 mmol, resa del 58,1%) come un solido
15 bianco.

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (140e)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-((5-((ciclopropilmetil)ammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**140d**) (0,8 g, 1,228
20 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno concentrato (3,73 mL, 123 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a ottenere 1-(3-
25 (amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetil)ammino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**140e**) come base libera. A una soluzione di base libera di composto **140e** in metanolo (10 mL) è stato addizionato acido cloridrico concentrato (0,121 mL, 1.450 mmol), agitato per 30 minuti e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a ottenere

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(m-tolil)metil)-2-

5 fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**140e**) (110 mg, resa del 60,7%)
sale cloridrato come un solido bianco. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,12 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,45 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,92 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 3H), 7,63 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H),
10 5,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (dd, J = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 0,60 - 0,51 (m, 2H), 0,29 (dd, J = 5,8, 4,1 Hz, 2H). MS (ES+) 552,3 (M+1), (ES-) 550,2 (M-1), 586,3 (M+35); Analisi calcolata per C₃₀H₂₉F₄N₅O·2HCl·2H₂O: C, 56,14; H, 5,18; N, 10,91; Cl, 10,90; Trovato: C, 56,01; H, 5,27; N, 10,72; Cl, 11,14.

The synthesis of compound 141e from compound 109a proceeds through several steps:

- 109a** (4-methoxybenzaldehyde) reacts with **52c** (a 4-fluorophenylmagnesium bromide derivative) in the presence of NaOH and HCl to form **141a** (1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)ethan-1-ol).
- 141a** reacts with **9i** (2-(4-cyanophenyl)-4-methyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid) in the presence of PyBrOP and DiPEA to form **141b** (1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluoro-2-((4-cyanophenyl)-1H-imidazol-5-yl)amino)phenylethan-1-ol).
- 141b** reacts with $\text{Cl-SO}_2\text{Cl}$ and NH_2 (likely a cyclic amine) to form **141c** (1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluoro-2-((4-cyanophenyl)-1H-imidazol-5-yl)amino)phenylethan-1-ol).
- 141c** is reduced using $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and NaBH_4 to form **141d** (1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluoro-2-((4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl)amino)phenylethan-1-ol).
- 141d** is treated with HCl to form **141e** (1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluoro-2-((4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl)amino)phenylethan-1-ol).

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(3-metossifenil)metanolo (141a)

- 642 -

100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(3-metossifenil)metanolo (**141a**) (1,8 g, 7,28 mmol, resa del 48,5%) come un olio marrone chiaro; ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,5, 2,7, 1,2 Hz, 2H), 6,50 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,48 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,71 (s, 3H); Spettrometria di massa (ES⁺) 270,2 (M+23); (ES⁻) 246,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (141b**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,227 g, 7,92 mmol) in DMF (20 mL) è stato addizionato (3-ammino-4-fluorofenil)(3-metossifenil) metanolo (**141a**) (1,78 g, 7,20 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (6,27 mL, 36,0 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 4,03 g, 8,64 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**141b**) (2,105 g, 4,12 mmol, resa del 57,3%) come un semisolido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,09 (m, 3H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,83 - 6,68 (m, 1H), 6,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,66 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H); MS (ES⁺) 533,2 (M+Na) (ES⁻) 509,2 (M-1)

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-

metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (141c)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**141b**) (2,05 g, 4,02 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,626 mL, 8,57 mmol) ed è stata agitata a
5 temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (3,72 mL, 26,7 mmol), agitata per 1 ora, è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,52 mL, 17,73 mmol) ed è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere diclorometano. La miscela di reazione è stato diluita con acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (8,00 mL, 92 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a
10 temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (300 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio (dallo 0 al 20%) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-
15 5-carbossammide (**141c**) (0,838 g, resa del 37,0%) come un semisolido bianco sporco; MS (ES+) 564,3 (M+1) (ES-) 562,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (141d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**141c**) (0,8 g, 1,42 mmol) in MeOH (25 mL) raffreddato con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (1,239 g, 5,68 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,084 g, 0,355 mmol). Boroidruro di sodio (0,508 g, 14,20 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di
25 reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta

con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,690 mL, 6,39 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato diluito con acqua (200 mL). Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, essiccato sotto vuoto e purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a fornire **terz-butile 3-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (141d)** (0,35 g, resa del 14,47%) come un solido bianco.

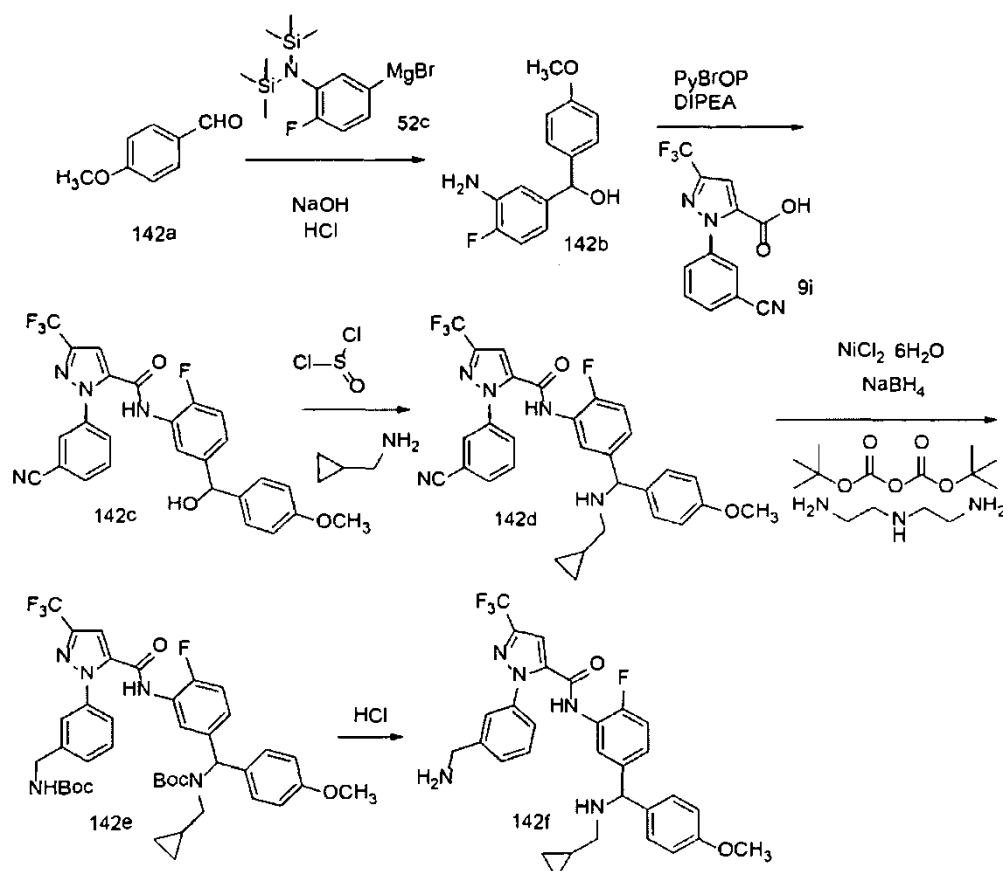
Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazolo-5-carbossammide (141e)

A una soluzione di **terz-butile 3-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (141d)** 0,69 g, 1,033 mmol) in metanolo (10 mL) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (3,14 mL, 103 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA 80 in cloroformio) a ottenere **1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (141e)** base libera come un solido bianco; A una soluzione di base libera di **terz-butile 3-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (141e)** in metanolo (10 mL) è stato aggiunto acido cloridrico (10 equivalenti) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a ottenere **1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (141e)** (200 mg) sale cloridrato come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,09 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,36 (d, J = 16,1 Hz, 3H, D₂O scambiabile), 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,48 (m, 6H), 7,36 (dt, J = 16,4, 9,2 Hz, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 0,28 (s, 2H); MS (ES+) 568,3(M+1), 590,3 (M+23); (ES-) 566,3 (M-1), 602,3(M+35); Analisi calcolata per C₃₀H₂₉F₄N₅O₂·3HCl·11,25H₂O: C, 51,60; H, 4,98; N, 10,03; Cl, 15,03; Trovato: C, 51,02; H, 4,85; N, 9,63; Cl, 15,63.

Schema 142



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (141f)

Fase 1: Preparazione di (3-ammino-4-fluorofenil)(4-metossifenil)metanolo (142b)

A una soluzione agitata di 4-anisalaldeide (**142a**) (1.825 mL, 15 mmol) in tetraidrofurano (15 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**)

(20,25 mL, 20,25 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta aggiungendo HCl 2 N (10 mL, 20 mmol), agitata per 0,5 ore. La miscela di reazione è stata basificata con NaHCO₃ acquoso saturo ed estratta con etilacetato (2 x 250 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL) essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-ammino-4-fluorofenil)(4-metossifenil)metanolo (**142b**) (2,125 g, 8,59 mmol, resa del 57,3%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28 - 7,13 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 3H), 6,74 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,47 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,71 (s, 3H).

MS (ES+) 270,2 (M+23); (ES-) 246,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (142c**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (2,63 g, 9,34 mmol) in DMF (20 mL) è stato aggiunto (3-ammino-4-fluorofenil)(4-metossifenil)metanolo (**142b**) (2,1 g, 8,49 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (7,40 mL, 42,5 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 4,75 g, 10,19 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**142c**)

(3,23 g, 6,33 mmol, resa del 74,5%) come un semisolido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 3H), 6,88 - 6,82 (m, 3H), 5,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,64 (dd, J = 4,0, 2,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+) 533,2 (M+Na), (ES-) 509,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (142d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(idrossi(4-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**142c**) (2,75 g, 5,39 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,840 mL, 11,50 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (0,771 mL, 5,53 mmol), agitata per 1 ora, è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,52 mL, 17,73 mmol) ed è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere diclorometano. La miscela di reazione è stata diluita con acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,520 mL, 17,73 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in cloroformio (300 mL), lavato con acqua (100 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio (dallo 0 al 20%) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetilammino)(4-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**142d**) (1,448 g, resa del 47,7%) come un semisolido bianco; MS (ES+) 564,3 (M+1), (ES-) 562,3 (M-1).

564,3 (M+1), (ES-) 562,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (142e)

fluorofenil)(4-metossifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (142e)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(4-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(142d)** (1,4 g, 2,484 mmol) in MeOH (25 mL) raffreddato con ghiaccio/acqua sono stati addizionati di-terz-butildicarbonato (2,169 g, 9,94 mmol) e cloruro di nichel (II) (0,148 g, 0,621 mmol). Boroidruo di sodio (0,890 g, 24,84 mmol) è stato addizionato lentamente in 15 minuti e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,208 mL, 11,18 mmol) agitata per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato diluito con acqua (200 mL). Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, essiccato sotto vuoto e purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g con lo 0-100% di etilacetato/metanolo 9:1 in esano) a fornire terz-butile ((3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-4-fluorofenil)(4-metossifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato **(142e)**

(0,906 g, resa del 47,5%) come un solido bianco.

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (142f)

A una soluzione di terz-butile ((3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-4-fluorofenil)(4-metossifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato **(142e)** (0,88 g, 1,146 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (3,48 mL, 115 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA 80 in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(4-

metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(142f)**

(0,487 g, 74%) base libera come un solido bianco; A una soluzione di base libera of terz-butile

3-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(4-metossifenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato **(142f)** (0,46 g, 0,81 mmol) in metanolo (10

5 mL) è stato addizionato acido cloridrico (10 eq) e agitato a temperatura ambiente per 30 minuti

e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-

((ciclopropilmetil)ammino)(3-metossifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-

5-carbossammide **(142f)** (80 mg) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,99 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,45 (s, 2H, D₂O

10 scambiabile), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,57 (dq, J = 17,6, 9,1, 8,4 Hz, 6H), 7,37 (t,

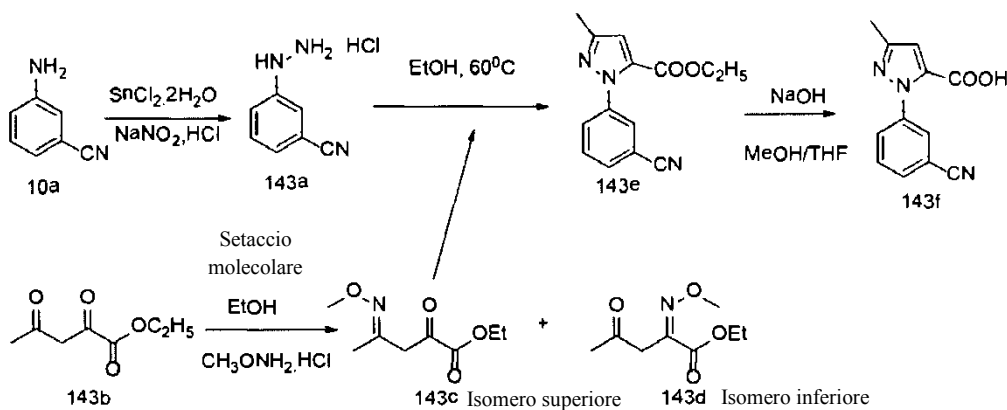
J = 9,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (s, 2H),

1,10 (s, 1H), 0,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,26 (s, 2H); Spett. di massa (ES-) 566,3 (M-1),

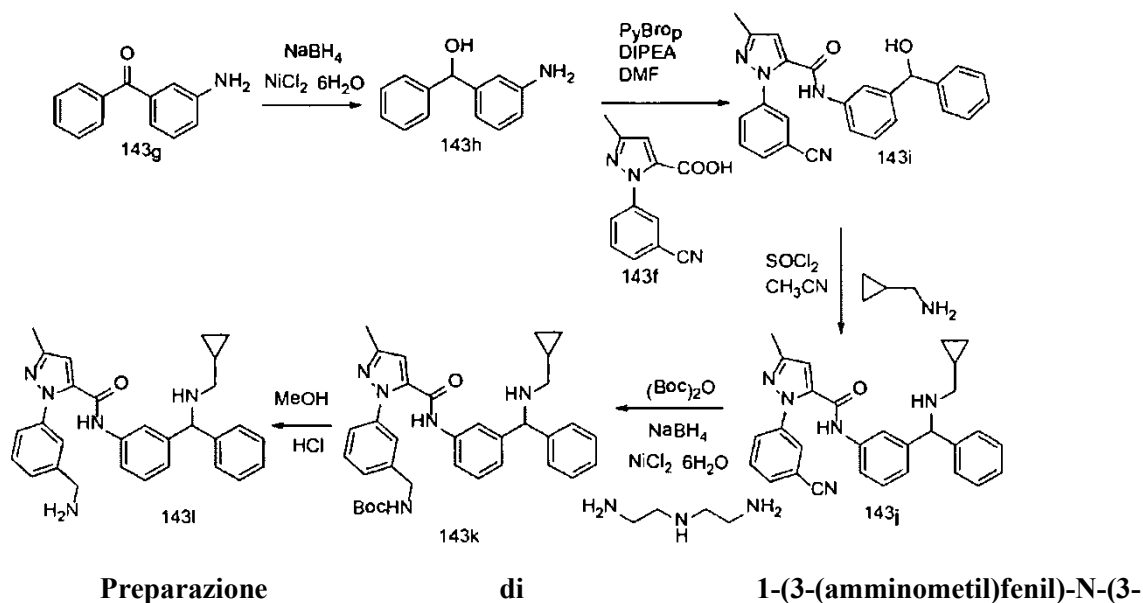
602,2(M+35); Analisi calcolata per C₃₀H₂₉F₄N₅O₂·2HCl·2H₂O: C, 53,31; H, 5,22; N, 10,36; Cl,

10,35; Trovato: C, 53,53; H, 5,12; N, 10,11; Cl, 10,59.

Schema 143



15



Fase 1: Preparazione di acido 4-metossiimmينو-2-osso-pentanoperossoico etilestere

5 (143c) e acido 2-metossiimmينو-4-osso-pentanoperossoico etilestere (143d)

A una sospensione di acido 2,4-diosso-pentanoico etilestere (**143b**) (25 g, 158,07 mmol) in etanolo (325 mL) sono stati addizionati metossilammina cloridrato (13,86 g, 165,97 mmol) e setacci molecolari (125 g). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e filtrata attraverso un letto hyflow. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e
10 il residuo ottenuto è stato disciolto in dietilere (600 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina (300 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto a ottenere il prodotto grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 400 g, eluendo con lo 0-20% di etilacetato in esano) a fornire:

1. Acido 2-metossiimmينو-4-osso-pentanperossoico etilestere (**143d**) (8 g, 27 %);
15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,28 - 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,76 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,30 - 1,16 (m, 3H).

2. Acido 4-metossiimmينو-2-osso-pentanperossoico etilestere (143c) (12 g, 41 %);
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,15

(s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Fase 2: Preparazione di 3-idrazinilbenzonitrile cloridrato (143a)

A 3-ammino-benzonitrile (**10a**) (34 g, 287,79 mmol) a 0 °C è stato addizionato lentamente goccia a goccia HCl (136 mL). A questo è stata addizionata una soluzione pre-
5 disciolta di nitrito di sodio (25,81 g, 374,13 mmol) in 50 mL di H₂O goccia a goccia a una velocità tale da mantenere la temperatura interna tra 0 e 5 °C. La reazione è stata agitata per 1 ora a 0 °C seguita dall'addizione goccia a goccia di una soluzione preparata fresca di cloruro stannoso diidrato (142,8 g, 633,147 mmol) in HCl concentrato (95,2 mL) mantenendo la temperatura interna tra 0 e 10 °C. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura
10 ambiente e agitata per 2 ore. Il 3-idrazinilbenzonitrile cloridrato grezzo (**143a**) ottenuto come un liquido color crema è stato utilizzato direttamente come tale per la fase successiva.

Fase 3: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico etilestere (143e)

A una sospensione di acido 4-metossiiimmino-2-osso-pentanperossico etilestere (**143c**)
15 (12 g, 64,11 mmol) in etanolo (120 mL) è stato addizionato 3-Idrazino-benzonitrile sale cloridrato preparato nella fase 2 (288 mL) con agitazione. La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte. L'avanzamento della reazione è stato verificato mediante TLC (EtOAc/n-Esa = 2:8). Dopo il completamento della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto per rimuovere l'etanolo. Il residuo ottenuto è stato estratto del solvente
20 con etilacetato (200 x 3). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (300 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto a ottenere il prodotto grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 250 g, eluendo con lo 0-16% di etilacetato in esano) a fornire acido 2-(3-cianofenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico etilestere (**143e**) (9 g, 55%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,92 (dt, $J =$
25 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 0,6$ Hz,

1H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Fase 4: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico (143f)

A una sospensione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico
5 etilestere (**143e**) (8,5 g, 33,3 mmol) in MeOH/THF (1/3, 21+63 mL) è stato addizionato NaOH
3 N (4 g, 100 mmol) sotto agitazione. La miscela di reazione è stata agitata per 2 ore
(l'avanzamento della reazione è stato controllato mediante TLC (MeOH/CHCl₃ = 1/9). La
miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere THF e metanolo. Lo strato
acquoso è stato acidificato utilizzando HCl concentrato a una temperatura di 5-15 °C ed estratto
10 con etilacetato (3 x 100). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (300
mL), essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-
pirazolo-3-carbossilico (**143f**) (6,7 g, 89%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (t, $J = 1,9$
Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,9$ Hz,
1H), 6,88 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

15 **Fase 5: Preparazione di (3-ammino-fenil)-fenil-metanolo (143h)**

A una soluzione agitata di (3-amminofenil)(fenil)metanone (**143g**) (0,97 g, 4,89 mmol)
in metanolo (25 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati, cloruro di nichel (II) esaidrato
(0,29 g, 1,22 mmol), seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (1,11 g, 29,4 mmol)
in 45 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a temperatura ambiente e
20 spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,057 mL, 9,79 mmol. La miscela di reazione
è stata agitata per 30 minuti e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato
con acqua (25 mL) estratto con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati
lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati filtrati e concentrati sotto vuoto fino a
essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel
25 di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 100%)] a fornire (3-ammino-fenil)-fenil-

metanolo (**143h**) (772 mg, 3,87 mmol, resa del 79%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 - 7,24 (m, 4H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,37 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H); MS (ES+) 222,1 (M+1), (ES-) 198,0 (M-1).

5 **Fase 6: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-fenil-metil)-fenil]-ammide (143i)**

A una soluzione agitata di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico (**143f**) (2,5 g, 11,002 mmol) in DMF (50 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-fenil-metanolo (**143h**) (2,19 g, 11,00 mmol), DIPEA (11,38 g, 88,02 mmol) e PyBrop (5,13 g, 11,00 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. L'avanzamento della reazione è stato verificato mediante TLC (EtOAc/n-Esa = 4:6). Dopo il completamento della reazione, la miscela è stata diluita con acqua (200 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 200 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 200 mL), soluzione salina (200 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto a fornire il prodotto grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 100 g, eluendo con il 15-35% di etilacetato in esano) a fornire acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-fenil-metil)-fenil]-ammide (**143i**) (0,55 gm), che è stata utilizzata come tale per la fase successiva.

20 **Fase 7: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (143j)**

A una soluzione ghiacciata di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-fenil-metil)-fenil]-ammide (**143i**) (0,5 g, 1,22 mmol) in acetonitrile (10 mL) è stato addizionato goccia a goccia cloruro di tionile (0,29 g, 2,45 mmol) mantenendo la temperatura interna tra 5-10 °C. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per un periodo di 3,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a

essiccazione e al residuo è stato addizionato acetonitrile (5 mL), ciclopropilmetilammina (1,31 g, 18,36 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte la massa di reazione per una notte. L'avanzamento della reazione è stato verificato mediante TLC (EtOAc/n-Esa = 4:6). La miscela di reazione al completamento è stata concentrata sotto vuoto
5 fino a essiccazione. Al residuo è stata addizionata acqua (50 mL) ed è stato estratto con etilacetato (3 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto a ottenere il prodotto grezzo. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con il 20-45% di etilacetato in esano) a fornire acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-
10 [(ciclopropilmetil-ammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (**143j**) (0,4 g, 71%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dq, *J* = 2,4, 1,5, 1,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,45 (dd, *J* = 12,8, 6,3 Hz, 2H), 1,87 - 1,82 (m, 3H), 0,91 - 0,77 (m,
15 1H), 0,46 - 0,25 (m, 2H), 0,11 - 0,05 (m, 2H).

Fase 8: Preparazione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenil-metil]-fenilcarbamoil}-3-metil-pirazolo-1-il)-benzil]-carbammico terz-butilestere (143k)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (**143j**) (0,36 g, 0,78 mmol) in MeOH
20 (10 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,22 g, 0,94 mmol) e anidride Boc (0,51 g, 2,34 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,17 g, 4,67 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,17 mL, 1,56 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata
25 sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e

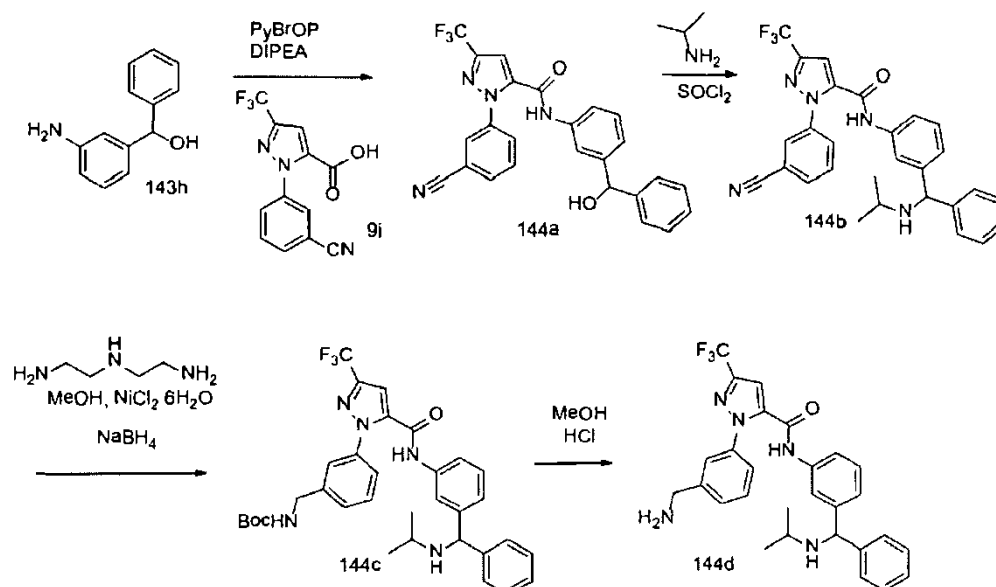
acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO_4 filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con il 30-45% di etilacetato/esano) a fornire acido [3-(5-{3-
5 [(ciclopropilmetil-ammino)-fenil-metil]-fenilcarbamoil}-3-metil-pirazol-1-il)-benzil]-
carbammico terz-butilestere (**143k**) (0,19 g, 43%); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 - 7,10 (m, 12H), 6,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,15 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 9H), 0,99 - 0,87 (m, 1H), 0,38 (dt, $J = 8,1$, 2,9 Hz, 2H), 0,04 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H).

10 **Fase 9: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-metil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (143l)**

A una soluzione di acido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-ammino)-fenil-metil]-fenilcarbamoil}-3-metil-pirazol-1-il)-benzil]carbammico terz-butilestere (**143k**) (0,18 g, 0,32 mmol) in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl concentrato (1 mL). La miscela di
15 reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato azeotropizzato con toluene (2 x 10 mL) ed etanolo (10 mL), essiccato in pompa da vuoto per fornire un residuo. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-6% di metanolo in diclorometano a fornire (0,08 g, 54%) come un solido giallo. Questo è stato nuovamente
20 ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di cma-80 in cloroformio) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo-5-carbossammide (**143l**) (10,74 μmol , resa del 6,67%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,46 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,29
25 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,29

(s, 3H), 2,27 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 1H), 0,44 - 0,30 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H);
MS (ES⁺) 466,4 (M+1); (ES⁻) 464,4 (M-1); 500,3 (M+Cl).

Schema 144



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

5 ((isopropilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (144d)

Fase 1: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossifenilmetil)fenil]ammide (144a)

In una beuta a collo singolo da 100 mL acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,682 g, 2,427 mmol), 3-amminofenil(fenil)metanolo (**143h**) (0,403 g, 2,023 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrop, 1,131 g, 2,427 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (DMF, 12 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA, 1,762 mL, 10,11 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed

estratto con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (30 mL), soluzione salina (30 mL), essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-80%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-
5 (idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (0,853 g, 1,845 mmol, resa del 91%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,64 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (dt, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,30 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,16
10 - 7,12 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 5,67 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO } d_6$) δ -60,96; MS (ES+) 485,2 (M+Na), MS (ES-) 590,3923 (M+Cl), 959,2 (2M-1).

Fase 2: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(isopropilammينو-fenil-metil)-fenil]-ammide (144b)

15 A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossifenilmetil)fenil]ammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0°C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. Isopropilammina (0,638 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato
20 disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata isopropilammina (0,638 g, 10,81 mmol)). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di
25 silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-

trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(isopropilammino-fenil-metil)-fenil]-ammide
(**144b**) (0,65 g, 60%) come un liquido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H),
8,15 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,74
(d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dt, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m,
5 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 4,91 (s, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 1,01
(d, *J* = 6,2 Hz, 6H); MS (ES-) 502,3 (M-1).

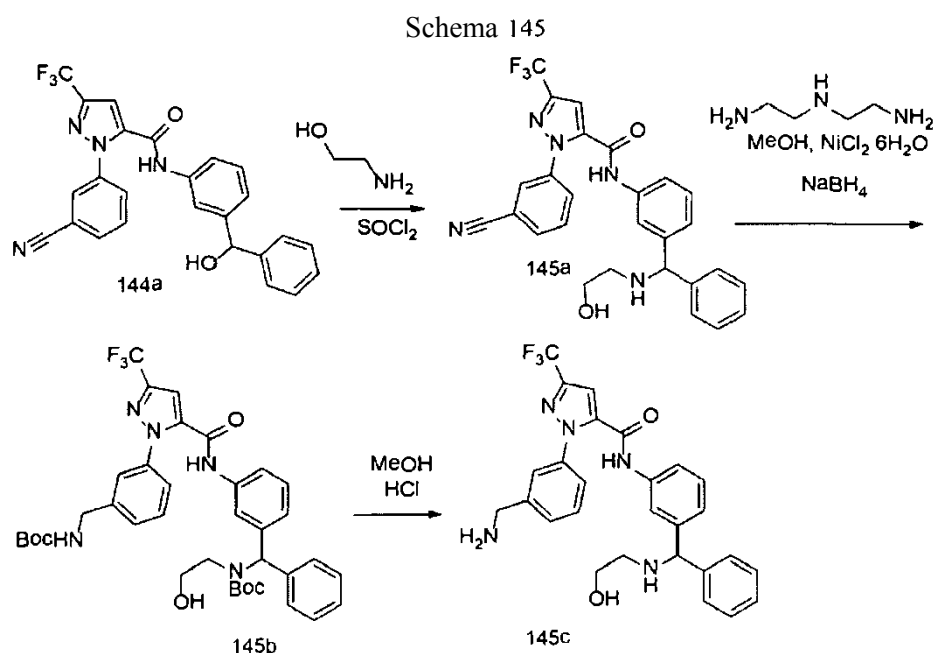
**Fase 3: Preparazione di acido (3-{5-[3-(Isopropilammino-fenil-metil)-
fenilcarbamoil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il}-benzil)-carbammico terz-butilestere (144c)**

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico
10 [3-(isopropilammino-fenil-metil)-fenil]-ammide (**144b**) (0,6 g, 1,19 mmol) in MeOH (15 mL)
raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,35 g, 1,49
mmol) e anidride Boc (0,779 g, 3,57 mmol) seguita dall'addizione in porzioni di Boroidruro di
sodio (0,27 g, 7,15 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a
temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,49 g,
15 4,764 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata
concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio
(25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL).
Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e
concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna
20 flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire acido (3-{5-[3-
(isopropilammino-fenil-metil)-fenilcarbamoil]3-trifluorometil-pirazol-1-il}-benzil)-carbammico
terz-butilestere (**144c**) (0,420 gm) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,69 - 7,16 (m, 14H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,21 - 1,09 (m,
6H); MS (ES-) 606,3 (M-1).

25 **Fase 4: Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-**

pirazolo-3-carbossilico [3-(isopropilammino-fenil-metil)-fenil]-ammide (114d)

A una soluzione di acido (3-{5-[3-(isopropilammino-fenil-metil)-fenilcarbamoil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il}-benzil)-carbammico terz-butilestere (**144c**) (0,4 gm 1,65 mmol) in MeOH (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,5 mL). La miscela di reazione è stata
5 agitata a temperatura ambiente per 19 ore. La massa di reazione è stata concentrata nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-15% di MeOH/DCM) a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(isopropilammino-metil-fenil)-ammide (0,250 g, 30%) come un solido giallastro. Questo è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna
10 flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((isopropilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144d**) (0,092 g, resa del 36,8%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 8,50 (s, 3H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,70 (m, 3H), 7,66 - 7,36 (m, 7H), 5,65 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,43 - 1,21 (m,
15 7H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,78; MS (ES+) 508,3 (M+1); 530,3 (M+Na); (ES-) 506,3 (M-1); 542,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₈F₃N₅O·1,95HCl·2,25H₂O: C, 54,31; H, 5,61; Cl, 11,17; N, 11,31; Trovato: C, 54,55; H, 5,37; Cl, 10,98; N, 11,00.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-idrossietilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (145c)

Fase 1: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(2-idrossi-etilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (145a)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossifenilmetil)fenil]ammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. È stato addizionato 2-ammino-etanolo (0,660 g, 10,81 mmol) e agitato per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato 2-ammino-etanolo (0,660 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di

silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-[(2-idrossi-etilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (145a) (0,75 g, 69%) come un liquido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 4,79 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 2H); MS (ES-) 504,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di terz-butile ((3-(1-(3-((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammido)fenil)(fenil)metil)(2-idrossietil)carbammato (145b)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(2-idrossi-etilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide **(145b)** (0,7 g, 1,38 mmol) in MeOH (15 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,41 g, 1,73 mmol) e anidride Boc (0,91 g, 4,15 mmol) seguita dall'addizione in porzioni di Boroidruo di sodio (0,31 g, 8,30 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,57 g, 5,54 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire terz-butile ((3-(1-(3-((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(fenil)metil)(2-idrossietil)carbammato **(145b)** (0,35 g, 36%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,57 (s,

1H), 7,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,34 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,46 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,31 - 3,10 (m, 2H), 3,09 - 2,83 (m, 2H), 1,32 (s, 18H); MS (ES-) 708,3 (M-1).

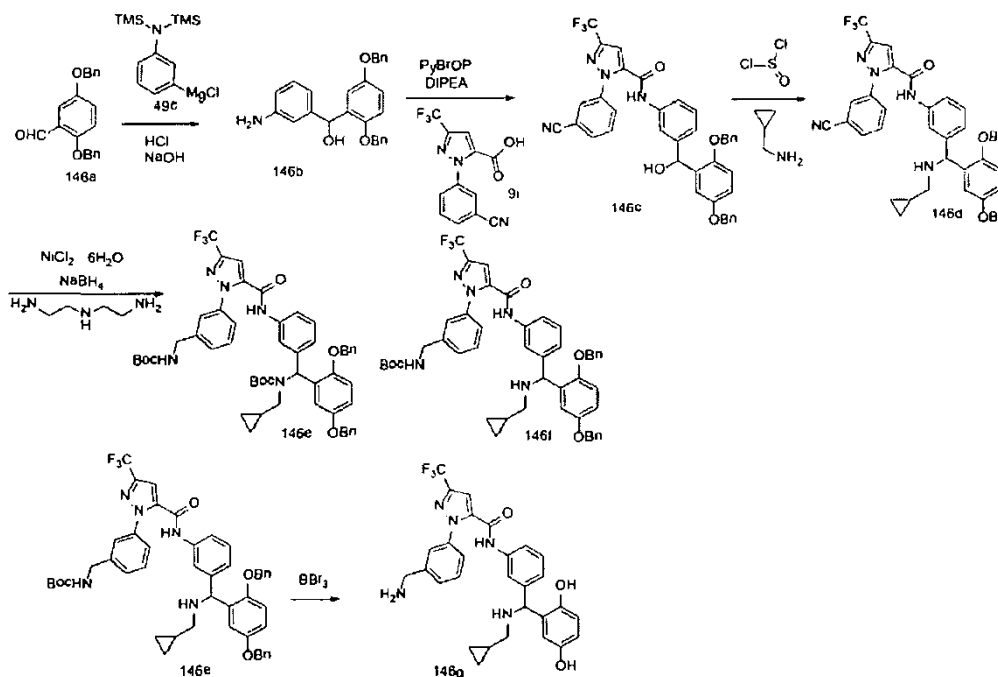
Fase 3 Preparazione di acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-

5 pirazolo-3-carbossilico {3-[(2-idrossi-etilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (145c)

A una soluzione di terz-butile ((3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil))-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)(fenil)metil)(2-idrossietil)carbammato **(145b)** (0,32 gm 0,45 mmol) in MeOH (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,4 mL).

La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore. La massa di reazione è stata concentrata nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-15% di MeOH/DCM) a fornire acido 2-(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(2-idrossi-etilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide **(145c)** (0,06 g, 26%) come un solido giallastro. Il prodotto è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di cma-80 in cloroformio) a dare **(145c)** puro (0,02 gm) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,97 (s, 2H), 8,41 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 - 7,48 (m, 7H), 7,47 - 7,33 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,71 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,89 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 510,3 (M+1); (ES-) 508,3 (M-1); 544,2 (M+Cl).

Schema 146



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2,5-diiodossifenil)metil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo-5-carbossammide (146g)

Fase 1: Preparazione di (3-aminofenil)(2,3-bis(benzilossi)fenil)metanolo (146b)

5 A una soluzione agitata di 2,5-bis(benzilossi)benzaldeide (**146a**) (3,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente, spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL) e agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-aminofenil)(2,5-bis(benzilossi)fenil)metanolo (**146b**) (2,4 g, 58,32 %) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 - 7,29 (m, 10H), 7,14 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,44 (m,

15 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,44 (m,

1H), 6,38 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 4H), 4,93 (s, 2H).

Fase 2: Preparazione di N-(3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (146c)

5 A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,57 g, 5,589 mmol) in DMF (40 mL) è stato addizionato (3-amminofenil)(2,5-bis(benzilossi)fenil)metanolo (**146b**) (2,3 g, 5,589 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (5,8 g, 44,93 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop 2,6 g, 5,589 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per
10 42 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (350 mL) lavata con acqua (2 x 150 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%] a fornire N-(3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**146c**) (2,55 g, 67,62 %) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,96 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 10H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 1,9$ Hz, 4H).
20

Fase 3: Preparazione di N-(3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (146d)

25 A una soluzione di N-(3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**146c**) (2,5 g, 3,705 mmol) in diclorometano

(50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,53 g, 7,41 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (4,826 g, 55,57 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a
5 riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-40% di etilacetato in esano) a dare N-(3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-
10 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**146d**) (0,9gm , 33,37 %) come un liquido appiccicoso marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,14 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,24 (m, 11H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 5,17
15 (s, 1H), 5,00 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 2,24 (qd, J = 12,0, 6,7 Hz, 2H), 1,86 (dt, J = 4,9, 2,4 Hz, 1H), 0,93 - 0,74 (m, 1H), 0,38 - 0,27 (m, 2H), 0,09 - -0,20 (m, 2H).

Fase 4: terz-butile 3-(5-((3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (146f)

20 A una soluzione di N-(3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**146d**) (0,9 g, 1,236 mmol) in MeOH (12 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,367 g, 1,548 mmol) e anidride Boc (0,809 g, 3,708 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio
25 (0,280 g, 7,416 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a

temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,510 mL, 4,944 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL).

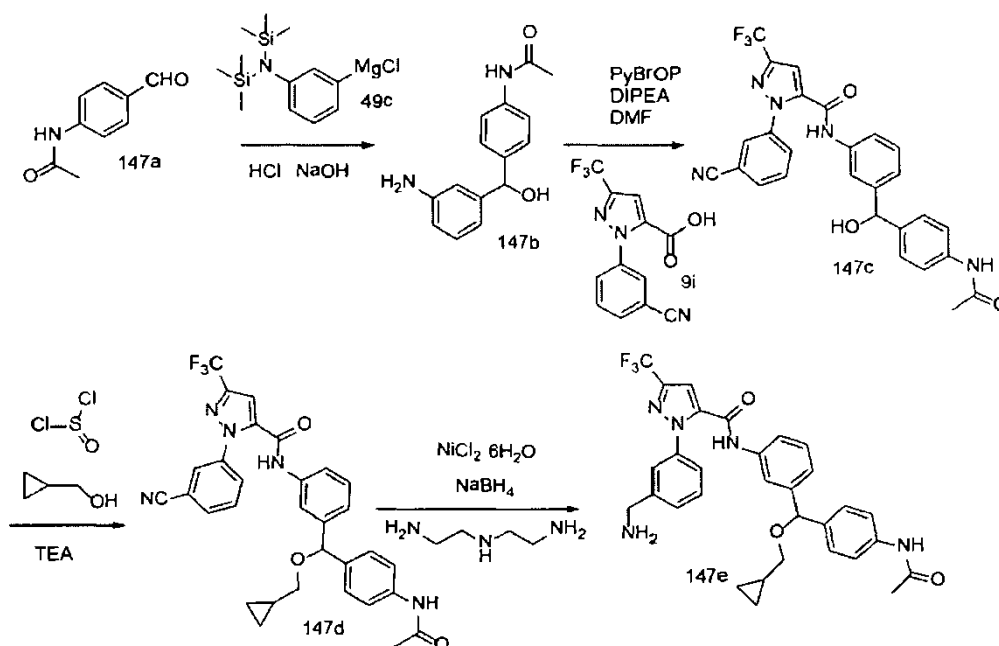
- 5 Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire

1. Terz-butile ((2,5-bis(benzilossi)fenil)(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (146e) (0,08 g, 6,94 %) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,24 (m, 17H), 7,10 - 6,83 (m, 2H), 6,63 - 6,47 (m, 2H), 5,02 (t, J = 11,7 Hz, 4H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,23 - 2,82 (m, 1H), 1,37 (s, 18H), 0,93 - 0,82 (m, 1H), 0,23 - 0,04 (m, 2H), -0,13 - -0,42 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,65; MS (ES+) 954,5 (M+Na); (ES-) 930,5 (M-1).
- 10
- 15 2. terz-butile 3-(5-((3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (146f) (0,12 g, 0,12 g, 11,67 %) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (dtq, J = 11,8, 9,6, 4,8 Hz, 13H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 - 6,75 (m, 2H), 5,01 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 4,1 Hz, 9H), 1,23 - 1,13 (m, 1H), 0,85 (s, 2H), 0,36 (dd, J = 21,4, 8,4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,784; MS (ES+) 832,5 (M+1); (ES) 830,4 (M-1).
- 20

- 25 **Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2,5-diidrossifenil)metil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo-5-carbossammide (146g)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((2,5-bis(benzilossi)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**146f**) (0,12 g, 0,144 mmol) in diclorometano (10 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato goccia a goccia sotto atmosfera di azoto tribromoborano (soluzione 1 M in diclorometano) (0,577 mL, 0,577 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con metanolo (5 mL) e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato triturato con metanolo ed essiccato sotto vuoto, questa fase è stata ripetuta quattro volte per fornire il prodotto grezzo. Il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g e 4 g, eluendo con CMA-80 in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2,5-diidrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**146g**) (0,045 g, 56,6 %) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,47 - 6,40 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,43 - 2,18 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,70; MS (ES+) 552,3 (M+1); (ES-) 550,3 (M+1); Analisi calcolata per C₂₈H₃₁N₅O₃·0,75HBr: C, 62,39; H, 5,73; N, 12,54; Trovato: C, 62,23; H, 5,44; N, 12,16.

Schema 147



Preparazione di N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (147e)

Fase 1: Preparazione di N-(4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)fenil)acetammide

5 (147b)

A una soluzione agitata di N-(4-formilfenil)acetammide (**147a**) (3,26 g, 20 mmol) in tetraidrofurano (30 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (24 mL, 24,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore alla stessa temperatura e spenta addizionando HCl 12 N (4,17 mL, 50,0 mmol), agitata per 1 ora. La miscela di reazione
10 è stata trattata con NaOH 2 N (30,0 mL, 60,0 mmol) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (50 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 120 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire N-(4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)fenil)acetammide (**147b**) (2,098 g, resa del
15 41%) come un solido giallo che è stato utilizzato come tale nella fase successiva; MS (ES-):

255,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di N-(3-((4-acetamidofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (147c)

Una beuta da 100 mL a collo singolo contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,61 g, 9,28 mmol), N-(4-((3-amminofenil)(idrossi)metil)fenil)acetammide (**147b**) (1,983 g, 7,74 mmol), bromo-trispirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 4,33 g, 9,28 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (44,9 mL, 580 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (6,74 mL, 38,7 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (250 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 250 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire N-(3-((4-acetamidofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**147c**) (1,159 g, resa del 29%) come un solido giallo; MS (ES⁻): 518,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (147d)

A una soluzione di N-(3-((4-acetamidofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**147c**) (1,139 g, 2,193 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,480 mL, 6,58 mmol), la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,528 mL, 10,96 mmol) e la soluzione è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è

stato disciolto in acetonitrile (20 mL) a questo ciclopropilmetanolo (18,64 mL, 254 mmol) e trietilammina (1,528 mL, 10,96 mmol) sono stati addizionati e agitati a 100 °C per 18 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%) a dare N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**147d**) (0,494 g, resa del 39%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,04 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,17 - 0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,93; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 574,4 (M+1), 596,4 (M+Na), MS (ES⁻) 572,2 (M-1).

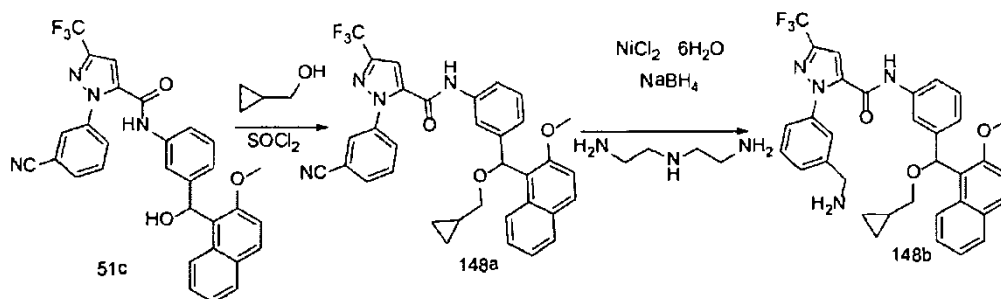
Fase 4: Preparazione di N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)-

1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (147e)

A una soluzione agitata di N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**147d**) (0,481 g, 0,839 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,100 g, 0,419 mmol), boroidruro di sodio (0,254 g, 6,71 mmol) è stato quindi addizionato in piccole porzioni in 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C, a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,906 mL, 8,39 mmol). La miscela è stata lasciata agitare per 30 minuti ulteriori prima dell'evaporazione del solvente. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 30 mL), quindi etilacetato (2 x 30 mL), gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro e filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati

via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con CMA80/cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetossi)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**147e**) (203 mg, resa del 42%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 9,93 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,62 - 7,48 (m, 6H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 4H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,21 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,04 (ddd, J = 12,7, 8,5, 5,3 Hz, 1H), 0,55 - 0,38 (m, 2H), 0,14 (tq, J = 4,5, 2,3, 1,9 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O) δ 7,62 - 7,41 (m, 8H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,13 - 0,96 (m, 1H), 0,46 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 2H), 0,13 (dd, J = 4,5, 2,3 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ 60,71; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 578,3 (M+1), MS (ES⁻) 612,3 (M+Cl); Analisi calcolata per: C₃₁H₃₀F₃N₅O₃: C, 64,46; H, 5,24; N, 12,12; Trovato: C, 64,03; H, 5,24; N, 11,77.

Schema 148



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)=N-(3-((ciclopropilmetossi)-2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (148b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-(cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (148a)

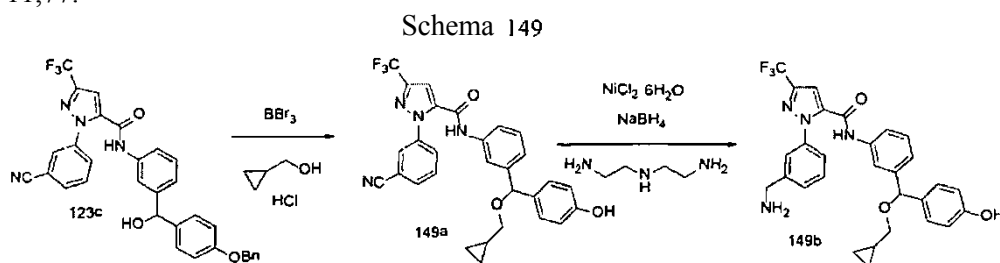
A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[idrossi-(2-metossi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-ammide (**51c**) (3,5 g, 6,45 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,413 mL, 19,35 mmol) e

agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è stata trattata con trietilammina (5,40 mL, 38,7 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 8 ore. La reazione è stata trattata con ciclopropanmetanolo (10,22 mL, 129 mmol), concentrata a rimuovere la maggior parte del diclorometano seguito dall'addizione di acetonitrile (50,0 mL) e riscaldamento a riflusso per 16 ore. La reazione è stata concentrata fino a essiccazione, diluita con acqua (200 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 300 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (100 mL), soluzione salina (100 mL) essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 120 g eluizione con etilacetato in esani dallo 0l a 30%) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**145a**) (2,5 g, resa del 65,0%) come un solido bianco.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (148b**)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**145a**) (1,862 g, 3,12 mmol) in metanolo (70 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,162 g, 0,680 mmol). A questo, tetraidroborato di sodio (1,181 g, 31,2 mmol) è stato addizionato in piccole porzioni per un periodo di 10 minuti. La reazione è stata agitata per 1 ora, spenta addizionando N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,805 g, 7,80 mmol) e agitata per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata per rimuovere il metanolo, diluita con acqua (150 mL) e agitata per 30 minuti. Il solido separato è stato raccolto mediante filtrazione, essiccato nel vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 40 g eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(2-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**148b**) (0,91 g, resa del 48,5%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 9,93 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,62 - 7,48 (m, 6H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 4H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,21 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,04 (ddd, J = 12,7, 8,5, 5,3 Hz, 1H), 0,55 - 0,38 (m, 2H), 0,14 (tq, J = 4,5, 2,3, 1,9 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , D₂O) δ 7,62 - 7,41 (m, 8H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,37 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,13 - 0,96 (m, 1H), 0,46 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 2H), 0,13 (dd, J = 4,5, 2,3 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,71.; MS (ES+) 578,3 (M+1), MS (ES-) 612,3 (M+Cl).; Analisi calcolata per C₃₁H₃₀F₃N₅O₃:C, 64,46; H, 5,24; N, 12,12; Trovato: C, 64,03; H, 5,24; N, 11,77.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (149b) Fase 1:
Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (149a)

A una soluzione di N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**123c**) (1,0 g, 1,759 mmol) in diclorometano (30 mL) raffreddata a -78 °C è stato addizionato goccia a goccia sotto un flusso positivo di azoto tribromoborano (soluzione 1 M in diclorometano) (5,28 mL, 5,28 mmol) per un periodo di 10 minuti. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanolo (6,44 mL, 88 mmol), fatta evaporare, questo ciclo è stato ripetuto due volte poi fino a essiccazione. A questo residuo è stato addizionato ciclopropilmetanolo (6,44 mL, 88 mmol) e

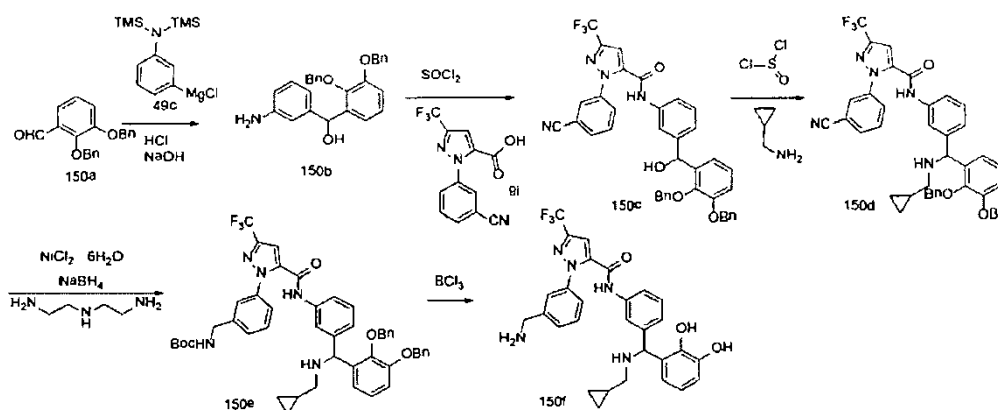
cloruro di idrogeno (8,79 mL, 35,2 mmol) ed è stato tenuto a riflusso per 16 ore. Il solvente in eccesso è stato fatto evaporare, alla beuta sono stati addizionati 5 g di gel di silice e cloroformio (30 mL) ed è stato fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi) (4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**149a**) (0,485 g, resa del 52%) come un solido bianco che è stato usato come tale nella fase successiva; MS (ES-) 531,1 (M-1), 567,1 (M+Cl);

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (149b**)**

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**149a**) (0,430 g, 0,807 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,096 g, 0,404 mmol), boroidruo di sodio (0,244 g, 6,46 mmol) è stato quindi addizionato in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C, a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,872 mL, 8,07 mmol). La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua (50 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 50 mL), quindi etilacetato (2 x 50 mL), gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro e filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [(gel di silice 40 g, eluendo con CMA80/cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(4-idrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**149b**) (51 mg, resa del 12%) come un solido incolore. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,37 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,35 -

7,23 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,39 (s, 2H, D₂O scambiabile), 1,11 - 0,96 (m, 1H), 0,44 (ddd, $J = 7,9, 3,7, 2,5$ Hz, 2H), 0,13 (ddd, $J = 6,7, 3,3, 2,0$ Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ D₂O) δ 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,45 (dd, $J = 4,8, 2,3$ Hz, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,75 - 6,68 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,11 - 0,96 (m, 1H), 0,45 (ddd, $J = 7,8, 3,7, 2,4$ Hz, 2H), 0,13 (ddd, $J = 6,7, 3,3, 2,0$ Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,71; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 537,3 (M+1), MS (ES⁻) 535,3 (M-1), 571,3 (M+Cl); Analisi calcolata per: C₂₉H₂₇F₃N₄O₃·0.5H₂O: C, 63,85; H, 5,17; N, 10,27; Trovato: C, 63,91; H, 5,30; N, 10,24.

Schema 150



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2,3-diidrossifenil)metil)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(2,3-bis(benzilossi)fenil)metanolo (150b)

A una soluzione agitata di 2,3-bis(benzilossi)benzaldehyde (**150a**) (3,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante

cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(2,3-bis(benzilossi)fenil)metanolo (**150b**) (2,5 g, 60,75 %) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 8H), 7,05 (s, 3H), 6,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H),
5 6,37 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,91 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H).

Fase 2: N-(3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (150c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico
10 (**9i**) (1,2 g, 4,26 mmol) in toluene (30 mL) e DMF (15 gocce) è stato addizionato a 0 °C SOCl₂ (1,16 g, 9,79 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 3,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (100 mL) e sono stati addizionati (3-amminofenil)(2,3-bis(benzilossi)fenil)metanolo (**150b**) (2,5 g, 3,58 mmol) e trietilammina (5 mL). La miscela di
15 reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (350 mL) lavata con acqua (2 x 150 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%] a fornire N-(3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**150c**) (2,4 g, 83,50%) come un
20 solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,61 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 6H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 4H), 6,01 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,99 - 4,77 (m, 2H).
25 Fase 3: N-(3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**150d**)

A una soluzione di N-(3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (3,0 g, 4,44 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,0 g, 8,40 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (1,26 g, 17,76 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-40% di etilacetato in esano) a dare N-(3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**150d**) (2,0 g, 61,8 %) come un liquido appiccicoso marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,3, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,64 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 3H), 7,42 - 7,27 (m, 8H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 14,4 Hz, 4H), 5,14 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 4,90 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 2,24 (dt, J = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 0,84 (dq, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 0,37 - 0,25 (m, 2H), 0,09 - -0,11 (m, 2H).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (150e)

A una soluzione di N-(3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**150d**) (0,9 g, 2,748 mmol) in MeOH (12 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,78 g, 3,297 mmol) e

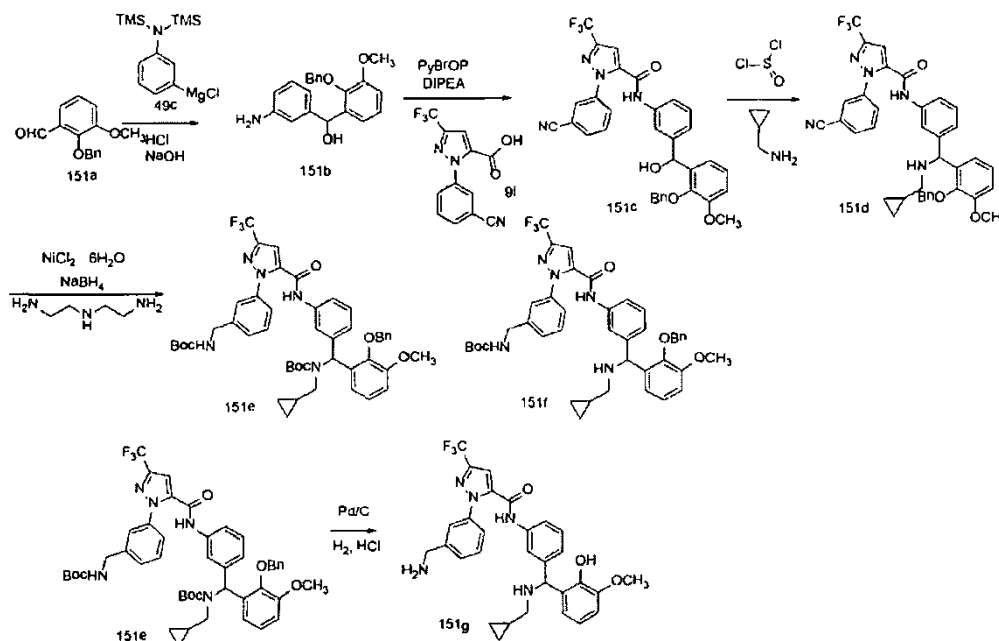
anidride Boc (1,8 g, 8,244 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,623 g, 16,488 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,75 mL, 6,870 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire terz-butile 3-(5-((3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (150e) (0,530 g, 23,18 %) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (dt, J = 7,8, 2,3 Hz, 4H), 7,43 - 7,39 (m, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 8H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 3H), 5,18 - 5,08 (m, 2H), 4,89 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 0,90 - 0,78 (m, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES⁺) 832,5 (M+1); (ES⁻) 830,4 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2,3-diidrossifenil)metil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo-5-carbossammide (150f)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(3-((2,3-bis(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetilammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**150e**) (0,375 g, 0,451 mmol) in diclorometano (10 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato goccia a goccia sotto atmosfera di azoto boro tricloruro (soluzione 1 M in diclorometano, 1,8 mL, 1,8 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di

reazione è stata spenta con metanolo (5 mL) e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato triturato con metanolo ed essiccato sotto vuoto, questa fase è stata ripetuta quattro volte per fornire il prodotto grezzo. Il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g e 4 g, eluendo con CMA-80 in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2,3-diidrossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**150f**) (0,02 g, 0,036 mmol, resa dell'8,04%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,65 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,02 - 0,88 (m, 1H), 0,53 - 0,29 (m, 2H), 0,22 - 0,02 (m, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,70; ¹³CNMR (75 MHz, DMSO) δ 191,41, 173,39, 156,44, 145,17, 145,04, 144,57, 143,73, 139,01, 137,92, 128,75, 127,74, 127,15, 123,40, 123,38, 123,27, 122,64, 118,82, 118,72, 118,43, 114,03, 64,03, 51,75, 44,67, 10,46, 3,49, 3,28; MS (ES+) 552,3 (M+1); (ES-) 550,3 (M-1); Analisi calcolata per C₂₉H₂₈F₃N₅O₃·0,75H₂O: C, 61,64; H, 5,26; N, 12,39; Trovato: C, 62,01; H, 5,23; N, 11,92.

Schema 151



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossi-3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (151g)

Fase 1: Preparazione di (3-aminofenil)(2-(benzilossi)-3-metossifenil)metanolo

5 (151b)

A una soluzione agitata di 2-bis(benzilossi)-3-metossibenzaldeide (**151a**) (3,2 g, 10 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (12,50 mL), agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-aminofenil)(2-(benzilossi)-3-metossifenil)metanolo (**151b**) (3,2 g, 86,97%) come un liquido appiccicoso marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 - 7,30 (m, 5H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,53

(t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,44 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,37 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,89 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H); MS (ES-) 334,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di N-(3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)(idrossi)metil)fenil)-1-

5 (3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (151c)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (3,018, 10,73 mmol) in DMF (72 mL) è stato addizionato (3-ammino-fenil)-(2-benzilossi-3-metossi-fenil)-metanolo (151b) (3,2 g, 9,54 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (11,097 g, 85,864 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 5,003 g, 10,73 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 42 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (350 mL) lavata con acqua (2 x 150 mL), soluzione salina (120 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-30%] a fornire N-(3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (151c) (2,4 g, 37,36 %) come un liquido appiccicoso giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,98 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 3H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 3H), 6,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Fase 3: Preparazione di N-(3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (151d)

25 A una soluzione di N-(3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-

cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**151c**) (2,0 g, 3,34 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,795 g, 6,68 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (40 mL) ed è stata
5 addizionata ciclopropilmetanammina (3,56 g, 50,1 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-40% di etilacetato in
10 esano) a ottenere N-(3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**151d**) (1,01 g, 46,40%) come un liquido marrone.

Fase 4: Preparazione di terz-butile ((2-(benzilossi)-3-metossifenil)(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
15 **carbossammido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (151e) terz-butile 3-(5-((3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (151f)**

A una soluzione di N-(3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
20 pirazolo-5-carbossammide (**151d**) (1,0 g, 1,53 mmol) in MeOH (12 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,40 g, 1,683 mmol) e anidride Boc (1,00 g, 4,59 mmol) seguita da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,34 g, 9,18 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,4 mL, 3,825 mmol)
25 seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto

fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio (25 mL) e acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato separato estratto con cloroformio (25 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-25% di etilacetato/esano) a fornire:

1. terz-butile ((2-(benzilossi)-3-metossifenil)(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammido)fenil)metil) (ciclopropilmetil)carbammato (**151e**) (0,130 g, 9,9 %) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 9H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 1,6 Hz, 18H), 0,62 - 0,46 (m, 1H), 0,27 - 0,06 (m, 2H), -0,09 - -0,23 (m, 1H), -0,32 - -0,55 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 878,5 (M+Na); (ES-) 854,5 (M-1).

2. terz-butile 3-(5-((3-((2-(benzilossi)-3-metossifenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-

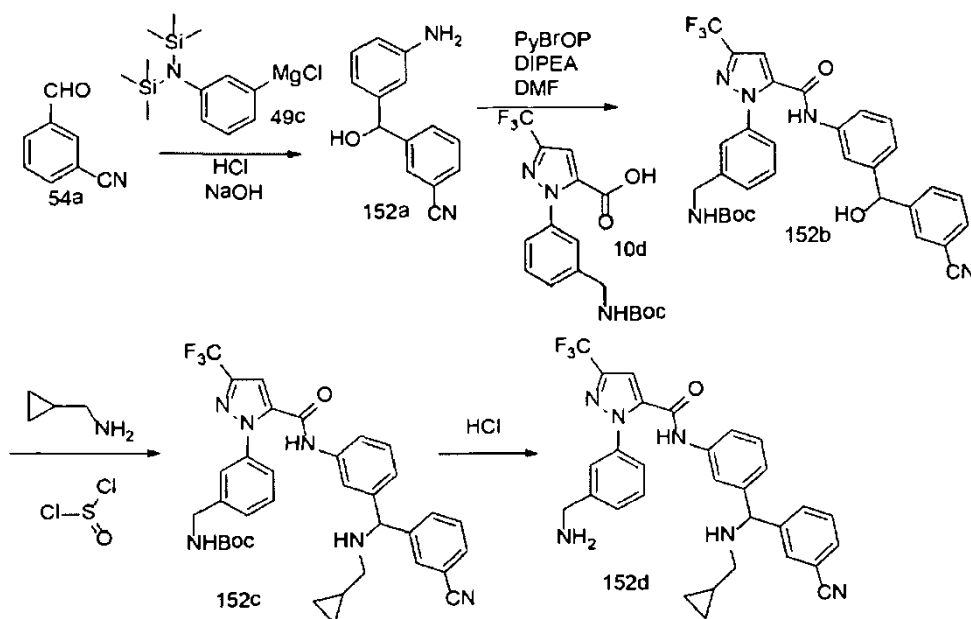
pirazol-1-il)benzilcarbammato (**151f**) (0,020 g, 1,72 %) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 5H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 0,91 - 0,71 (m, 1H), 0,34 - 0,28 (m, 2H), 0,03 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,78; MS (ES+) 756,5 (M+1); (ES-) 754,5 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetilammino)(2-idrossi-3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (151g)

A una soluzione di *terz*-butile ((2-(benzilossi)-3-metossifenil)(3-(1-(3-(((*terz*-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (**151e**) (0,012 g, 0,014 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato palladio su carbonio (10%, 0,037 mg) e HCl concentrato (0,023 mL, 0,280 mmol). La miscela è stata idrogenata per 2 ore a 50 psi e filtrata attraverso un tampone di celite. Il filtrato è stato concentrato nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo allo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-3-((ciclopropilmetilammino)(2-idrossi-3-metossifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**151g**) (0,013 g, 0,023 mmol, resa del 16,4%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (dt, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 6,5, 3,1 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,44 - 2,20 (m, 2H), 1,03 - 0,87 (m, 1H), 0,49 - 0,30 (m, 2H), 0,17 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,70; MS (ES+) 566,3 (M+1); (ES-) 564,3 (M-1); Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₃N₅O₃·2H₂O: C, 59,89; H, 5,70; N, 11,64; Trovato: C, 59,69; H, 5,27; N, 11,36.

Schema 152



Preparazione di 1-((3-((3-aminometil)fenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (152d)

Fase 1: Preparazione di 3-((3-aminofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (152a)

A una soluzione agitata di 3-formilbenzonitrile (**54a**) (3,93 g, 30 mmol) in tetraidrofurano (50 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (36,0 mL, 36,0 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente e spenta addizionando HCl 2 N (37,5 mL, 75 mmol), agitata per ulteriore 1 ora a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (45 mL, 90 mmol) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con NH₄Cl (100 mL) saturo, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire 3-((3-aminofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**152a**) (3,56 g, 15,87 mmol, resa del 52,9%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H),

7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,61 - 6,48 (m, 2H), 6,41 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,59 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H, D₂O scambiabile); MS (ES⁺) 225,2 (M+1), 247,1 (M+Na),; MS (ES⁻) 223,1 (M-1), 447,2 (2M-1).

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(3-((3-cianofenil)(idrossi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (152b)

Una beuta a collo singolo da 100 mL è stata caricata con acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (7,27 g, 18,86 mmol), 3-((3-amminofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**152a**) (3,524 g, 15,71 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 8,79 g, 18,86 mmol) sono stati trattati con N,N-dimetilformammide (91 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (13,69 mL, 79 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. Il residuo è stato trattato con acqua (75 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 75 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 80 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire *terz*-butile 3-(5-(3-((3-cianofenil)(idrossi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**152b**) (3,799 g, 6,42 mmol, resa del 40,9%) come un solido giallo; ¹H NMR: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,80 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (ddt, J = 8,6, 5,7, 1,5 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 7,16 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,76 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,78; IR (KBr, cm⁻¹): 2232 cm⁻¹ (Allungamento -CN); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 614,3 (M+Na), MS (ES⁻) 590,3 (M-1), 626,3 (M+Cl).

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (152c)

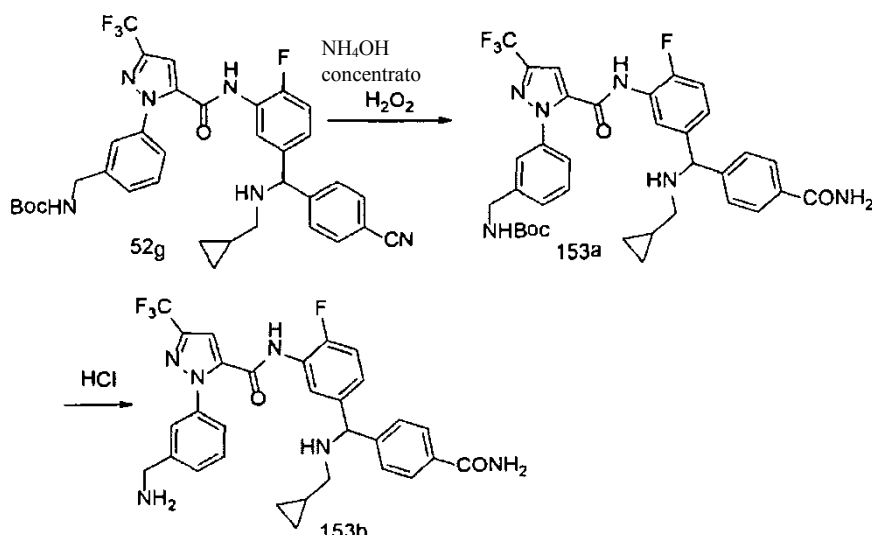
A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-((3-cianofenil)(idrossi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**152b**) (3,71 g, 6,27 mmol) in diclorometano (40 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,372 mL, 18,81 mmol), la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammia (3,81 mL, 43,9 mmol) e la soluzione è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acetonitrile (40 mL), quindi è stata addizionata ciclopropilmetanammia (3,81 mL, 43,9 mmol) agitata a 80 °C per 16 ore, l'analisi TLC (etilacetato/esani, 1:1, v/v) mostra conversione completa, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata trattata con gel di silice (6 g), fatta evaporare a pressione ridotta fino a diventare un impasto secco. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eseguite due colonne separate, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%) a ottenere *terz*-butile 3-(5-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**152c**) (0,704 g, resa del 17%) come un solido bianco che è stato utilizzato come tale nella fase successiva; MS (ES+) 645,1 (M+1); MS (ES-) 643,2 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (152d)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**152c**) (0,285 g, 0,442 mmol) in diossano (9 mL) è stato addizionato

cloruro di idrogeno (4 N) (3,17 mL, 19,01 mmol), la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente e agitata per 16 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-
5 cianofenil)(ciclopropilmetil) ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**152d**) (39 mg, resa del 16%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,87 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 7,9, 3,6, 2,2 Hz, 4H), 7,61 - 7,43 (m, 5H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,26 (dt, *J* = 9,4, 4,8 Hz, 2H), 1,02 - 0,83 (m, 1H), 0,44 - 0,33 (m, 2H), 0,05 (tt, *J* =
10 5,8, 3,2 Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 7,86 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,60 - 7,49 (m, 5H), 7,46 (dt, *J* = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 1H), 0,44 - 0,35 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,76; IR (KBr, cm⁻¹): 2230 cm⁻¹ (Allungamento -CN); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 545,3 (M+1), MS (ES⁻) 543,3 (M-1); Analisi
15 calcolata per: C₃₀H₂₇F₃N₆O·2H₂O·2HCl: C, 55,14; H, 5,09; N, 12,86; Trovato: C, 55,41; H, 5,30; N, 12,20.

Schema 153



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (153b) Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (153a)

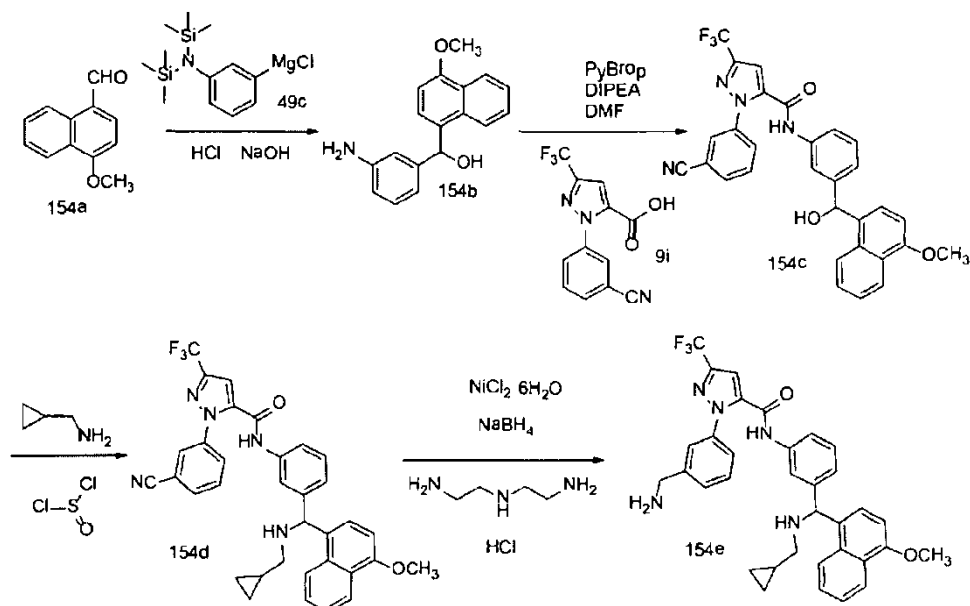
A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**52 g**) (161 mg, 0,243 mmol) in etanolo (6 mL) è stata addizionata ammoniaca acquosa concentrata (2,4 mL) seguita da addizione goccia a goccia di perossido di idrogeno (soluzione acquosa al 30%, 0,09 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 21 ore e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a dare terz-butile 3-(5-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetil-ammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**153a**) (17 mg, 10%) come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,66 - 7,26 (m, 9H), 7,20 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,99-0,80 (m, 1H), 0,46 - 0,31 (m, 2H), 0,10 - -0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -123,53; MS (ES⁺): 681,4 (M + H).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (153b)

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**153a**) (15 mg, 0,022 mmol) in 1,4-diossano (4 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (0,240 mL, 0,961 mmol, 4 M in 1,4-diossano) e agitato a

temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**153b**). Il prodotto purificato è stato disciolto in metanolo (10 mL) e trattato con HCl 4 N (acquoso 0,03 mL) seguito dalla concentrazione fino a essiccazione a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**153b**) (19 mg) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 10,26 (s, 2H), 8,43 (s, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,64 - 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,23 - 1,08 (m, 2H), 0,64 - 0,46 (m, 2H), 0,41 - 0,20 (m, 1H); ¹H NMR (D₂O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95-7,82 (m, 3H), 7,73 - 7,48 (m, 8H), 7,43 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 1,21 - 0,97 (m, 1H), 0,66 - 0,54 (m, 2H), 0,33-0,24 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -120,35; MS (ES⁺): 581,3 (M+1); Analisi calcolata per C₃₀H₂₈F₄N₆O₂·2HCl·3H₂O: C, 50,93; H, 5,13; N, 11,88; Trovato: C, 50,56; H, 5,23; N, 11,55.

Schema 154



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-3-((ciclopropilmetilammino)(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (154e)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(4-metossinaftalen-1-il)metanolo (154b)

5 A una soluzione agitata di 4-metossi-1-naftaldeide (**154a**) (2,048 g, 11 mmol) in tetraidrofurano (30 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (13,20 mL, 13,20 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 15 ore a temperatura e spenta addizionando lentamente HCl 12 N acquoso (2,292 mL, 27,5 mmol) e agitata per 1 ora. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 1 N (16,50 mL, 33,0 mmol) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO₄ anidro,

10 filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire (3-amminofenil)(4-metossinaftalen-1-il)metanolo (**154b**) (2,818 g, resa del 92%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 - 8,00 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 6,5, 3,4 Hz, 2H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 6,54 (dp, *J* = 3,4, 1,4 Hz, 2H), 6,37 (ddd, *J* =

15 7,9, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 4,95

(s, 2H, D₂O scambiabile), 3,96 (s, 3H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 302,2 (M+Na), MS (ES⁻) 278,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (154c)

5 In una beuta a collo singolo da 250 mL contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (3,30 g, 11,73 mmol), (3-amminofenil)(4-metossinaftalen-1-il)metanolo (**154b**) (2,73 g, 9,77 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 5,47 g, 11,73 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (56,8 mL, 733 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (DIPEA, 8,51
10 mL, 48,9 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata per 16 ore a temperatura ambiente sotto un flusso positivo di azoto. La miscela di reazione è stata trattata con acqua (150 mL) ed estratta con cloroformio (2 x 100 mL). le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante
15 cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**154c**) (4,274 g, resa dell'81%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 8,06 (dt, *J* = 7,7, 2,7 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,77 -
20 7,66 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 3,97 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,96; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 565,3 (M+Na), MS (ES⁻) 541,2 (M-1); IR (KBr, cm⁻¹): 2235 cm⁻¹ (allungamento -CN)

25 **Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-**

metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (154d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**154c**) (2,693 g, 4,96 mmol) in diclorometano (40 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (1,086 mL, 14,89 mmol) e lasciato riscaldare a temperatura ambiente e agitato per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (2,98 mL, 34,7 mmol) e agitata per 1 ora a temperatura ambiente, quindi concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in ciclopropilmetanammina (8,51 mL, 99 mmol) e acetonitrile (40 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore. L'analisi TLC (CHCl₃/MeOH, 9/1, v/v) mostra che la reazione era completa, la miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (prima colonna gel di silice 40 g, seconda colonna 80 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-50%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**154d**) (1,64 g, resa del 55%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,24 - 8,12 (m, 3H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,78 - 7,41 (m, 8H), 7,26 (q, *J* = 3,7, 2,5 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,08 - 0,89 (m, 1H), 0,38 (dd, *J* = 7,6, 6,0 Hz, 2H), 0,06 (td, *J* = 4,5, 3,8, 2,5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,94; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 596,3 (M+1), MS (ES⁻) 594,3 (M-1); IR (KBr, cm⁻¹): 2234 cm⁻¹ (allungamento -CN).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (154e)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**154d**) (1,51

g, 2,54 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,301 g, 1,268 mmol), boroidruro di sodio (0,767 g, 20,28 mmol) è stato quindi addizionato in piccole porzioni in 5 minuti. La reazione era esotermica ed effervescente. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C, a questo punto è stata addizionata

5 N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (2,74 mL, 25,4 mmol). La miscela è stata lasciata agitare per 30 minuti ulteriori prima dell'evaporazione del solvente. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 30 mL), quindi etilacetato (2 x 30 mL), gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro e filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna

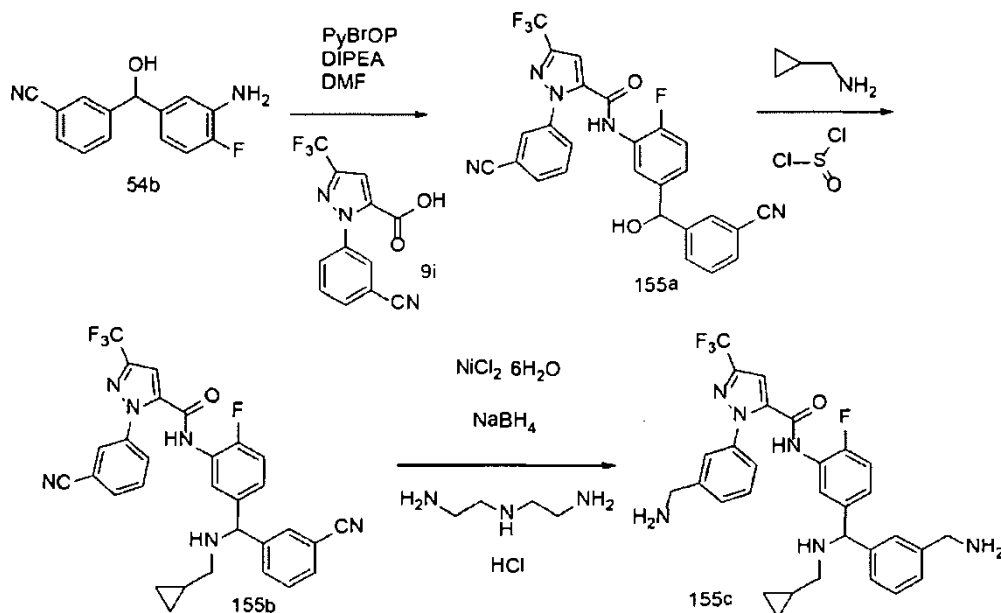
10 flash [(gel di silice 40 g, eluendo con CMA80/cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire 430 mg 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**154e**) base libera come un olio giallo che è stato prelevato e disciolto in metanolo, a questa soluzione HCl 2 N (1,901 mL, 3,80 mmol) è stato addizionato a gocce, agitato per 30 minuti fatto evaporare fino a essiccazione a dare 1-(3-

15 (amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilammino)(4-metossinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**154e**) (483 mg, resa del 32%) cloridrato come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,23 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,02 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,53 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,29 - 8,10 (m, 3H), 7,86 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,35 (m, 11H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,45 - 6,19 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,01 - 2,72 (m, 2H), 1,19 (ddt, *J* = 10,6, 7,4, 3,5 Hz, 1H), 0,55 (dd, *J* = 8,0, 3,7 Hz, 2H), 0,41 - 0,16 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 10,93 (s, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,61 - 7,56 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,07 - 2,73 (m, 2H), 1,14 (tt, *J* = 8,6, 4,7

25 Hz, 1H), 0,71 - 0,47 (m, 2H), 0,42 - 0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,77;

MS (ES⁺): MS (ES⁺) 600,3 (M+1), MS (ES⁻) 598,3 (M-1); Analisi calcolata per: C₃₄H₃₂F₃N₅O₂·2.5HCl·1.75H₂O·0.17CHCl₃: C, 55,26; H, 5,18; Cl, 14,37; N, 9,43; Trovato: C, 55,33; H, 5,04; Cl, 14,59; N, 9,28.

Schema 155



5 **Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (155c)**

Fase 1: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-(amminometil)fenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (155a)

10 Una beuta da 100 mL a collo singolo contenente acido 1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (3,42 g, 12,16 mmol), 3-((3-ammino-4-fluorofenil)(idrossi)metil)benzonitrile (**54b**) (1,964 g, 8,11 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 4,54 g, 9,73 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (47 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (7,06 mL, 40,5 mmol) in
15 successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera

di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con NH₄Cl saturo (30 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**155a**) (1,479 g, 2,93 mmol, resa del 36,1%) come un solido bianco; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 265,2 (M+Na), MS (ES⁻) 504,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (155b**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(idrossi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**155a**) (1,003 g, 1,984 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,434 mL, 5,95 mmol), la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 3 ore. La miscela di reazione è stata spenta con ciclopropilmetanammina (1,205 mL, 13,89 mmol) e la soluzione è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acetonitrile (20 mL), è stato addizionato ciclopropilmetanammina (1,205 mL, 13,89 mmol) e agitata a 80 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata nel vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0-100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**155b**) (376 mg, resa del 34%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,79 - 7,64 (m, 4H), 7,62 - 7,55

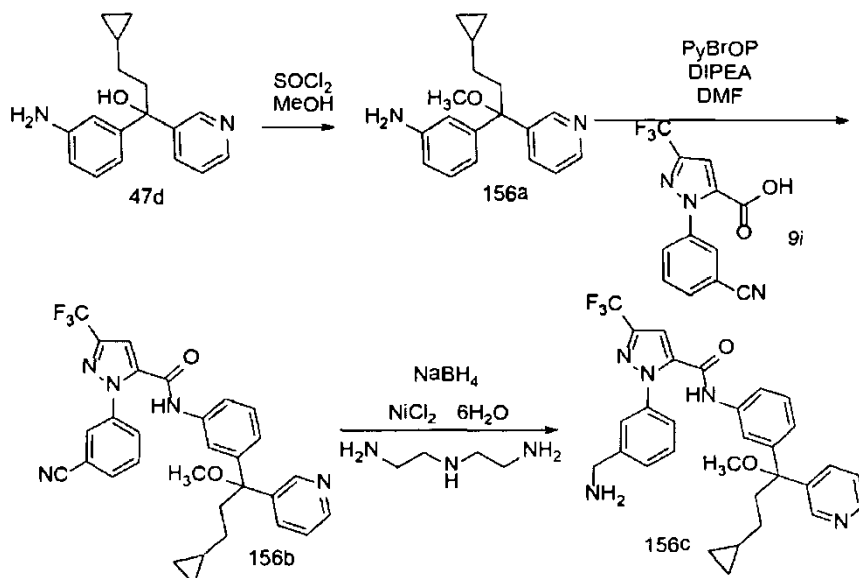
(m, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,4, 4,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 10,3, 8,5$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, D₂O scambiabile), 2,25 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,01 - 0,82 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,05 (td, $J = 5,1, 1,6$ Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97, -122,76; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 559,3 (M+1), MS (ES⁻) 557,2 (M-1).

5 Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**155c**)

A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**155b**) (351 mg, 0,628 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,149 g, 0,628 mmol), boroidruro di sodio (0,380 g, 10,05 mmol) è stato quindi addizionato in piccole porzioni in 5 minuti. La reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (1,358 mL, 12,57 mmol), agitata per ulteriori 30 minuti e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 x 30 mL), quindi etilacetato (2 x 30 mL), gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro e filtrati, i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con CMA80/cloroformio dallo 0 al 100%)] a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**155c**) (83 mg) base libera come un solido ceroso che è stato disciolto in metanolo ed è stato addizionato HCl 2 N (0,566 mL, 1,131 mmol) (7,5 eq), agitato per 30 minuti fatto evaporare fino a essiccazione a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((3-(amminometil)fenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**155c**) (78 mg, resa del 22%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H, D₂O

scambiabile), 10,21 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,46 (s, 7H, D₂O scambiabile), 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,87 - 7,68 (m, 5H), 7,67 - 7,46 (m, 5H), 7,40 (dd, $J = 10,3, 8,6$ Hz, 1H), 5,73 - 5,51 (m, 1H), 4,12 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (s, 1H), 0,67 - 0,44 (m, 2H), 0,40 - 0,22 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 7,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,76 - 7,48 (m, 10H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,10 (s, 1H), 0,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,41 - 0,23 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,59, -119,65. MS (ES⁺): MS (ES⁺) 567,3 (M+1), MS (ES⁻) 565,3 (M-1), 601,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₄N₆O·4.25H₂O·3.05HCl: C, 47,76; H, 5,55; Cl, 14,33; N, 11,14; Trovato: C, 47,58; H, 5,16; Cl, 14,65; N, 10,96.

Schema 156



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil)-metossil-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (156c)

Fase 1: Preparazione di 3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)anilina (156a)

A una soluzione agitata di 1-(3-amminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-olo (47d) (0,955 g, 3,56 mmol) in diclorometano (40 mL) è stato addizionato cloruro di tionile

(1,039 mL, 14,23 mmol) a temperatura ambiente. La reazione è stata agitata per una notte a temperatura ambiente e spenta con metanolo (2,88 mL, 71,2 mmol) e trietilammina (4,96 mL, 35,6 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata nel vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato due volte mediante cromatografia flash su colonna [gel di
5 silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio (dallo 0 al 10% al 100%)] a ottenere 3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)anilina (**156a**) (491 mg, resa del 48,9%). MS (ES+): 283,3 (M + H) e (E)-3-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il) prop-1-enil)anilina (250 mg, 0,999 mmol, resa del 28,1%). MS (ES+): 251,2 (M + H).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (156b**)**

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,526 g, 1,870 mmol) in N,N-dimetilformammide (10 mL) è stata addizionata 3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)anilina (**156a**) (0,48 g, 1.700 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1.480 mL, 8,50 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio
15 esafluorofosfato (PyBrOP, 0,792 g, 1.700 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 200 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 100 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e fatti evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato
20 purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio) a dare 1-(3-cianofenil)-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**156b**) (332 mg, 36%); MS (ES+), 546,3 (M+1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (156c**)**

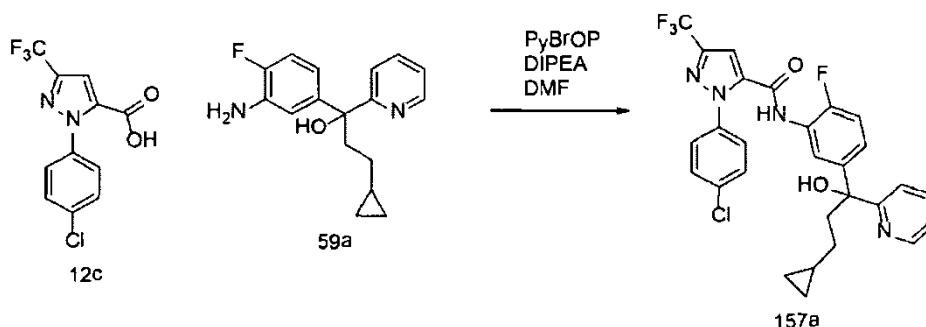
25 A una soluzione agitata di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-

il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**156b**) (0,295 g, 0,541 mmol) in metanolo (20 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di nichel (II) (0,088 g, 0,676 mmol). A questo, tetraidroborato di sodio (0,205 g, 5,41 mmol) è stato addizionato in piccole porzioni per un periodo di 15 minuti. La reazione è stata agitata per 30 minuti e spenta addizionando N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,449 mL, 4,33 mmol) e agitata per ulteriori 30 minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata a rimuovere metanolo. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL) e agitata per 12 ore. Il solido separato è stato raccolto per filtrazione. Il solido è stato sospeso in etanolo (100 mL) e concentrato per rimuovere acqua. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g eluendo con CMA 80 in cloroformio) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**156c**) (89 mg, 0,162 mmol, resa del 29,9%) base libera come un solido incolore. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 1,99 (s, 2H, D₂O scambiabile), 0,92 (h, J = 8,1 Hz, 2H), 0,66 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,35 (dt, J = 8,2, 3,0 Hz, 2H), -0,02 - -0,21 (m, 2H): Spettr. di massa (ES⁺) 550,4; (ES⁻) 548,3 (M-1), 584,3 (M+35); Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₃N₅O₂(H₂O)_{0,5}: C, 64,48; H, 5,51; N, 12,54; Trovato: C, 64,79; H, 5,51; N, 12,27.

A una soluzione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**156c**) base libera (50 mg) sospesa in cloruro di idrogeno (soluzione 3 M in isopropanolo, 2 mL, 6,00 mmol) è stata agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metossi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**156c**) sale cloridrato come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

10,81 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,47 (m, 9H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,44 (dt, J = 3,9, 2,3 Hz, 2H), 1,00 - 0,75 (m, 2H), 0,67 (s, 1H), 0,46 - 0,29 (m, 2H), -0,07 (q, J = 3,7, 3,1 Hz, 2H); Analisi calcolata per
5 C₃₀H₃₀F₃N₅O₂·2,25HCl·2H₂O·0,5C₃H₈O: C, 54,29; H, 5,82; N, 10,05; Cl, 11,30; Trovato: C, 54,73; H, 5,65; N, 10,00; Cl, 11,48.

Schema 157

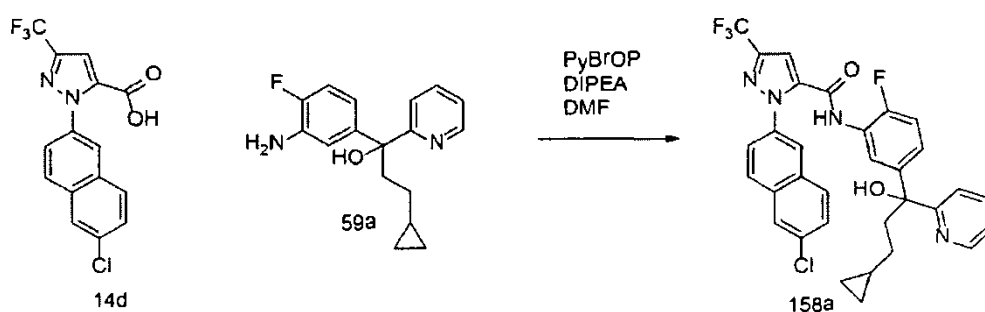


Preparazione di 1-(4-clorofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (157a)

10 In una beuta a collo singolo da 50 mL contenente acido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**12c**) (0,291 g, 1,001 mmol), 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (**59a**) (0,344 g, 1,202 mmol), bromo-trispirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (0,560 g, 1,202 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (10 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,872 mL), 5,01
15 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (50 mL) lavata con acqua (50 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è
20 stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(4-clorofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-

(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (157a) (436 mg, resa del 78%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,50 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,49 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,53 (m, 6H), 7,41 (ddd, $J = 8,7, 4,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 5,83 (s, 1H, D_2O scambiabile), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 1,03 (ddt, $J = 18,2, 12,4, 7,1$ Hz, 2H), 0,57 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 0,42 - 0,20 (m, 2H), -0,04 - -0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,88, -124,19; MS (ES^+): MS (ES^+) 559,2 (M+1), MS (ES^-) 557,3 (M-1).

Schema 158

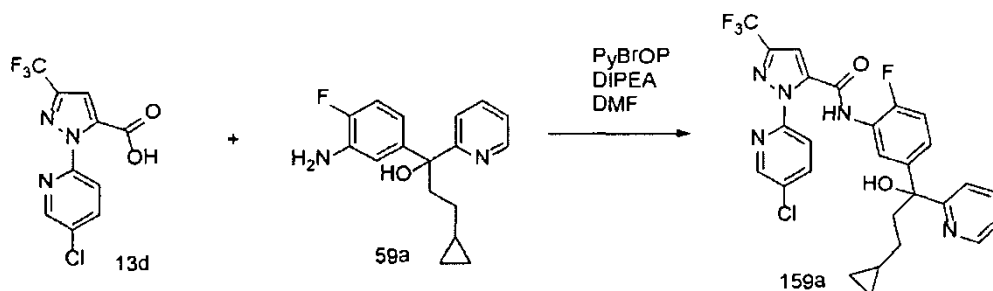


Preparazione di 1-(6-cloronaftalen-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (158a)

In una beuta a collo singolo da 50 mL contenente acido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (14d) (0,200 g, 0,587 mmol), 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (59a) (0,202 g, 0,704 mmol), bromo-trispirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (0,328 g, 0,704 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (6 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,511 mL), 2,94 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (30 mL) e lavata con acqua (30 mL). Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (30 mL), essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna

flash [gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(6-cloronaftalen-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (158a) (0,235 g, 0,386 mmol, resa del 65,7%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,56 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,48 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,06 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 7,67 (dq, $J = 17,8, 8,7$ Hz, 6H), 7,39 (s, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 2H), 5,81 (s, 1H, D_2O scambiabile), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 1,00 (s, 2H), 0,57 (s, 1H), 0,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), -0,13 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,67, -123,96; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) D_2O δ 8,48 (dt, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,18 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 8,07 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,80 - 7,56 (m, 6H), 7,40 (ddd, $J = 8,8, 4,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 0,98 (ddt, $J = 19,9, 14,0, 7,2$ Hz, 2H), 0,57 (q, $J = 6,8, 6,2$ Hz, 1H), 0,38 - 0,24 (m, 2H), -0,13 (h, $J = 3,6$ Hz, 2H); MS (ES^+): MS (ES^+) 609,3 (M+), 632,2 (M+Na), MS (ES^-) 608,1 (M-1).

Schema 159

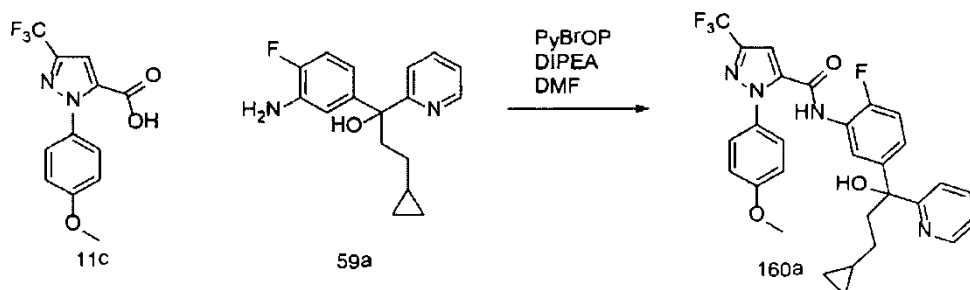


Preparazione di 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (159a)

In una beuta a collo singolo da 50 mL contenente acido 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (13d) (7 mg, 0,024 mmol), 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (59a) (10,31 mg, 0,036 mmol), bromotris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 0,013 g, 0,029 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (0,232 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,021 mL, 0,120 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di

reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (25 mL) e lavata con acqua (25 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (2 x 25 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (25 mL) soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (159a) (5 mg, resa del 37%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (dt, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 8,7, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,86 (s, 1H, D₂O scambiabile), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 0,61 (td, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 0,37 - 0,31 (m, 2H), -0,08 (dt, J = 4,7, 2,0 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -56,83, -124,52; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 560,2 (M+1); MS (ES⁻) 558,2 (M-1).

Schema 160

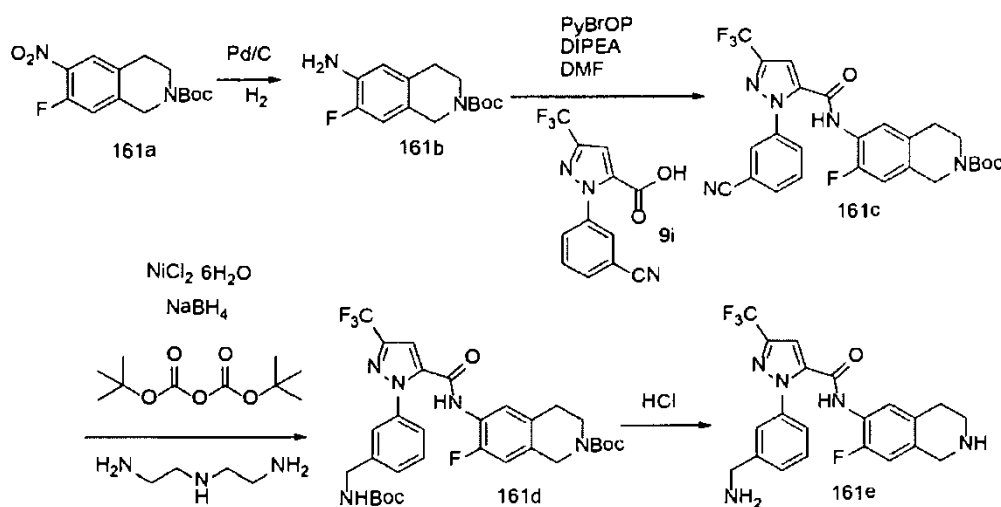


Preparazione di N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (160a)

Una beuta a collo singolo da 50 mL contenente acido 1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (11c) (100 mg, 0,349 mmol), 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-olo (59a) (0,120 g, 0,419 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 0,195 g, 0,419 mmol) sono stati trattati N,N-

dimetilformammide (3,38 mL, 43,7 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,304 mL, 1,747 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (30 mL) e lavata con acqua (30 mL). Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (30 mL), soluzione salina (30 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [prima colonna: gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%, seconda colonna: gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-20%] a fornire N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(4-metossifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (160a) (31 mg, resa del 16%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,43 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,49 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 2H), 7,63 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 5,82 (s, 1H, D₂O scambiabile), 3,81 (s, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 2H), 1,01 (dddd, *J* = 25,1, 13,6, 9,9, 6,3 Hz, 2H), 0,71 - 0,50 (m, 1H), 0,39 - 0,25 (m, 2H), - 0,10 (h, *J* = 3,4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,71, -124,38; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 555,3 (M+1), 577,3 (M+Na), 553,3 (M-1).

Schema 161



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(7-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (161e)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 6-ammino-7-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (161b)

5 A una soluzione di *terz*-butile 7-fluoro-6-nitro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (**161a**) (0,5 g, 1,688 mmol) [Preparato come descritto in letteratura (a) Harling, J.D; Watson, N. S.; Young, R. J. WO 2006/108709 A119 ottobre 2006; (b) Watson, N. S.; Adams, C.; Belton, D.; Brown, D.; Burns-Kurtis, C. L.; Chaudry, L.; Chan, C.; Convery, Maire A.; Davies, D. E.; Exall, A. M. et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), 21(6), 1588-1592] in
10 metanolo (20 mL) è stato addizionato palladio su carbonio (10%) (0,359 g, 3,38 mmol) e idrogenato per 3 ore a 60 psi. Il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione attraverso Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire *terz*-butile 6-ammino-7-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (**161b**) (0,256 g, resa del
15 57%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,81 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H, D₂O scambiabile), 4,31 (s, 2H), 3,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137,71; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 289,2 (M+Na), 555,4 (2M+Na), MS (ES⁻) 265,1 (M-1); Analisi calcolata per C₁₄H₁₉FN₂O₂: C, 63,14; H, 7,19; N, 10,52; Trovato: C, 63,41; H, 7,27; N, 10,43.

20 **Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-7-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (161c)**

 A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (0,250 g, 0,889 mmol) in N,N-dimetilformammide (6 mL) è stato addizionato *terz*-butile 6-ammino-7-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (**161b**) (0,237 g, 0,889 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (1,239 mL, 7,11 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio

25

esafluorofosfato (PyBroP) (0,456 g, 0,978 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 20 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (25 mL) ed estratta con etilacetato (50 mL, 20 mL, 20 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati, concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con esani in etilacetato dallo 0-100%) a fornire **terz-butile 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-7-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (161c)** (235 mg, resa del 50%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,12 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 13 Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -59,40 - -62,27 (m), -125,03; MS (ES⁻): 527,7 (M-1).

Fase 3: Preparazione di **terz-butile 6-(1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-7-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (161d)**

A una soluzione agitata di **terz-butile 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-7-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (161c)** (0,223 g, 0,421 mmol) in metanolo anidro (10 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato di-**terz-butildicarbonato [anidride Boc]** (0,184 g, 0,842 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (0,020 g, 0,084 mmol), seguito dall'addizione di boroidruro di sodio (0,159 g, 4,21 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a temperatura ambiente, spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,091 mL, 0,842 mmol), agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (25 mL), lavato con acqua (25 mL, soluzione salina (25 mL), essiccato su MgSO₄ e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su

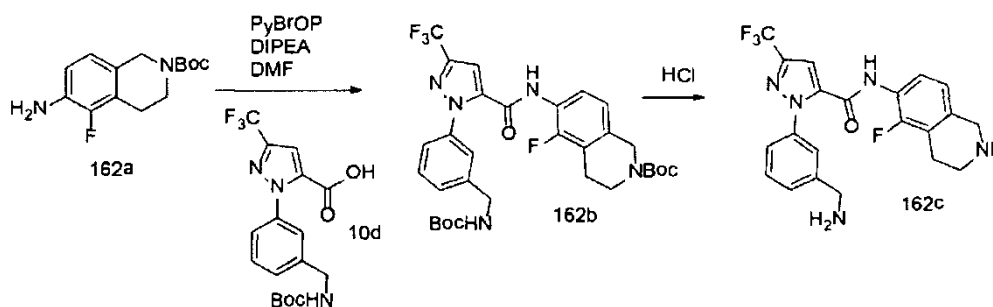
colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con lo 0-20% di etilacetato in esani) a dare *terz*-butile 6-(1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-7-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (161d) (98 mg, resa del 37%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 7,58 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,19 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,38 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ 60,82, -125,28; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 656,3 (M+Na), MS (ES $^-$) 632,4 (M-1). Analisi calcolata per: C $_{31}$ H $_{15}$ F $_4$ N $_5$ O $_5$: C, 58,76; H, 5,57; N, 11,05; Trovato: C, 58,65; H, 5,86; N, 10,69.

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(7-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (161e)

A una soluzione di *terz*-butile 6-(1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-7-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (161d) (0,086 g, 0,136 mmol) in diossano (4 mL), è stato addizionato cloruro di idrogeno (4 M in diossano, 1,9 mL, 7,60 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani, filtrata, essiccata sotto vuoto a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(7-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (161e) (28 mg, resa del 48%) come un solido giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 9,64 (s, 2H, D $_2$ O scambiabile), 8,47 (s, 3H, D $_2$ O scambiabile), 7,72 (s, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,23 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,97 (m, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 D $_2$ O) δ 7,71 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 7,23 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,82, -124,02; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 434 (M+1), (ES $^-$) 431,8 (M-1); Analisi calcolata per C $_{21}$ H $_{19}$ F $_4$ N $_5$ O $\cdot$ 2.25HCl $\cdot$ 3H $_2$ O: C, 44,29; H, 4,82; N, 12,30; Trovato:

C, 44,29; H, 4,82; N, 12,30.

Schema 162



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (162c)

5 **Fase 1: Preparazione di terz-butile 6-(1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-5-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (162b)**

A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (10d) (58,0 mg, 0,151 mmol) in DMF (1,4 mL) è stato addizionato terz-butile 6-ammino-5-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (**162a**) (40 mg, 0,150 mmol) (preparato secondo la procedura riportata in letteratura (a) Watson, Nigel S. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21(6), 1588-1592; 2011 (b) Preparation of 3-sulfonylaminopyrrolidin-2-ones as factor Xa inhibitors. Harling, John David et al; WO 2006/108709, 19 ottobre 2006), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,210 mL, 1,206 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (72,0 mg, 0,151 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (75 mL), lavata con acqua (2 x 30 mL), soluzione salina (30 mL) ed essiccata su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare terz-butile 6-(1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-5-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (**162b**) (49 mg, 52%) come

un film incolore; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 655,9 (M + 23).

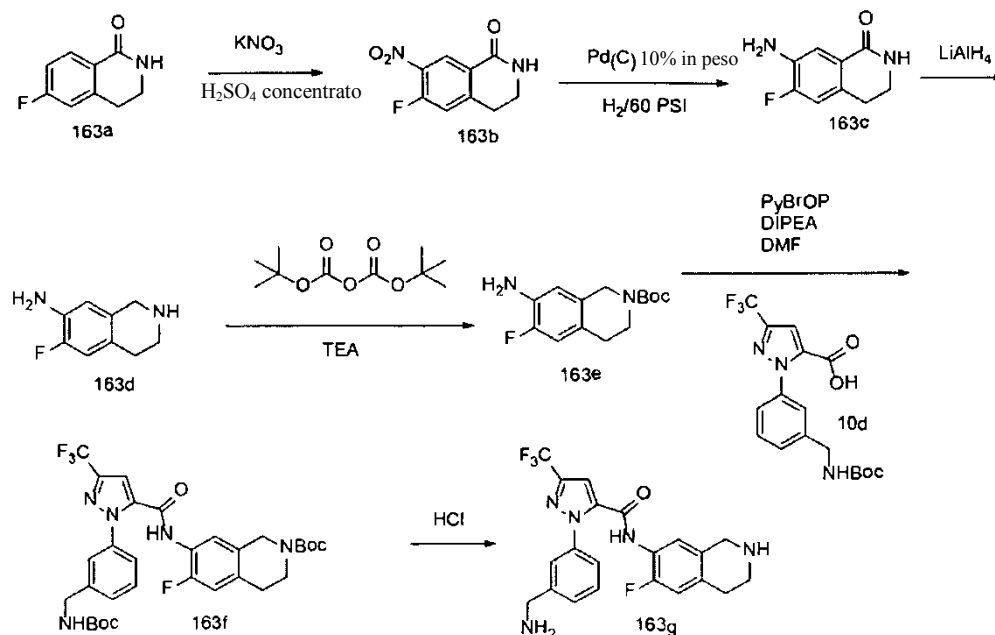
5 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (162c)**

A una soluzione di terz-butile 6-(1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-5-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (**162b**) (48 mg, 0,076 mmol) in 1,4-diossano (5 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno (1,100 mL, 4,40 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 17 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, filtrata, lavata con esani. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (27,5 mg, 84%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, metanolo- d_4) δ 7,58 - 7,28 (m, 6H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,93 - 3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,06 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanolo- d_4) δ -63,69, -130,74; MS (ES+): 434,08 (M + H).

10

15

Schema 163



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (163g)

Fase 1: Preparazione di 6-fluoro-7-nitro-3,4-diidroisochinolin-1(2H)-one (163b)

- 5 Una soluzione fredda di acido nitroperossico di potassio (4,50 g, 44,5 mmol) in acido solforico concentrato (22 mL) è stato addizionato 6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-1 (2H)-one (**163a**) (preparato secondo la letteratura: Kurouchi, H.; Kawamoto, K.; Sugimoto, H.; Nakamura, S. Otani, Y.; Ohwada, T. Journal of Organic Chemistry (2012), 77(20), 9313-9328) (5,45 g, 33,0 mmol) è stato addizionato a gocce in un periodo di dieci minuti. La reazione è stata
- 10 agitata per 17 ore a temperatura ambiente, quindi la soluzione è stata versata su una miscela di 104 g di ghiaccio e 120 mL di acqua. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua fredda (300 mL) ed essiccato a pressione ridotta su P₂O₅ a dare 6-fluoro-7-nitro-3,4-diidroisochinolin-1(2H)-one (**163b**) (6,42 g, resa del 93%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,43 (td, *J* = 6,6, 2,9 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 114,89; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 211,1 (M+1), 233,1 (M+Na), 443,3 (2M+Na), MS (ES⁻) 209,1 (M-1). Analisi
- 15

calcolata per $C_9H_7FN_2O_3$: C, 51,43; H, 3,36; N, 13,33; Trovato: C, 51,27; H, 3,27; N, 13,14.

Fase 2: Preparazione di 7-ammino-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-1(2H)-one (163c)

A una soluzione di 6-fluoro-7-nitro-3,4-diidroisochinolin-1(2H)-one (**163b**) (1,86 g, 8,85 mmol) in metanolo (20 mL) è stato addizionato palladio su carbonio (10%) (0,471 g, 4,43 mmol) e idrogenato a 60 Psi per 3 ore. Il catalizzatore è stato rimosso mediante filtrazione attraverso Celite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/metanolo (9:1) in esani dallo 0-100%] a fornire 7-ammino-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-1(2H)-one (**163c**) (1,011 g, resa del 63%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 - 7,65 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H, D_2O scambiabile), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -130,21; MS (ES^+): MS (ES^+) 181,2 ($M+1$), 360,08 ($2M+1$), 383,01 ($2M+1$). Fase 3: Preparazione di 6-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-ammina (**163d**)

Una sospensione di 7-ammino-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-1(2H)-one (**163c**) (0,8 g, 4,44 mmol) in THF (30 mL) è stata trattata con idruro di litio e alluminio (22,20 mL, 22,20 mmol) (1 M in THF) a temperatura ambiente seguito da riflusso per 15 ore. L'analisi TLC mostra che la reazione era incompleta, quindi è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stato addizionato ulteriore idruro di litio e alluminio (22,20 mL, 22,20 mmol) a temperatura ambiente seguito da riflusso per 16 ore, raffreddata a temperatura ambiente e trattata con molta attenzione con Na_2SO_4 acquoso al 20% (30 mL) per un periodo di 10 minuti a 10-15 °C seguito da diluizione con CMA50 (150 mL), filtrata attraverso Celite, lavata con CMA50 (50 mL), metanolo (50 mL), il filtrato è stato fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (40 g di gel di silice, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%) a fornire 6-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-ammina (**163d**) (0,557 g, 3,35 mmol, resa del 75%) come un solido bianco, che viene utilizzata come tale nella

fase successiva; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 167,3 (M+1).

Fase 4: terz-butile 7-ammino-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (163e)

Una soluzione di 6-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-ammina (163d) (532 mg, 3,20 mmol) in diclorometano (20 mL) e MeOH (10 mL) è stata trattata con di-terz-butildicarbonato (0,710 g, 3,22 mmol) e trietilammina (TEA; 0,892 mL, 6,40 mmol) a gocce seguite da agitazione a temperatura ambiente per 12 ore. Il solvente in eccesso è stato pompato via, estratto con cloroformio (2 x 75 mL), lavato con acqua (50 mL), essiccato su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (25 g gel di silice, etilacetato in esani dallo 0-100%) a fornire terz-butile 7-ammino-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (163e) (0,289 g, 1,085 mmol, resa del 33,9%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H, D₂O scambiabile), 4,31 (s, 2H), 3,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -137,46; Analisi calcolata per C₁₄H₁₉FN₂O₂: C, 63,14; H, 7,19; N, 10,52; Trovato: C, 63,13; H, 7,23; N, 10,47

Fase 5: Preparazione di terz-butile 7-(1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-6-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (163f)

A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (10d) (150 mg, 0,389 mmol) in N,N-dimetilformammide (2,5 mL) è stato addizionato terz-butile 7-ammino-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (163e) (104 mg, 0,389 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,542 mL, 3,11 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBroP) (0,218 g, 0,467 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 25 °C per 16 ore. La DMF in eccesso è stata completamente rimossa a pressione ridotta, la

miscela di reazione è stata diluita con acqua (30 mL) ed estratta con etilacetato (50 mL, 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con esani in etilacetato/esani dallo 0-100%) a fornire il prodotto terz-butile 7-(1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (163f) (116 mg, resa del 47%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 656,0 (M+Na), (ES⁻) 631,7 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_5$: C, 58,76; H, 5,57; N, 11,05; Trovato: C, 58,65; H, 5,65; N, 10,75

Fase 6: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (163g)

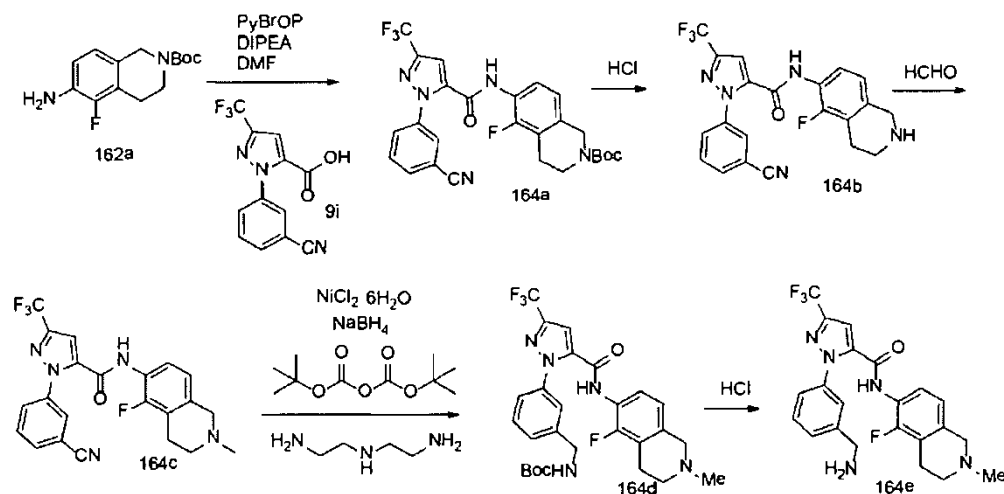
A una soluzione di terz-butile 7-(1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-6-fluoro-3,4-diidroisochinolin-2(1H)-carbossilato (163f) (95 mg, 0,150 mmol) in diossano (4 mL) è stato aggiunto cloruro di idrogeno (4 M in diossano) (2,099 mL, 8,40 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con esani, filtrata, essiccata sotto vuoto a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (163g) (46 mg, resa del 71%) come un solido giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,75 (s, 1H, D_2O scambiabile), 9,61 (s, 2H, D_2O scambiabile), 8,48 (s, 2H, D_2O scambiabile), 7,72 (s, 2H), 7,67 - 7,43 (m, 4H), 7,21 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6-\text{D}_2\text{O}$) δ 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,36 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282

MHz, DMSO-d6) δ -60,81, -123,09; MS (ES+): MS (ES+) 434,0 (M+1), (ES-) 431,7 (M-1);

Analisi calcolata per $C_{21}H_{19}F_4N_5O \cdot 2HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 47,69; H, 4,48; Cl, 13,41; N, 13,24;

Trovato: C, 47,39; H, 4,23; Cl, 13,78; N, 13,84.

Schema 164



5 Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (164e)

Fase 1: Preparazione di **terz-butile 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-5-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (164a)**

Una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico
 10 (9i) (180 mg, 0,640 mmol) in DMF (6 mL) è stata trattata con **terz-butile 6-ammino-5-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (162a)** (170 mg, 0,638 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,890 mL, 5,11 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 306 mg, 0,643 mmol) seguito da agitazione a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (150 mL), lavata con
 15 acqua (2 x 75 mL) e soluzione salina (75 mL) ed essiccata su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 2:1)] a dare **terz-butile 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-5-fluoro-3,4-diidroisochinolina-**

2(1H)-carbossilato (**164a**) (166 mg, 49%) come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,168,10 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,1, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES⁺): 552,2 (M+23). Fase 2:

5 Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**164b**)

Una soluzione di *tert*-butile 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-5-fluoro-3,4-diidroisochinolina-2(1H)-carbossilato (**164a**) (100 mg, 0,189 mmol) in 1,4-diossano (10 mL) è stata trattata con cloruro di idrogeno (2,0 mL, 8,00 mmol, 4 M in 1,4-diossano) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 17 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 2:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**164b**) (74 mg, 91%)
15 come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97, -127,51; MS (ES⁺): 430,2 (M+1).

20 Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**164c**)

Una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**164b**) (35 mg, 0,082 mmol) in acido formico (0,3 mL) è stata trattata con formaldeide (7,00 ul, 0,094 mmol) seguita da agitazione a 70 °C per 6 ore. La miscela di reazione è stata concentrata fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato
25 con etanolo seguito nuovamente da concentrazione (questo processo è stato ripetuto altre due

volte). Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 4:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**164c**) (34 mg, 94%) come una gomma giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,16 - 7,68 (m, 5H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,35 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,98, -126,90; MS (ES⁺): 444,2 (M+1).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-ilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato

(164d)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**164c**) (30 mg, 0,068 mmol) in MeOH (2 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butile dicarbonato (45,0 mg, 0,204 mmol), cloruro di nichel (II) esaidrato (4,0 mg, 0,017 mmol) seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (16,00 mg, 0,414 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata trattata con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,015 mL, 0,140 mmol) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrazione fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (120 mL), lavato con acqua (60 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con cloroformio (60 mL). Gli estratti combinati sono stati essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a dare terz-butile 3-(5-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-ilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**164d**) (13 mg, 35%) come una schiuma incolore; ¹H NMR (300 MHz, Metanolo-*d*₄) δ 7,55 - 7,28 (m, 6H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,89 (dt, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* =

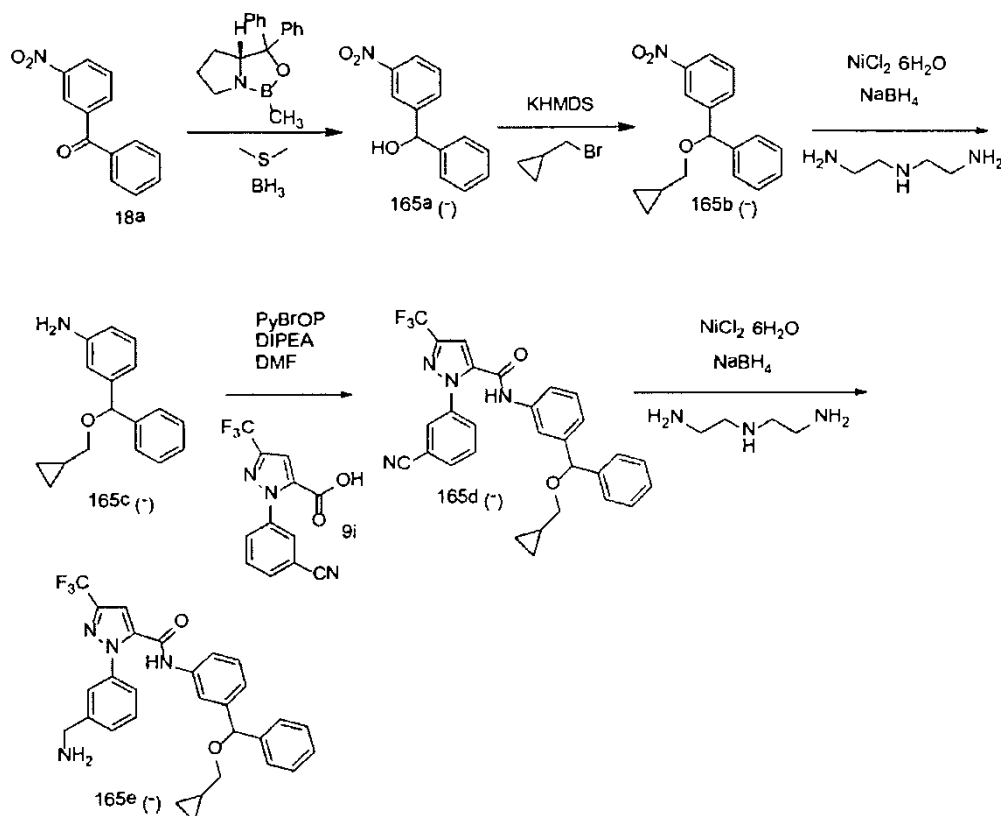
5,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, Metanolo- d_4) δ -63,71 , -130,50; MS (ES⁺): 548,3 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (164e)

5 Una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6-ilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbamato (164d) (13 mg, 0,024 mmol) in 1,4-diossano (2 mL) è stata trattata con cloruro di idrogeno (0,250 mL, 1,002 mmol, 4 M in 1,4-diossano) seguito da agitazione a temperatura ambiente per 14 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo

10 insolubile è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 4 g, eluendo con cloroformio/CMA 80 (da 1:0 a 1:2)] a dare (3,9 mg, 37%) come una gomma giallo chiaro; ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- d_4) δ 7,55 - 7,28 (m, 6H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,89 (dt, J = 7,1, 3,6 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, Metanolo- d_4) δ -63,71 , -130,50; MS (ES⁺): 448,09 (M+1).

Schema 165



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)=N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (165e)

5 Fase 1: Preparazione di (-)-(3-nitrofenil)(fenil)metanolo (165a)

A una soluzione agitata fredda [(-40 °C (acetonitrile/ghiaccio secco))] di (3-nitrofenil)(fenil)metanone (**18a**) (4 g, 17,60 mmol) in THF (150 mL) è stato addizionato (R)-1-metil-3,3-difenilesaidropirrolo[1,2-c][1,3,2]ossazaborolo (4,40 mL, 4,40 mmol) goccia a goccia e agitato a temperatura ambiente per 1 ora in un flusso positivo di azoto, quindi il complesso
10 borano-metilsolfuro (17,60 mL, 35,2 mmol) è stato addizionato lentamente in un flusso positivo di azoto per un periodo di 1 ora. La reazione è stata agitata a -40 °C per 2 ore. L'analisi TLC mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata accuratamente spenta con 60 mL di metanolo a -40 °C e agitata per 12 ore a temperatura ambiente, quindi la miscela di

reazione è stata trattata con gel di silice, l'imposto è stato preparato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (-)-(3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**165a**) (3,808 g, resa del 94%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 8,2,2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,25 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); MS (ES-) 457,3 (2M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 40,65 [CHCl₃, 1,23].

Lett: Per la stereochimica assoluta, si veda, Truppo, M.; Morley, K.; Pollard, D.; Devine, P.; a cura di Whittall, J.; Sutton, P.; *Practical Methods for Biocatalysis and Biotransformations* (2010), 288-290.

Fase 2: Preparazione di (-)-1-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-3-nitrobenzene (165b**)**

A una soluzione agitata di (-)-(3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**165a**) (3,8 g, 16,58 mmol) in THF (60 mL) a 0 °C è stato addizionato KHMDS (0,5 M in toluene) (39,8 mL, 19,89 mmol) (bromometil)ciclopropano (6,43 mL, 66,3 mmol) ed è stata agitata a 0 °C per 3 ore in flusso positivo di azoto. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 2/8, v/v) mostra una conversione completa. La reazione è stata spenta accuratamente con NH₄Cl saturo (100 mL) ed estratta con etilacetato (2× 100 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (-)-1-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-3-nitrobenzene (**165b**) (0,224 g, resa del 5%) come un olio chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,17 (m, 5H), 5,63 (s, 1H), 3,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,02 (dddd, *J* = 10,0, 6,7, 4,0, 1,6 Hz, 1H), 0,41 (ddd, *J* = 8,0, 3,9, 2,0 Hz, 2H), 0,10 (ddd, *J* = 6,0, 4,7, 3,2 Hz, 2H); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 28,57 [CHCl₃,

1,905]

Fase 3: Preparazione di (-)-3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)anilina (165c)

A una soluzione agitata di (-)-1-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-3-nitrobenzene (**165b**) (0,211 g, 0,745 mmol) in metanolo anidro (30 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato
5 cloruro di nichel (II) esaidrato (0,089 g, 0,372 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,169 g, 4,47 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 15 minuti a 0 °C. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 2/8, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,805 mL, 7,45 mmol). La miscela è stata lasciata agitare per 30 minuti ulteriori prima dell'evaporazione
10 del solvente. Il residuo è stato trattato con NH₄Cl saturo (25 mL) ed estratto con etilacetato (2 × 25 mL). Lo strato organico è stato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (-)-3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)anilina (**165c**) (0,141 g, resa del 75%) come un solido giallo;
15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 - 7,12 (m, 4H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,78 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,25 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,90 (s, 2H, D₂O scambiabile), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 1,01 - 0,80 (m, 1H), 0,40 - 0,25 (m, 2H), 0,06 - -0,07 (m, 2H); MS (ES+) 254,2 (M+1), 276,2 (M+Na); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 5,68 [CHCl₃, 1,055].

Fase 4: Preparazione di (-)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (165d)

Una beuta da 100 mL a collo singolo è stata caricata con acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,210 g, 0,746 mmol), (-)-3-
25 ((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)anilina (**165c**) (0,126 g, 0,497 mmol), bromo-tris-pirrolidino

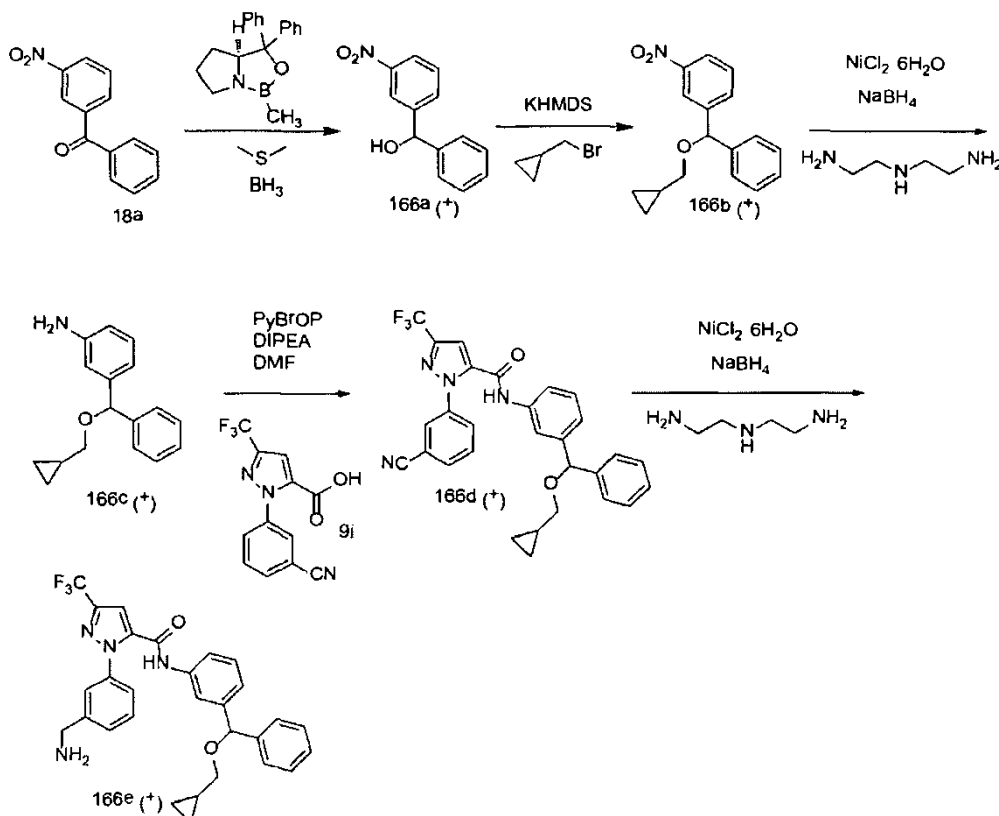
fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 0,278 g, 0,597 mmol) sono state addizionate N,N-dimetilformammide (6 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,433 mL 2.487 mmol) in successione in un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con soluzione di NH₄Cl saturo (30 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato poi purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] a fornire (-)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmemossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**165d**) (0,234 g, resa del 91%) come un solido ceroso incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,19 (m, 6H), 7,14 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,55 - 0,38 (m, 2H), 0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 517,3 (M+1), 539,2 (M+Cl), MS (ES⁻) 515,2 (M-1); Rotazione ottica: Rotazione ottica: [α]_D = (-) 1,24 [CHCl₃, 1,285].

Fase 5: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (165e**)**

A una soluzione agitata di (-)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**165d**) (0,183 g, 0,354 mmol) in metanolo anidro (30 mL) raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,105 g, 0,443 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,107 g, 2,83 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata

per 10 minuti, l'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 1/9, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,383 mL, 3,54 mmol) è stata addizionata. Il metanolo in eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH₄Cl saturo (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL), lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄, filtrato, fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**165e**) (122 mg, resa del 66%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,63 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 7H), 7,13 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,23 (dd, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 2H, D₂O scambiabile), 1,15 - 0,97 (m, 1H), 0,46 (ddd, *J* = 8,5, 3,2, 2,1 Hz, 2H), 0,15 (dt, *J* = 4,2, 3,1 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,72; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 521,3 (M+1), MS (ES⁻) 519,3 (M-1); HPLC chirale: 59,69% ee determinata mediante HPLC con una colonna Chiralpak AD-H (isopropanolo/esani = 80:20, 0,8 mL/min, eluendo con trietilammina allo 0,1%, uv 250 nM): Rt = 6,58 min (minore), Rt = 5,90 min (maggiore); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 2,64 [CHCl₃, 1,06]; Analisi calcolata per C₂₉H₂₇F₃N₄O₂·0,5H₂O: C, 65,77; H, 5,33; N, 10,58; Trovato: C, 65,81; H, 5,30; N, 10,70.

Schema 166



Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (166e)

5 Fase 1: Preparazione di (+)-(3-nitrofenil)(fenil)metanolo (166a)

A una soluzione agitata di (3-nitrofenil)(fenil)metanone (**18a**) (3,95 g, 17,38 mmol) in THF (60 mL) raffreddata a -40 °C (acetonitrile/ghiaccio secco) sotto un flusso positivo di azoto è stato addizionato (S)-1-metil-3,3-difenilesaidropirrol[1,2-c][1,3,2]ossazaborolo (4,35 mL, 4,35 mmol) e è stata agitata per 1 ora, quindi il complesso borano-metilsolfuro (17,38 mL, 34,8 mmol) è stato addizionato lentamente sotto un flusso positivo di azoto. La reazione è stata agitata a -40 °C per 3 ore. L'analisi TLC mostra che la reazione era completa. La miscela di reazione è stata accuratamente spenta con 60 mL di metanolo a 0 °C e agitata per 12 ore a temperatura ambiente, quindi la miscela di reazione è stata trattata con gel di silice, l'imposto è

stato preparato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (+)-(3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**166a**) (3,73 g, resa del 94%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (ddt, J = 7,7, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,25 (d, J = 4,1 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 5,88 (d, J = 4,1 Hz, 1H); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 45,97 [CHCl₃, 1,34].

Fase 2: Preparazione di (+)-1-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-3-nitrobenzene (166b**)**

A una soluzione agitata di (+)-(3-nitrofenil)(fenil)metanolo (**166a**) (1,885 g, 8,22 mmol) in THF (60 mL) a 0 °C è stato addizionato KHMDS (0,5 M in toluene) (19,74 mL, 9,87 mmol), (bromometil)ciclopropano (3,19 mL, 32,9 mmol) ed è stata agitata a 0 °C per 3 ore sotto un flusso positivo di azoto. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 2/8, v/v) mostra una conversione completa. La reazione è stata spenta accuratamente con NH₄Cl saturo (60 mL) ed estratta con etilacetato (2× 60 mL) le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (+)-1-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-3-nitrobenzene (**166b**) (137 mg, resa del 6%) come un olio chiaro; ¹H NMR (300 MHz, Cloroformio-*d*) δ 8,27 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (ddt, J = 7,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,33 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,13 (dddd, J = 13,3, 6,8, 5,0, 2,6 Hz, 1H), 0,67 - 0,46 (m, 2H), 0,29 - 0,12 (m, 2H); MS (ES+) 306,2 (M+Na); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 36,07 [CHCl₃, 0,755].

Fase 3: Preparazione di (+)-3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)anilina (166c**)**

A una soluzione agitata di (-)-1-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)-3-nitrobenzene (**166b**)

(133 mg, 0,469 mmol) in metanolo anidro (30 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,056 g, 0,235 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,107 g, 2,82 mmol) in piccole porzioni un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 23 minuti a 0 °C. L'analisi TLC (etilacetato/esani, 5/95, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto è stata addizionata N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,507 mL, 4,69 mmol). La miscela è stata lasciata agitare per 30 minuti prima dell'evaporazione del solvente. Il residuo è stato trattato con NH₄Cl saturo (25 mL) ed estratto con etilacetato (2 × 25 mL). Lo strato organico è stato combinato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato e i solventi in eccesso sono stati pompati via a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/esani dallo 0 al 50%)] a fornire (+)-3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)anilina (**166c**) (101 mg, resa dell'85%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, Cloroformio-d) δ 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 6,56 (ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,31 (dd, J = 6,8, 3,1 Hz, 2H), 1,12 (ttt, J = 8,0, 6,7, 4,8 Hz, 1H), 0,62 - 0,45 (m, 2H), 0,18 (dt, J = 6,0, 4,4 Hz, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 254,2 (M+1), 276,2 (M+Na), MS (ES⁻) 515,2 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 6,868 [CHCl₃, 1,19].

Fase 4: Preparazione di (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (166d)

In una beuta da 100 mL a collo singolo contenente acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (155 mg, 0,551 mmol), (+)-3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)anilina (166c) (0,093 g, 0,367 mmol), bromo-tris-pirrolidino fosfonioesafluorofosfato (PyBrOP, 0,205 g, 0,441 mmol) sono state addizionate N, N-dimetilformammide (4,26 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,320 mL, 1.835 mmol) in successione sotto un flusso positivo di azoto a temperatura ambiente. La miscela di reazione

risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore sotto un flusso positivo di atmosfera di azoto. La DMF in eccesso è stata pompata via a pressione ridotta. Il residuo è stato trattato con acqua (30 mL) ed estratto con cloroformio (2 × 50 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato quindi
5 purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-50%] per fornire (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (166d) (172 mg, resa del 91%) come un solido giallo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,46 - 7,21 (m, 6H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 1H), 0,57 - 0,40 (m, 2H), 0,15 (tdd, J = 4,2, 2,6, 1,6 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,96; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 539,3 (M+1), MS (ES⁻) 515,2 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 0,84 [CHCl₃, 0,955].

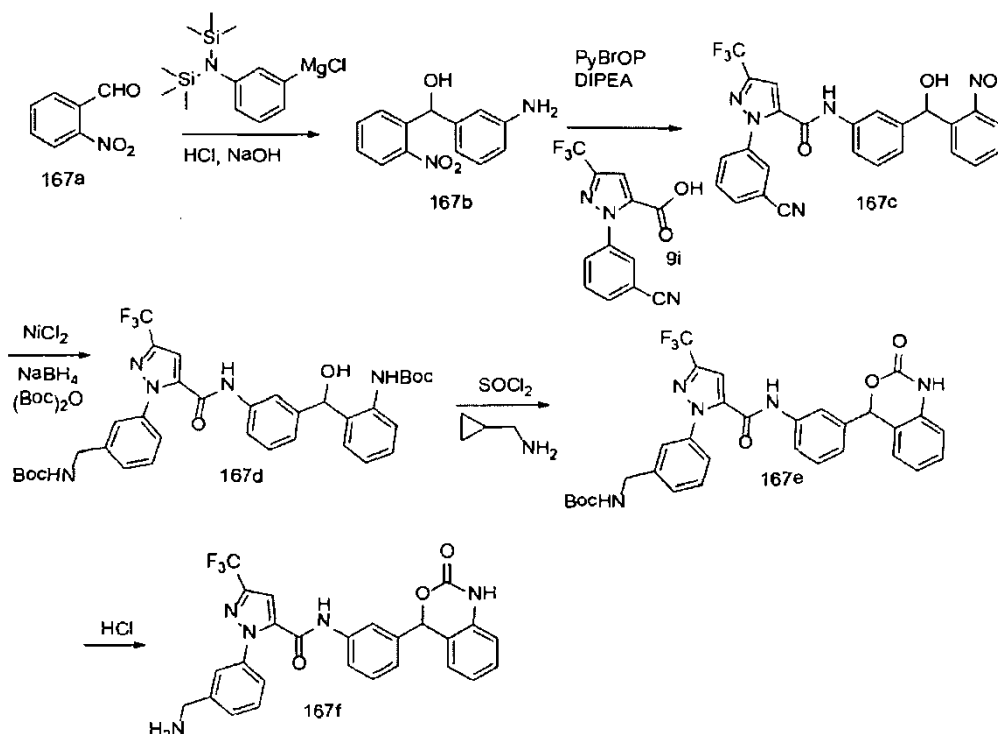
Fase 5: Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide

A una soluzione agitata di (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**166e**)

A una soluzione di (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**166d**) (0,151 g, 0,292 mmol) in metanolo anidro (30 mL) raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,087 g, 0,365 mmol) seguito da boroidruro di sodio (0,088 g, 2,339 mmol) in piccole porzioni in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti, l'analisi TLC (metanolo/cloroformio, 1/9, v/v) mostra che la reazione era completa a questo punto N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,316 mL, 2,92 mmol) è stata addizionata. Il metanolo in
25

eccesso è stato pompato via a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata trattata con NH_4Cl saturo (30 mL), e il prodotto è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL), lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO_4 , filtrato, fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [(gel di silice 25 g, eluendo con metanolo/cloroformio dallo 0 al 50%)] a fornire (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetossi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (166e) (107 mg, resa del 70%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,72 (s, 1H, D_2O scambiabile), 7,63 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 7H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,23 (dd, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,46 (dq, $J = 8,5, 3,5, 2,6$ Hz, 2H), 0,19 - 0,09 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,72.; MS (ES^+): MS (ES^+) 521,3 (M+1), MS (ES^-) 519,3 (M-1); HPLC chirale: 72,95% ee determinata mediante HPLC con una colonna Chiralpak AD-H (isopropanolo/esani = 20:80, 0,8 mL/min, eluendo con trietilammina allo 0,1%, uv 250 nM): $R_t = 5,97$ min (minore), $R_t = 6,52$ min (maggiore). Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 3,018$ [CHCl_3 , 1,06]; Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 66,34; H, 5,28; N, 10,67; Trovato: C, 66,23; H, 5,30; N, 10,38.

Schema 167



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-osso-2,4-diidro-1H-benzo[d][1,3]ossazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (167f)

Fase 1: Preparazione di (3-amminofenil)(2-nitrofenil)metanolo (167b)

- 5 A una soluzione di 2-nitrobenzaldeide (**167a**) (4,63 g, 30 mmol) in tetraidrofurano (30 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (36,0 mL, 36,0 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. La miscela di reazione è stata trattata con HCl 1 N (acquoso 75 mL), agitato a temperatura ambiente per 3 ore, neutralizzato con NaOH (2 N, acquoso) a pH = -8 ed estratto con etilacetato (2 × 100 mL). Gli
- 10 estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (80 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 120 g, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a dare (3-amminofenil)(2-nitrofenil)metanolo (**167b**) (3,76 g, 51%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,50 (ddd, J = 8,0, 6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,7 Hz,

1H), 6,46 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,41 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,36 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,04 (s, 2H); MS (ES⁺): 267,2 (M + Na).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (167c)

5 Una soluzione di (3-amminofenil)(2-nitrofenil)metanolo (**167b**) (3,6 g, 14,74 mmol) in DMF (75 mL) è stata trattata con acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (4,14 g, 14,74 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (21,00 mL, 121 mmol) e bromotripirrolidin-1-ilfosfonio esafluorofosfato (V) (PyBrOP, 7,01 g, 14,74 mmol) seguito da agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita
10 con etilacetato (400 mL), lavata con acqua (2 x 120 mL) e soluzione salina (120 mL) ed essiccata su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**167c**) (3,45 g, 46%) solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ
15 10,66 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 4H), 7,65 - 7,49 (m, 3H), 7,28 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,96; MS (ES⁺): 530,2 (M + Na).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-((3-((2-terz-butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (167d)

Una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(2-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**167c**) (3,309 g, 6,52 mmol) in MeOH (110 mL) raffreddato con ghiaccio/acqua è stato addizionato di-terz-butildicarbonato (5,75 g, 26,1 mmol),
25 cloruro di nichel (II) esaidrato (0,834 g, 3,51 mmol), seguito da addizione di boroidruro di sodio

(2,52 g, 65,2 mmol) lentamente per 5 minuti e agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata trattata con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (3,30 mL, 30,3 mmol) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrazione fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con etilacetato (300 mL), lavato con acqua (120 mL). La fase acquosa è stata estratta nuovamente con etilacetato (150 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina (150 mL), essiccati su MgSO₄ seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 80 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare **terz-butile 3-(5-((3-((2-terz-butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (167d)** (975 mg, 22%) come un solido giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 - 7,18 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82; MS (ES⁺): 704,4 (M+Na).

Fase 4: Preparazione di terz-butile 3-(5-(3-(2-osso-2,4-diidro-1H-benzo[d][1,3]ossazin-4-il)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (167e)

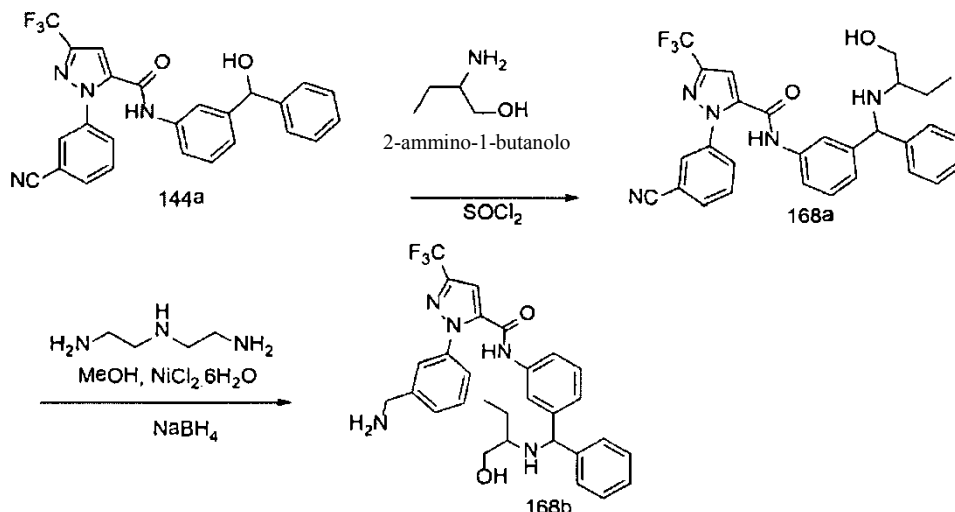
Una soluzione di terz-butile 3-(5-((3-((2-terz-butilossicarbonilamminofenil)(idrossi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**167d**) (970 mg, 1,402 mmol) in diclorometano (28 mL) a 0 °C è stato trattato con cloruro di tionile (0,220 mL, 2,97 mmol) e lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata trattata con trietilammina (1,30 mL, 9,33 mmol) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. È stata quindi trattata con ciclopropilmetanamina (2,70 mL, 30,2 mmol) e concentrata a rimuovere la maggior parte del diclorometano seguito da addizione di acetonitrile (21 mL), agitazione a 70 °C per 14 ore e concentrazione fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con cloroformio (200 mL), lavato

con acqua (100 mL), essiccato su MgSO_4 seguito da filtrazione e concentrazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash su 25 g di gel di silice con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1) a dare *terz*-butile 3-(5-(3-(2-osso-2,4-diidro-1H-benzo[d][1,3]ossazin-4-il)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**167e**) (255 mg, 30%) come un solido bianco sporco, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,83 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,12 - 7,25 (m, 10H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); MS (ES⁺): 630,3 (M+Na). Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-osso-2,4-diidro-1H-benzo[d][1,3]ossazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**167f**)

Una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(3-(2-osso-2,4-diidro-1H-benzo[d][1,3]ossazin-4-il)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometile)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**167e**) (120 mg, 0,198 mmol) in 1,4-diossano (12 mL) è stata trattata con cloruro di idrogeno (2,2 mL, 8,8 mmol, 4 M in 1,4-diossano) lentamente seguito da agitazione a temperatura ambiente per 14,5 ore. La miscela di reazione è stata trattata con esani, decantata, lavata con esani e nuovamente decantata. Il prodotto grezzo insolubile è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-osso-2,4-diidro-1H-benzo[d][1,3]ossazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**167f**) (33 mg) come un gomma incolore come una base libera; Il prodotto purificato (**167f**) (31 mg, 33%) è stato disciolto in metanolo (10 mL) e trattato con HCl 4 N (acquoso 0,06 mL) seguito da concentrazione fino a essiccazione a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(2-osso-2,4-diidro-1H-benzo[d][1,3]ossazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (33 mg) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ^1H NMR (D_2O ex NMR, 300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73 - 7,49 (m, 7H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,03 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,13 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-$

d6) δ -60,80; MS (ES⁺): 508,2 (M + H); IR (pellet KBr cm⁻¹): 3441, 3256, 1700, 1601, 1558, 1491, 1246; Analisi calcolata per C₂₆H₂₀F₃N₅O₃·HCl·2.5H₂O: C, 53,02; H, 4,45; N, 11,89; Trovato: C, 53,22; H, 4,37; N, 11,33.

Schema 168



5 Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossibutan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (168b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossibutan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (168a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,16 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,5 g, 4,33 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. È stato addizionato 2-ammino-1-butanolo (0,96 g, 10,81 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato 2-ammino-1-butanolo (0,964 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 × 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia

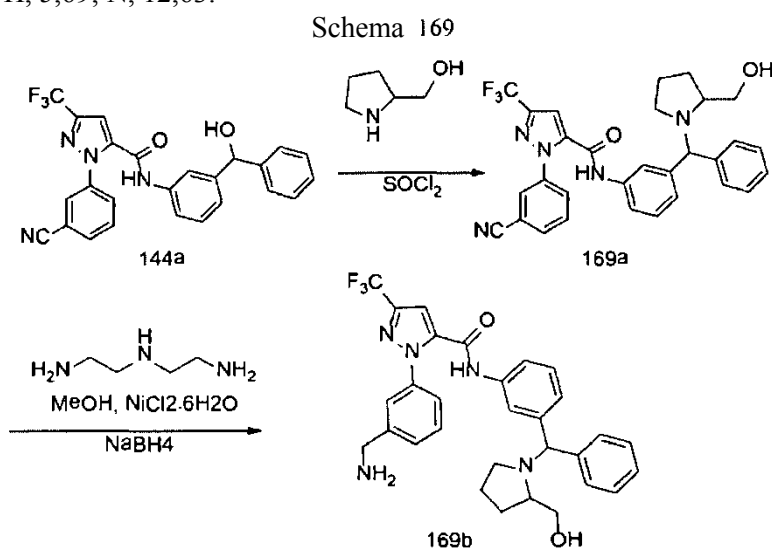
flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossibutan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**168a**) (0,42 g, 36%) come un semisolido bianco sporco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 2,1, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,48 (dt, *J* = 6,5, 5,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,43 - 1,36 (m, 2H), 0,80 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 3H); MS (ES-) 532,8 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossibutan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (168b)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossibutan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**168a**) (0,42 g, 0,74 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato aggiunto cloruro di nichel (II) esaidrato (0,21 g, 0,89 mmol) e seguito da addizione i porzioni di boroidruro di sodio (0,16 g, 4,44 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,19 g, 1,85 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 65 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossibutan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**168b**) (0,2 g, 50%) come una polvere gialla. Questo materiale è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con metanolo in cloroformio) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossibutan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**168b**) come un

solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,80 - 10,57 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 9,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 8,4, 6,7$ Hz, 4H), 7,35 - 7,13 (m, 6H), 4,96 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 2,28 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,40 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,71; MS (ES+) 538-04 (M+1); (ES-) 536,4 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 63,72; H, 5,72; N, 12,81; Trovato: C, 64,02; H, 5,69; N, 12,63.



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (169b) Fase 1: 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (169a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,16 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. È stato addizionato pirrolidin-2-il-metanolo (1,093 g, 10,81 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato pirrolidin-2-il-metanolo (1,093 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte,

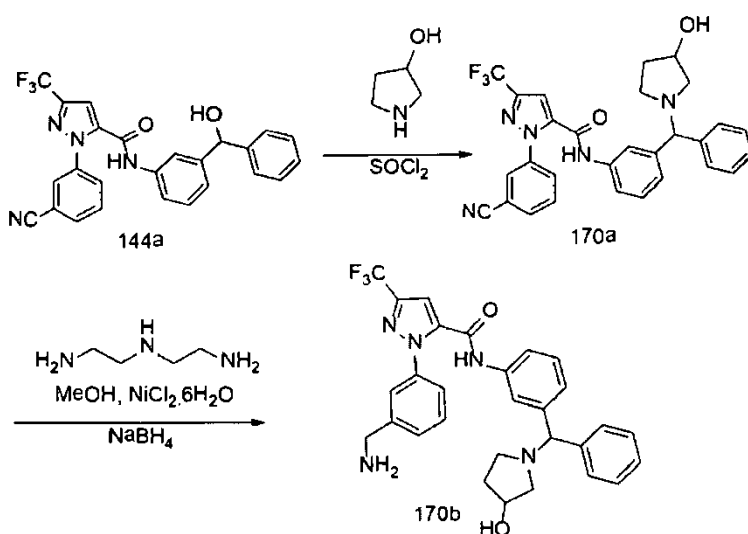
raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 × 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-((2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**169a**) (1,0 g, 83%) come un olio brunastro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 8,00 (dq, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,90 (ddt, *J* = 8,2, 2,3, 1,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 3H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,0, 6,3 Hz, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 5H), 4,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,30 (dt, *J* = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 3,23 - 2,98 (m, 2H), 2,76 (ddd, *J* = 22,8, 10,8, 5,9 Hz, 2H), 2,37 - 2,20 (m, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 4H); MS (ES-) 544,3 (M-1)

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-((2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (169b**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-((2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**169a**) (1,0 g, 1,834 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua cloruro di nichel(II) esaidrato (0,547 g, 2,303 mmol) e seguito da addizione in porzioni di boridruro di sodio (0,416 g, 11,0 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diatnina (0,473 g, 4,585 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-((2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**169b**) (0,25 g, 25%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 4H), 7,41 (td, *J* = 7,4, 3,6 Hz, 3H), 7,24 (dddd,

$J = 17,1, 10,8, 7,4, 3,2$ Hz, 6H), 4,72 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,03 (dd, $J = 22,4, 9,8$ Hz, 1H), 2,89 - 2,66 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 22,5$ Hz, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,73, -60,74; MS (ES+) 550,4 (M+1); (ES-) 548,4 (M-1) 584,4, (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 58,77; H, 5,59; N, 11,42; Trovato: C, 59,10; H, 5,54; N, 11,25.

Schema 170



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-idrossipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (170b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-idrossipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (170a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,16 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. È stato addizionato pirrolidin-3-olo (0,94 g, 10,81 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato pirrolidin-3-olo (0,94 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a

temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 × 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-idrossipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**170a**) (0,6 g, 52%) come un olio bruno; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,56 (dt, *J* = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 4H), 7,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 4,1, 2,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 2,59 (dt, *J* = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 2,45 - 2,15 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); MS (ES-) 530.3 (M-1).

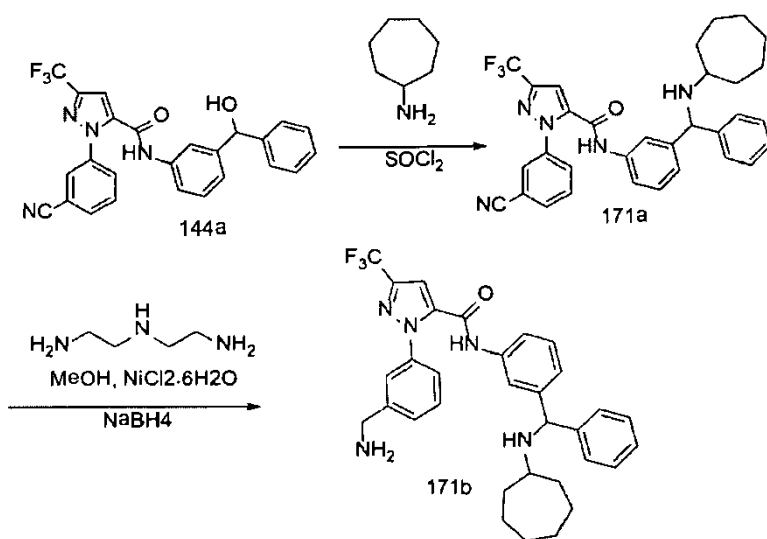
Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-idrossipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (170b**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-idrossipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**170a**) (0,6 g, 1,28 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,32 g, 1,35 mmol) e seguito dall'aggiunta in porzioni di boroidruro di sodio (0,25 g, 6,77 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,29 g, 2,822 mmol) seguita dall'agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-idrossipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**170b**) (0,15 g, 22%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 - 10,66 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,52 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), 7,49 - 7,38 (m, 3H), 7,30 - 7,21 (m,

4H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (dd, $J = 3,8, 1,9$ Hz, 1H), 2,38 - 2,17 (m, 1H), 1,98 (dd, $J = 13,4, 6,8$ Hz, 1H), 1,56 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,76; MS (ES+) 536,4 (M+1); (ES-) 535,1 (M-1); 570,4 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 58,14; H, 5,38; N, 11,69;

5 Trovato: C, 58,37; H, 5,27; N, 11,82.

Schema 171



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-

((cicloetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (171b)

10 **Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (171a)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,16 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. È stata addizionata cicloetilammina (1,2 g, 10,81 mmol) e agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata cicloetilammina (1,2 g, 10,81 mmol). La

miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo
5 allo 0-25% di etilacetato in esano) fino a 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloptilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(171a)** (1,01 g, 84%) come una polvere gialla; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,32
10 - 7,21 (m, 3H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 4H), 1,28 - 1,19 (m, 4H); MS (ES-) 556,3 (M-1).

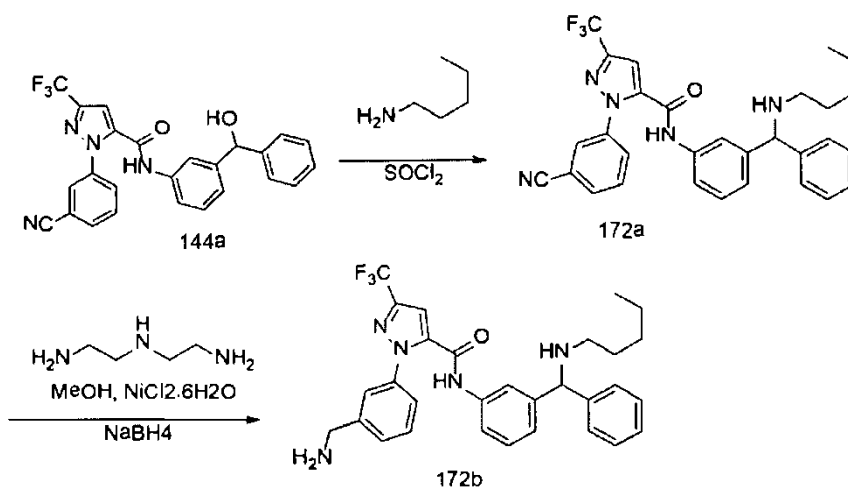
Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((cicloptilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(171b)**

15 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloptilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(171a)** (1,0 g, 1,783 mmol) in MeOH (25 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,532 g, 2,241 mmol) e seguito da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,406 g, 10,758 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2
20 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,739 g, 7,172 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((cicloptilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(171b)**
25 (0,41 g, 41%) come un solido bianco sporco.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 4H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,43 (dd, $J = 3,7, 1,7$ Hz, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 4H), 1,44 - 1,27 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,74; MS(ES+) 562,5 (M+1); (ES-) 596,3 (M+Cl);

5 Analisi calcolata per $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 66,31; H, 6,26; N, 12,08; Trovato: C, 66,47; H, 6,26; N, 11,76.

Schema 172



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((pentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (172b)

Fase 1: Preparazione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(pentilammino-fenil-metil)-fenil]-ammide (172a)

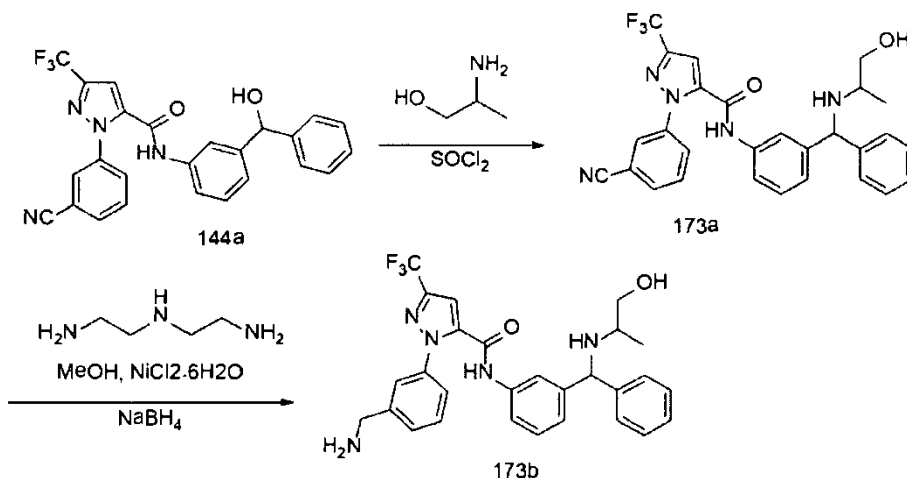
A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(idrossi-fenil-metil)-fenil]-ammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. È stata addizionata amilammina (0,941 g, 10,81 mmol) e agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata amilammina (0,941 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a

temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(pentilammino-fenil-metil)-fenil]-ammide (172a) (1.050 gm) come una polvere gialla; MS (ES) 530,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((pentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (172b)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico [3-(pentilammino-fenil-metil)-fenil]-ammide (**172a**) (1,0 g, 1,882 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,53 g, 2,258 mmol) e seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,42 g, 11,292 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,48 g, 4,705 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash due volte (gel di silice 66 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((pentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**172b**) (0,020 gm) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,22 (q, *J* = 3,5 Hz, 4H), 0,90 - 0,77 (m, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,75; MS(ES+) 536,4 (M+1); (ES-) 534,4 (M-1), 570,4 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₀H₃₂F₃N₅O·1,25H₂O: C, 64,04; H, 6,27; N, 12,45; Trovato: C, 64,08; H, 6,13; N, 11,73.

Schema 173



Preparazione di 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossipropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (173b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossipropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (173a)

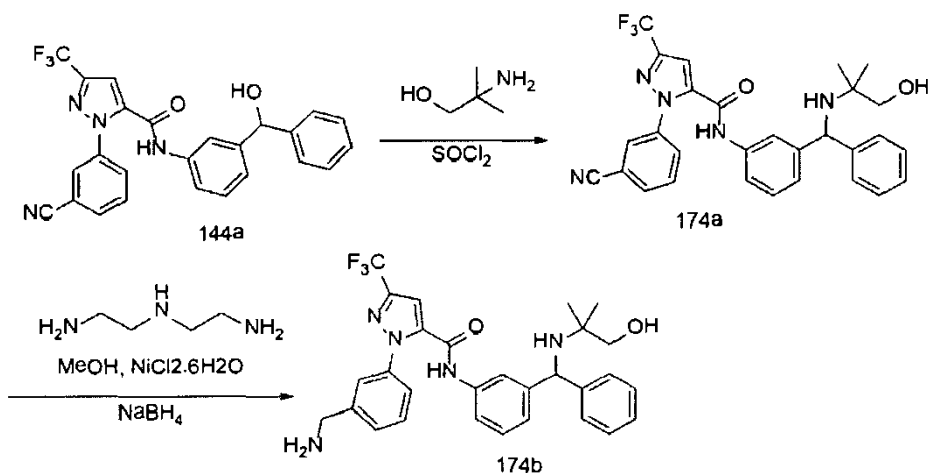
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato aggiunto cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 2-metiletanolammina (0,812 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata 2-metiletanolammina (0,812 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossipropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**173a**) (0,88 gm) come un liquido appiccicoso

bianco sporco; MS (ES-) 518,3.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossipropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (173b)

A una soluzione di acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico
5 {3-[(2-idrossi-1-metil-etilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (0,8 g, 1,539 mmol) in MeOH
(20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,491
g, 2,068 mmol) e seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,349 g, 9,234 mmol)
in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore
e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,635 g, 6,156 mmol) seguita da agitazione
10 per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il
residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash due volte (gel di
silice 70 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-
(((1-idrossipropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**173b**) (0,180 gm) come un solido giallastro chiaro; ¹H NMR (300 MHz,
15 DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,40
(ddd, *J* = 7,9, 3,6, 1,7 Hz, 3H), 7,34 - 7,14 (m, 5H), 5,64 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,51
(t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,37 (dd, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H) ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -
60,76; MS(ES+) 524,4 (M+1); (ES-) 558,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₈F₃N₅O₂·2H₂O:
C, 60,10; H, 5,76; N, 12,52; Trovato: C, 60,07; H, 5,70; N, 12,03.

Schema 174



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossi-2-metilpropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (174b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossi-2-metilpropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (174a)

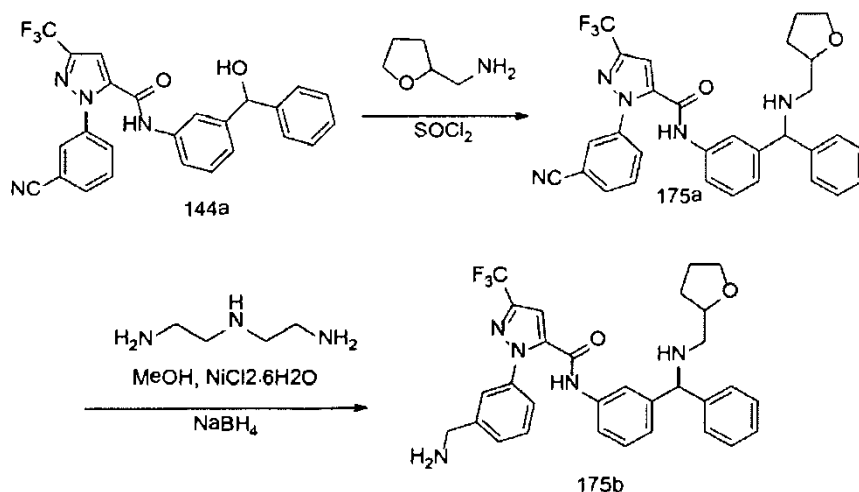
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((1-idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 2-ammino-2-metil-1-propanolo (0,964 g, 10,81 mmol) è stato addizionato e agitato per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato 2-ammino-2-metil-1-propanolo (0,964 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossi-2-metilpropano -2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**174a**) (0,9 g) come un semi-solido appiccicoso

giallo; MS (ES-) 532,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossi-2-metilpropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (174b)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-idrossi-2-metilpropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**174a**) (0,9 g, 1,68 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,479 g, 2,016 mmol) e seguito da addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,38 g, 10,08 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,46 g, 4,5 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 65 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((1-idrossi-2-metilpropan-2-il)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**174b**) (0,100 gm) come un cristallo bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 0,86 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,73; MS(ES+) 538,4 (M+1); (ES-) 536,4 (M-1), 572,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₃₀F₃N₅O₂·0,75H₂O: C, 63,20; H, 5,76; N, 12,71; Trovato: C, 63,11; H, 5,79; N, 12,02.

Schema 175



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(((tetraidrofuran-2-il)metil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (175b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil(((tetraidrofuran-2-il)metil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (175a)

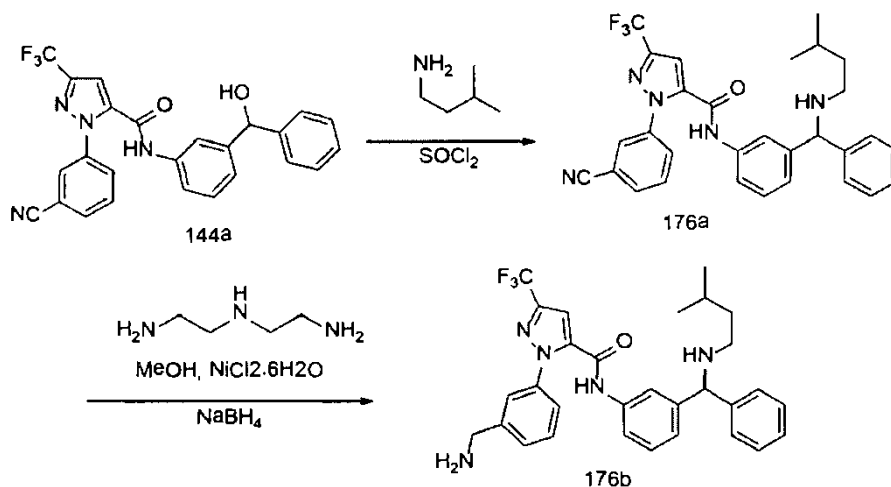
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e C-(tetraidro-furan-2-il)-metilammina (1,093 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata C-(tetraidro- furan-2-il)-metilammina (1,093 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil(((tetraidrofuran-2-il)metil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**175a**) (1,1 g)

come un olio giallo-marrone MS (ES-) 544,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di -1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(((tetraidrofuran-2-il)metil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (175b)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil(((tetraidrofuran-2-il)metil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**175a**) (1,0 g, 1,833 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,544 g, 2,291 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,416 g, 10,998 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,756 g, 7,332 mmol) seguita dall'agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 70 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil(((tetraidrofuran-2-il)metil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**175b**) (0,280 gm) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,73 - 7,07 (m, 14H), 4,79 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 1,82 (ddt, *J* = 33,3, 13,6, 6,8 Hz, 3H), 1,51 (dq, *J* = 10,9, 7,1 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,75; MS(ES⁺) 550,4 (M+1); (ES⁻) 548,4 (M-1), 584,4 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₀H₃₀F₃N₅O₂·1,25H₂O: C, 62,98; H, 5,73; N, 12,24; Trovato: C, 62,85; H, 5,57; N, 12,03.

Schema 176



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((isopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (176b)

5 Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((isopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (176a)

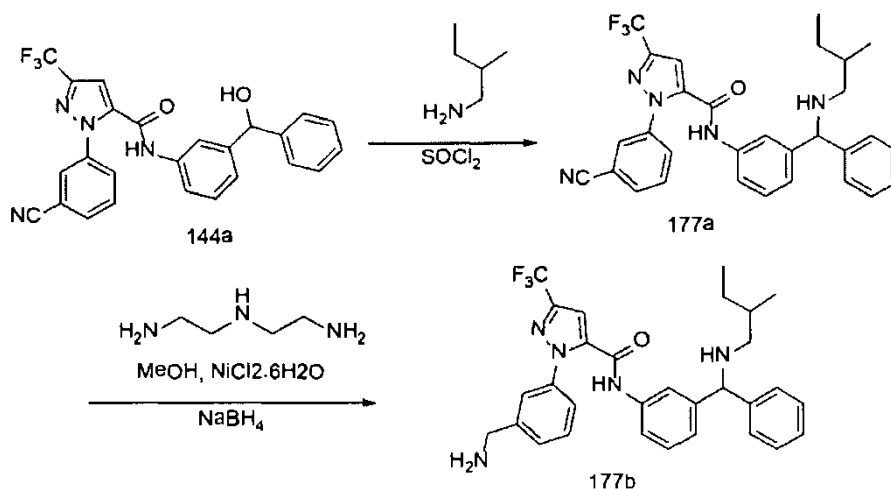
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica ed è stata addizionata isoamilammina (0,94 g, 10,81 mmol) e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata isoamilammina (0,94 gm, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-((isopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**176a**) (1,0 g) come un olio giallo; MS (ES-) 530.3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((isopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (176b**)**

- 5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((isopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**176a**) (1,0 g, 1,882 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,53 g, 2,258 mmol) e seguita dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (42 g, 11,292 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e
- 10 spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,48 g, 4,705 mmol) seguita dall'agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 70 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((isopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**176b**)
- 15 (0,350 gm) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,52 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (ddt, *J* = 5,0, 3,9, 1,9 Hz, 3H), 7,31 - 7,12 (m, 5H), 4,73 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 1,60 (dq, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,73; MS(ES+) 536,4 (M+1); (ES-) 570,4
- 20 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₀H₃₂F₃N₅O·1,25H₂O: C, 64,56; H, 6,23; N, 12,55; Trovato: C, 64,42; H, 6,00; N, 12,53.

Schema 177



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-metilbutil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (177b)

5 **Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-metilbutil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (177a)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 2-metil-butilammina (0,942 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata 2-metil-butilammina (0,942 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-

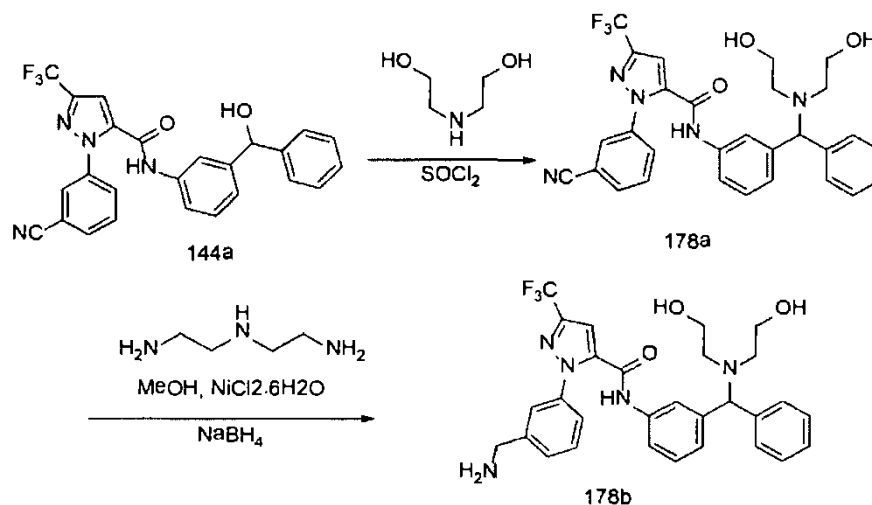
cianofenil)-N-(3-(((2-metilbutil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**177a**) (0,8 g) come un olio giallo; MS (ES-) 530,3 (M-1)

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-metilbutil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide

5 (**177b**)

A una soluzione a dare 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-metilbutil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**177a**) (0,8 g, 1,505 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,43 g, 1,806 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,34 g, 9,03 mmol) in un
10 periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,388 g, 3,762 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-
15 metilbutil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**177b**) pura (0,400 gm) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,67 - 7,11 (m, 14H), 4,71 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,39 - 2,14 (m, 2H), 1,57 - 1,32 (m, 2H), 1,07 (dt, *J*= 13,8, 7,3 Hz, 1H), 0,92 - 0,71 (m, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,35; MS(ES+) 536,4 (M+1); (ES-) 570,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₀H₃₂F₃N₅O·0,75H₂O: C, 65,62; H, 6,15; N, 12,75; Trovato: C, 65,62; H, 6,25; N, 12,03.

Schema 178



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((bis(2-idrossietil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**178b**)

Fase 1: Preparazione di N-(3-((bis(2-idrossietil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (178a**)**

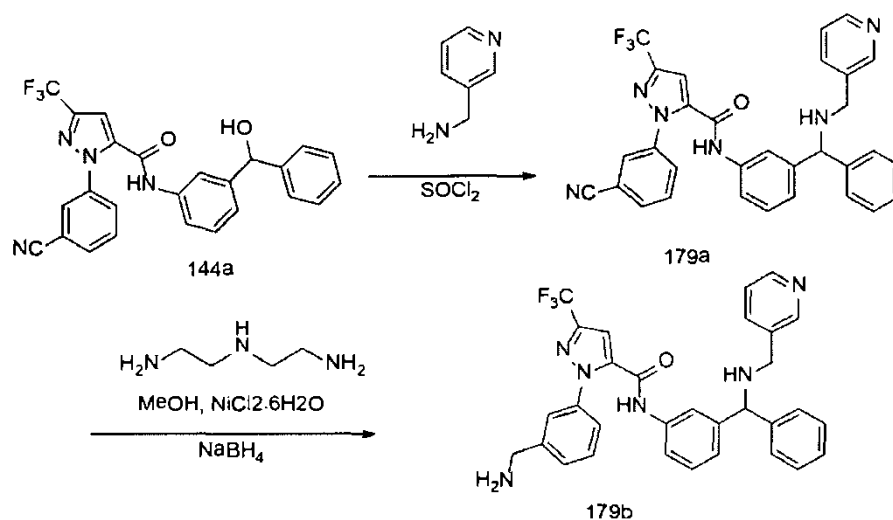
A una soluzione di (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 2-(2-idrossi-etilammino)-etanolo (1,13 g, 10,81 mmol) è stato addizionato e agitato per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato 2-(2-idrossi-etilammino)etanolo (1,13 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere N-(3-((bis(2-idrossietil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**178a**) (0,500 gm) come un olio giallo. (MS) (ES-) 548,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((bis(2-

**idrossietil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
(178b)**

A una soluzione di N-(3-((bis(2-idrossietil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**178a**) (0,5 g, 0,910 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,25 g, 1,092 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,20 g, 5,46 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,23 g, 2,275 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((bis(2-idrossietil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**178b**) (0,080 gm) come un cristallo bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,74 - 7,33 (m, 10H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,57; MS (ES+) 554,4 (M+1); (ES-) 552,3 (M-1), 588,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₃₀F₃N₅O₃·HCl·3H₂O: C, 54,08; H, 5,79; N, 10,87; Trovato: C, 54,03; H, 5,78; N, 11,01.

Schema 179



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (179b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (179a)

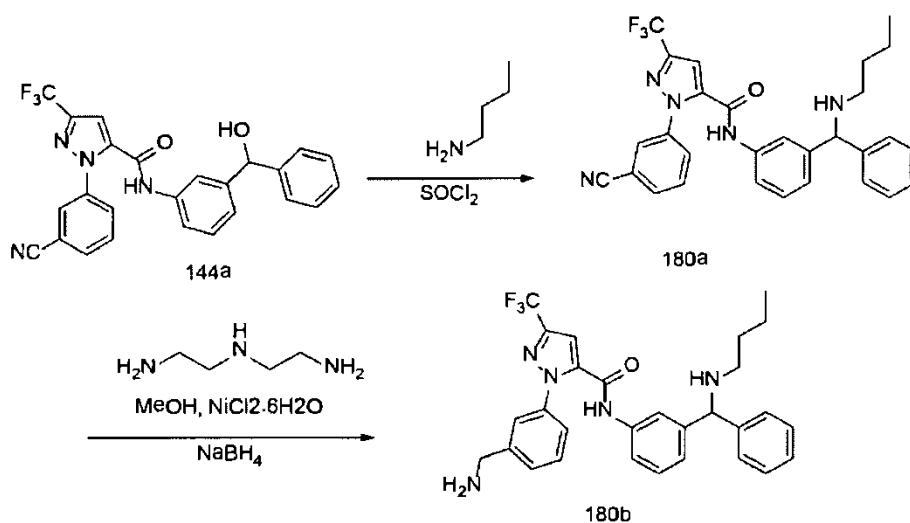
5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e C-piridin-3-il-metilammina (1,168 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a
10 essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata C-piridin-3-il-metilammina (1,168 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante
15 cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenile ((piridin-3-ilmetile) ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**179a**) (0,580 gm) come un solido bianco; MS (ES-) 551.2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (179b)

20 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**179a**) (0,5 g, 0,9048 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,25 g, 1,085 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,26 g, 5,428 mmol) in
25 un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e

spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,23 g, 2,262 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-
5 3-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**179b**) (0,055 gm) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 4,74 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,43; MS (ES+) 557,4
10 (M+1); (ES-) 555,4 (M-1), 591,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₁H₂₇F₃N₆O·HCl·3,25H₂O: C, 57,14; H, 5,34; N, 12,90; Trovato: C, 57,37; H, 5,14; N, 12,33.

Schema 180



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((butilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (180b)

Fase 1: Preparazione di N-(3-((butilammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (180a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(1-idrossi(1-phenylethyl)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è

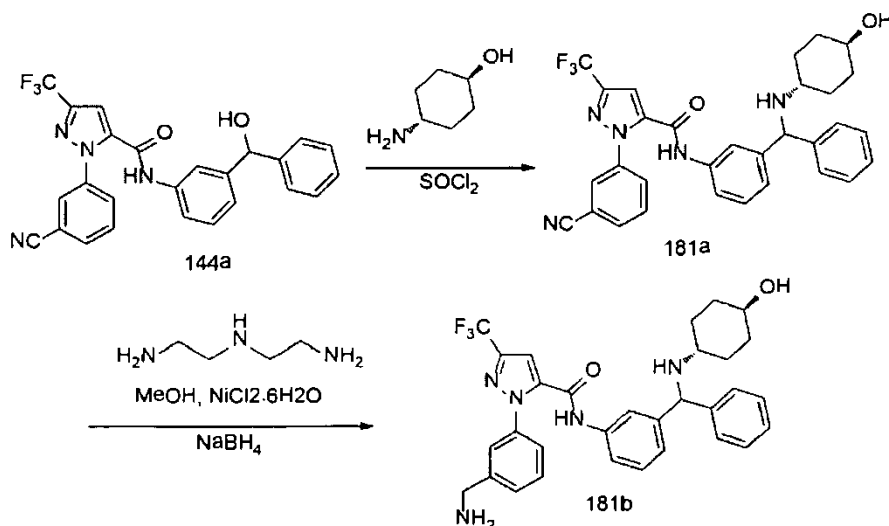
stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e butilammina (0,79 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata butilammina (0,79 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g. eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere N-(3-((butilammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**180a**) (0,960 gm) come un olio marrone; MS (ES-) 516,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((butilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (180b)

A una soluzione di N-(3-((butilammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**180a**) (0,960 g, 1,856 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,551 g, 2,32 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,421 g, 11,136 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,478 g, 4,527 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((butilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**180b**) (0,040 gm) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,34

- 7,12 (m, 5H), 4,76 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,43 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,28 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77; MS (ES+) 522,4 (M+1); (ES-) 520,3 (M-1), 556,4 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 60,00; H, 5,82; N, 12,06; Trovato: C, 60,34; H, 5,95; N, 11,52.

Schema 181



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((trans)-4-idrossicicloesil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (181b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((trans)-4-idrossicicloesil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (181a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 4-ammino-cicloesanol (1,25 g, 10,81 mmol) è stato addizionato e agitato per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato trans-4-

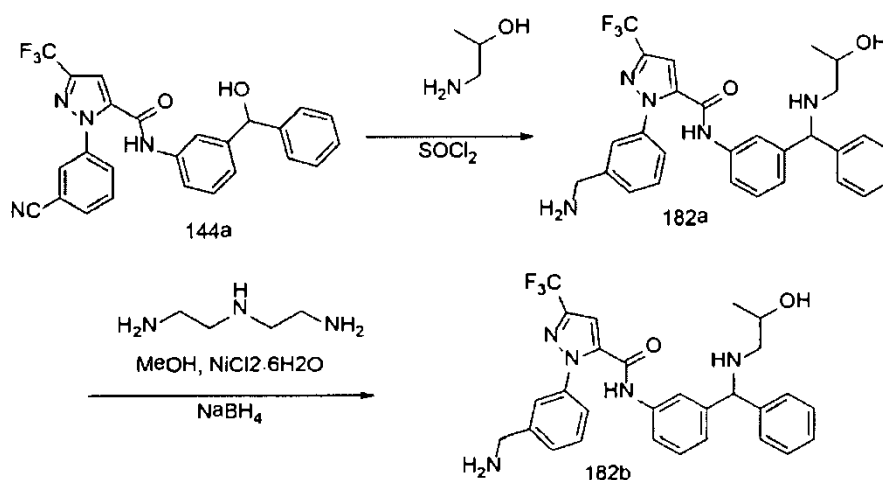
ammino-cicloesanol (1,25 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((trans)-4-idrossicicloesil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**181a**) (0,600 gm) come un solido brunastro; MS (ES-) 558,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((trans)-4-idrossicicloesil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (181b**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((trans)-4-idrossicicloesil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**181a**) (0,600 g, 1,072 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato aggiunto cloruro di nichel(II) esaidrato (0,3 g, 2,32 mmol) e seguito dall'aggiunta in porzioni di boroidruro di sodio (0,2g, 6,432 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,276 g, 2,68 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((trans)-4-idrossicicloesil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**181b**) pure (0,140 gm) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,48 - 7,30 (m, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,24 - 7,06 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,18 - 0,86 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -

60,73; MS (ES+) 564,4 (M+1); (ES-) 562,5 (M-1), 598,4 (M+Cl); Analisi calcolata per $C_{31}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2,25H_2O$: C, 61,63; H, 6,09; N, 11,59; Trovato: C, 61,69; H, 5,89; N, 11,38.

Schema 182



Preparazione

di

1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-

5 idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (182b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-

idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (182a)

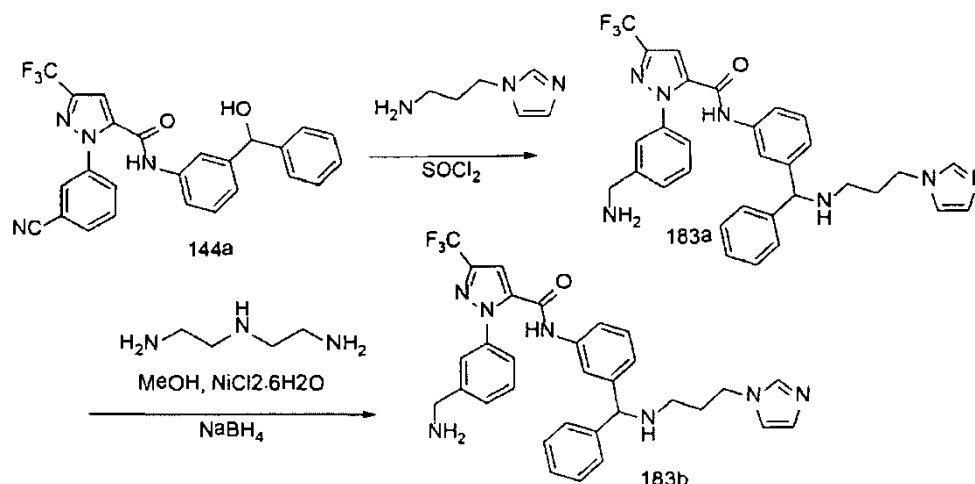
- 10 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 1-ammino-propan-2-olo (0,811 g, 10,81 mmol) è stato addizionato e agitato per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione.
- 15 Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato 1-ammino-propan-2-olo (0,811 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato,

filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**182a**) (0,600 gm) come un olio brunoastro; MS (ES-) 518,3 (M-1).

5 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (182b)**

A una soluzione a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (182a) (0,600 g, 1,154 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,32 g, 1,38 mmol) e seguito da un'aggiunta in porzioni di boroidruro di sodio (0,26 g, 6,924 mmol) per un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,29 g, 2,885 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**182b**) pura (0,020 gm) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 - 7,34 (m, 8H), 7,33 - 7,15 (m, 5H), 4,75 (s, 1H), 4,68 - 4,40 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,73 (q, J = 6,7, 6,3 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,74; MS (ES+) 524,4 (M+1); (ES-) 522,3 (M-1), 558,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₈F₃N₅O₂·2,75H₂O: C, 58,68; H, 5,89; N, 12,22; Trovato: C, 59,01; H, 5,60; N, 11,89.

Schema 183



Preparazione di N-(3-(((3-(1H-Imidazol-1-il)propil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (183b)

Fase 1: Preparazione di N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (183a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 3-imidazol-1-il-propilammina (1,35 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata 3-imidazol-1-il-propilammina (1,35 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere

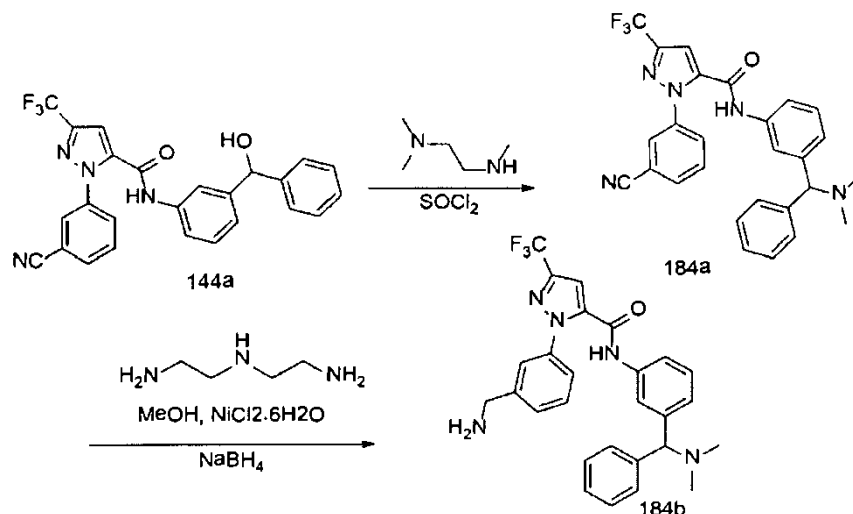
N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-

(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**183a**) (0,350 gm) come un olio brunastro; MS (ES-) 568,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di N-(3-(((3-(1H-Imidazol-1-il)propil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (183b)

A una soluzione di N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**183a**) (0,350 g, 0,6144 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,17 g, 0,737 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,139 g, 3,686 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,15 g, 1,536 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire N-(3-(((3-(1H-Imidazol-1-il)propil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**183b**) (0,050 gm) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 8H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,19 (q, J = 7,0, 6,5 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 2H), 1,88 (q, J = 6,5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,76; MS (ES+) 574,4 (M+1); (ES-) 572,4 (M-1), 608,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₁H₃₀F₃N₇O·HCl·0,75H₂O: C, 59,71; H, 5,25; N, 15,72; Trovato: C, 60,09; H, 5,43; N, 15,48.

Schema 184



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((dimetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (184b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((dimetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (184a)

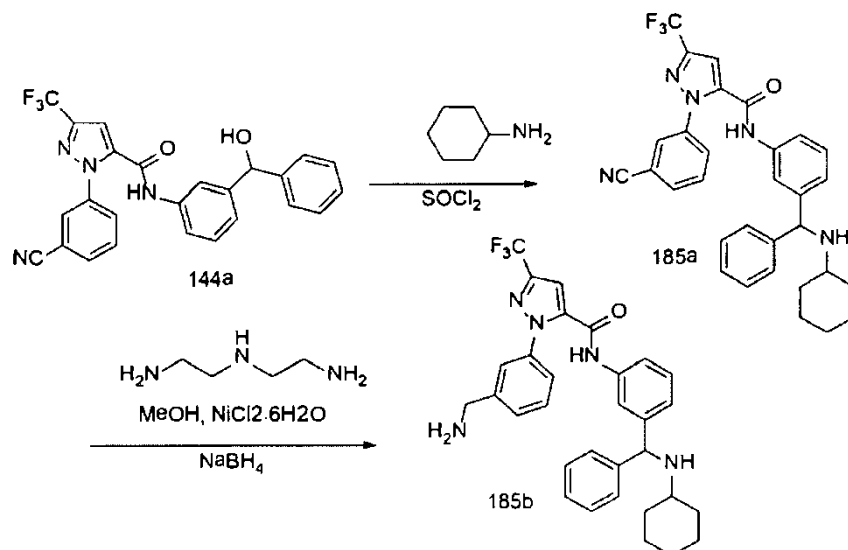
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((dimetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diammina (1,104 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diammina (1,104 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-((dimetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**184a**) (0,200 g) come un olio brunastro; MS

(ES-) 488,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((dimetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (184b)

- 5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((dimetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**184a**) (0,190 g, 0,347 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddato con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,103 g, 0,433 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,078 g, 2,082 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e
- 10 spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,089 g, 0,867 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((dimetilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**184b**)
- 15 (0,025 gm) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 - 7,09 (m, 13H), 4,06 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,10 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,75; MS (ES+) 494,3 (M+1); (ES-) 492,3 (M-1), 528,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₇H₂₆F₃N₅O·1,5H₂O: C, 62,30; H, 5,62; N, 13,45; Trovato: C, 62,27; H, 6,18; N, 11,54.

Schema 185



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((cicloesilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (185b)

5 Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloesilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (185a)

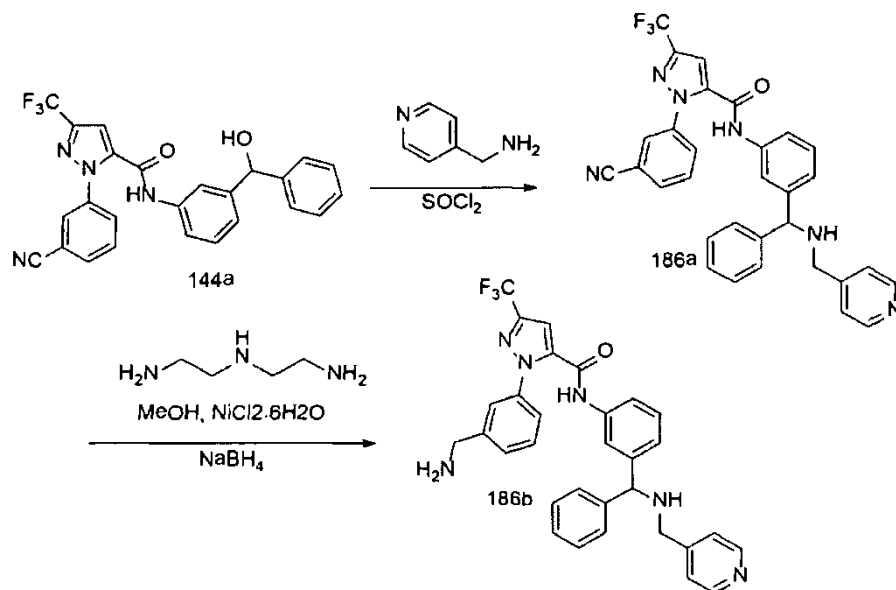
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e cicloesilammina (1,07 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata cicloesilammina (1,07 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-

cianofenil)-N-(3-((cicloesilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**185a**) (0,9 g) come un liquido appiccicoso giallo-marrone; MS (ES-) 542,3 (M-1)

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((cicloesilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (185b**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloesilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**185a**) (0,9 g, 1,655 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddato con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,491 g, 2,069 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,375 g, 9,93 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N'-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,682 g, 6,62 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 70 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((cicloesilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**185b**) (0,160 gm) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,57 - 7,42 (m, 3H), 7,42 - 7,12 (m, 8H), 4,97 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,20 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,16 - 0,97 (m, 5H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,76; MS (ES+) 548,4 (M+1); (ES-) 546,4 (M-1), 582,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₁H₃₂F₃N₅O·1,5H₂O: C, 64,79; H, 6,14; N, 12,19; Trovato: C, 64,97; H, 5,85; N, 11,81.

Schema 186



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (186b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (186a)

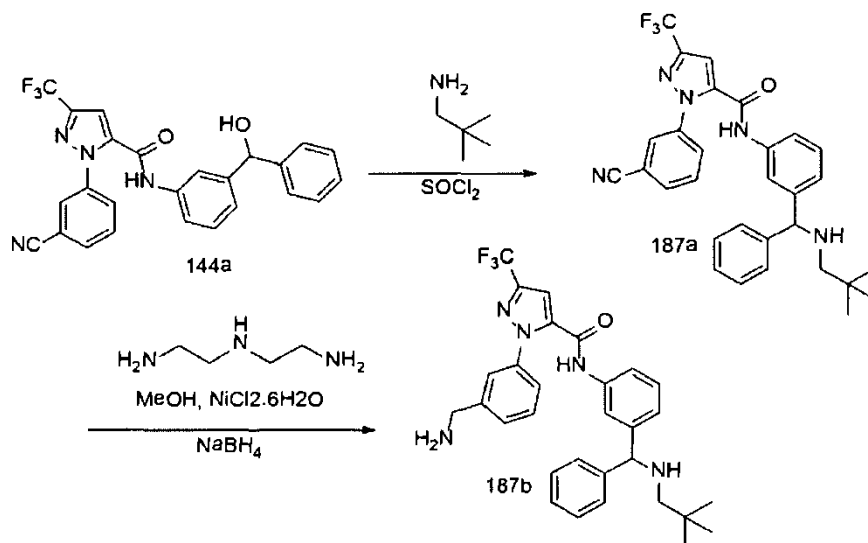
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e piridin-4-il-metilammina (1,168 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata C-piridin-4-il-metilammina (1,168 g, 10,805 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a

ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**186a**) (0,3 gm) come un olio rosso; MS (ES-) 551,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (186b)

5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**186a**) (0,3 g, 0,543 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddato con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,170 g, 0,716 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,123 g, 3,258 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e
10 spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,140 g, 1,357 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 70 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**186b**) (0,065
15 gm) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,56 - 8,43 (m, 1H), 7,73 - 7,15 (m, 17H), 4,73 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,51; MS (ES+) 557,4 (M+1); (ES-) 555,4 (M-1), 591,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₁H₂₇F₃N₆O·2,25H₂O: C, 62,36; H, 5,32; N, 14,07; Trovato: C, 62,58; H, 5,30; N, 13,36.

Schema 187



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((neopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (187b)

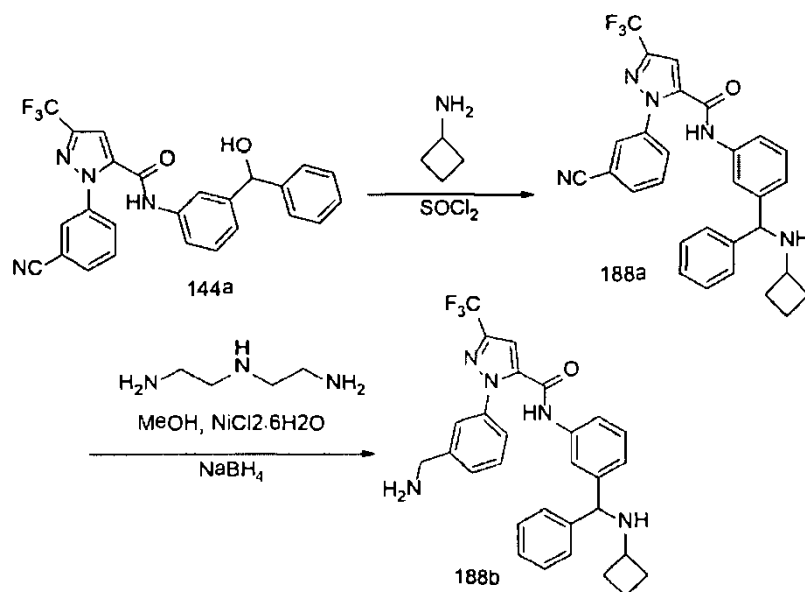
Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((neopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (187a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 1,1-dimetil-propilammina (0,942 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata 1,1-dimetil-propilammina (0,942 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a

ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-((neopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**187a**) (0,480 gm) come un olio appiccicoso giallo; MS (ES-) 530,3 (M-1). Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((neopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**187b**)

- 5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((neopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**187a**) (0,480 g, 0,910 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,268 g, 1,128 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,204 g, 5,41 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e
- 10 spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,372 g, 3,612 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((neopentilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**187b**)
- 15 pura (0,080 gm) come un cristallo bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,70 - 7,07 (m, 14H), 4,94 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 0,90 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79; MS (ES+) 536,3 (M+1); (ES-) 534,3 (M-1), 570,1 (M+Cl).

Schema 188



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (188b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclobutilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (188a)

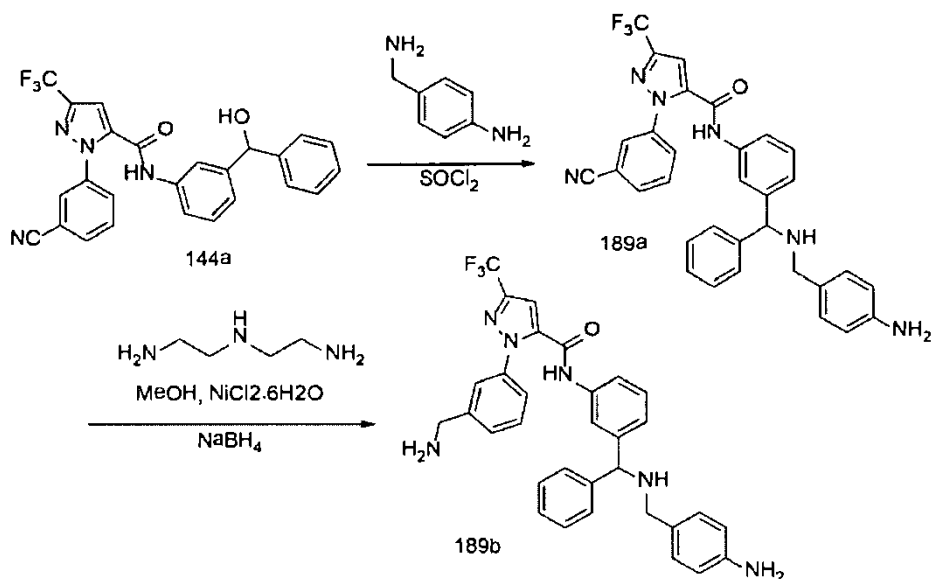
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e ciclobutilammina (0,768 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata ciclobutilammina (0,768 g, 10,805 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su

colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclobutilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**188a**) (1,0 g) come un olio rosso; MS (ES-) 514,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (188b**)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclobutilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**188a**) (0,7 g, 1,032 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,29 g, 1,23 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,23 g, 6,192 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,266 g, 2,58 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 70 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**188b**) (0,120 gm) come un solido giallo chiaro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,51 - 7,12 (m, 10H), 4,72 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,07 - 2,89 (m, 1H), 1,99 (dt, J = 13,1, 7,4 Hz, 2H), 1,74 (dp, J = 18,1, 9,3, 8,8 Hz, 2H), 1,60 - 1,35 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,75; MS (ES+) 520,3 (M+1); (ES-) 518,3 (M-1), 554,2 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₈F₃N₅O·H₂O: C, 64,79; H, 5,62; N, 13,03; Trovato: C, 64,99; H, 5,58; N, 12,95.

Schema 189



Preparazione di N-(3-(((4-amminobenzil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (189b)

Fase 1: Preparazione di N-(3-(((4-amminobenzil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (189a)

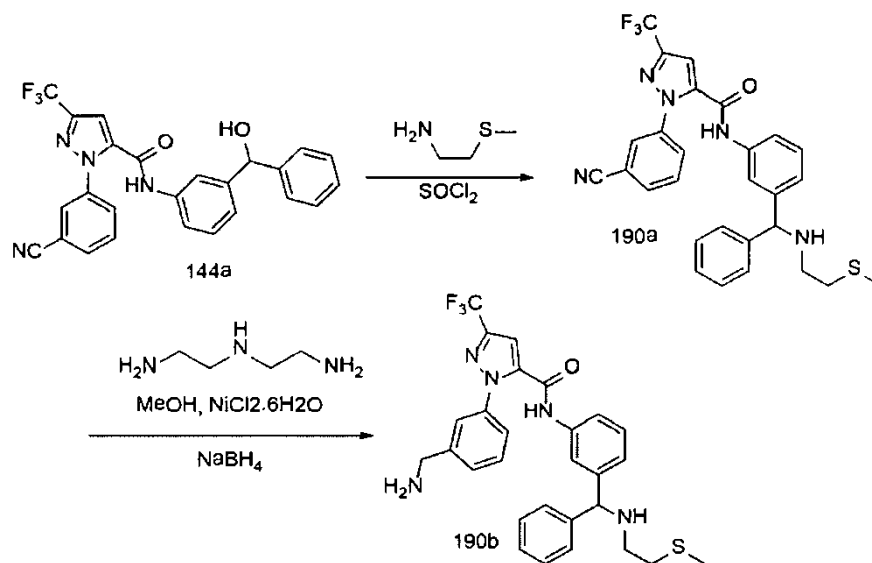
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 4-amminometil-fenilammina (1,31 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata 4-amminometil-fenilammina (1,31 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere N-(3-(((4-amminobenzil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-

11-1-pirazolo-5-carbossammide (**189a**) (0,5 gm) come un olio giallo; MS (ES-) 565,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di N-(3-(((4-amminobenzil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (189b)

A una soluzione di **2** a dare acido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(4-ammino-benzilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide (0,5 g, 0,884 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,26 g, 1,105 mmol) e seguito dall'addizione in porzione di boroidruo di sodio (0,200 g, 5,304 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,364 g, 3,536 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire acido -(3-amminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazolo-3-carbossilico {3-[(4-ammino-benzilammino)-fenil-metil]-fenil}-ammide puro (0,020 gm) come un solido bianco e miscelato (0,060 gm) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62 - 7,17 (m, 11H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,57 - 6,43 (m, 2H), 5,05 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,67 - 3,43 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80; MS (ES+) 571,3 (M+1); (ES-) 569,3 (M-1), 605,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₃₂H₂₉F₃N₆O·HCl·1,5H₂O: C, 60,61; H, 5,25; N, 13,25; Trovato: C, 60,56; H, 5,20; N, 13,31.

Schema 190



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (190b)

5 **Fase 1: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (190a)**

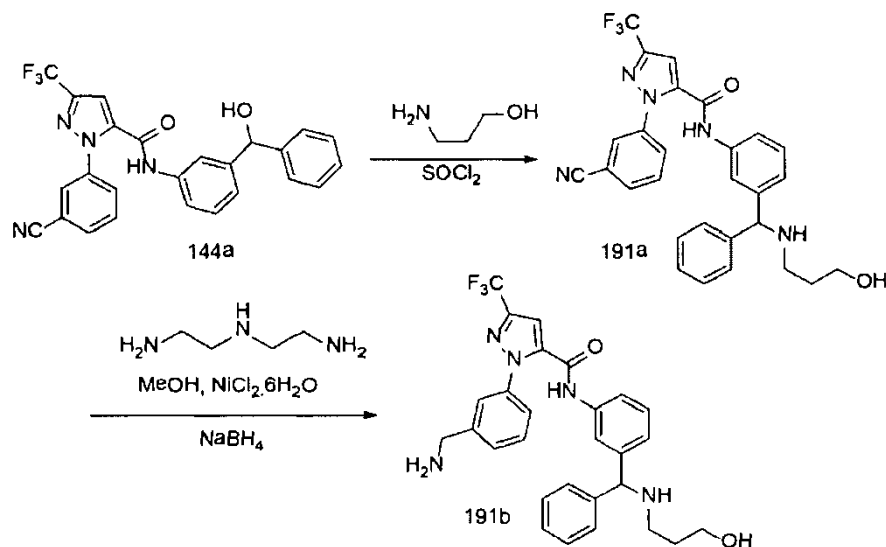
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 2-metilsolfanil-etilammina (0,985 g, 10,81 mmol) è stata addizionata e agitata per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stata addizionata 2-metilsolfanil-etilammina (0,985 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a
15 riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante

cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**190a**) (0,81 gm) come un olio marrone chiaro; MS (ES-) 534,3 (M-1).

5 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (190b)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**190a**) (0,8 g, 1,493 mmol) in MeOH (20 mL)
10 raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,443 g, 1,866 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruo di sodio (0,338 g, 8,958 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,616 g, 5,972 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il
15 residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12 % MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (190b) (0,075 gm) come un solido giallastro chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,75 - 7,13 (m, 14H), 6,04 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 1,98 (s, 3H); ¹⁹F
20 NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77; MS (ES+) 540,3 (M+1); (ES-) 538,2 (M-1), 601,3 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₈F₃N₅OS·0,5H₂O: C, 61,30; H, 5,33; N, 12,77; Trovato: C, 61,20; H, 5,27; N, 12,01.

Schema 191



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((3-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (191b)

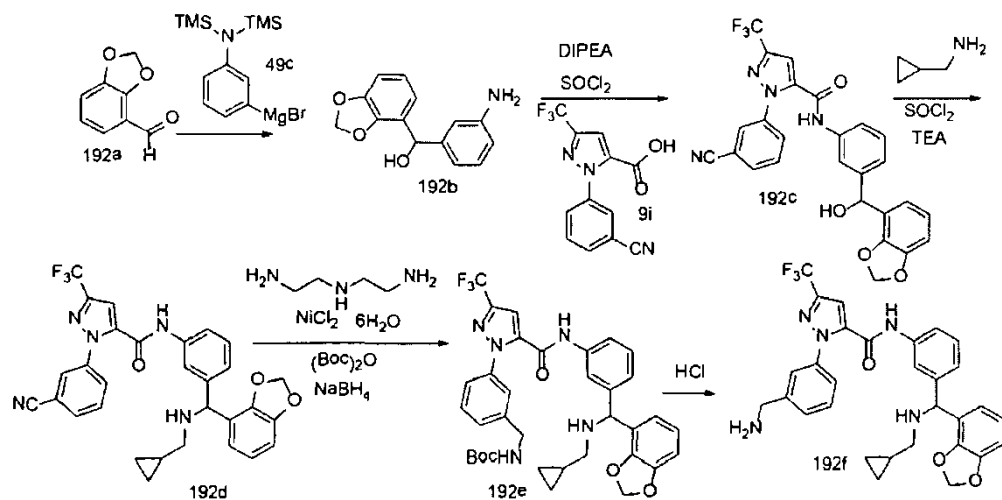
5 **Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((3-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (191a)**

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(idrossi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) in diclorometano (50 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro di tionile (0,514 g, 4,325 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 3 ore. TLC di verifica e 3-ammino-propan-1-olo (0,811 g, 10,81 mmol) è stato addizionato e agitato per 30 minuti. Quindi la miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (20 mL) ed è stato addizionato 3-ammino-propan-1-olo (0,811 g, 10,81 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano (20 mL), lavato con acqua (2 x 25 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante

cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo allo 0-25% di etilacetato in esano) a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((3-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**191a**) (0,65 g) come uno sciroppo marrone; MS (ES-) 518,3 (M-1). Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((3-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**191b**)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((3-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**191a**) (0,6 g, 1,154 mmol) in MeOH (20 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel(II) esaidrato (0,343 g, 1,443 mmol) e seguito dall'addizione in porzioni di boroidruro di sodio (0,261 g, 6,924 mmol) in un periodo di 5 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N¹-(2-amminoetil)etane-1,2-diammina (0,476 g, 4,616 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione, e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 60 g, eluendo con lo 0-12% di MeOH/DCM) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((3-idrossipropil)ammino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**191b**) (0,060 gm) come un solido giallastro chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,60 - 7,45 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,20 (dt, *J* = 8,9, 5,6 Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,60 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80, MS (ES+) 524,3 (M+1); (ES-) 558,2 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₈H₂₈F₃N₅O₂·HCl·1,5H₂O: C, 57,29; H, 5,49; N, 11,93; Trovato: C, 57,37; H, 5,35; N, 12,31.

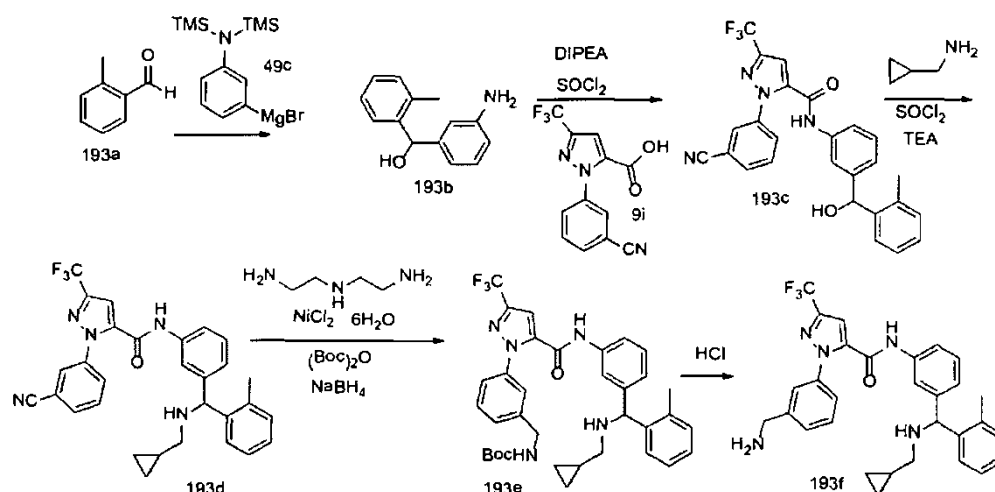
Schema 192



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(benzo[d][1,3]diossol-4-il(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (192f)

Il composto **(192f)** è stato preparato a partire da benzo[d][1,3]diossol-4-carbaldeide **(192a)** (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 192 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(benzo[d][1,3]diossol-4-il(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(192f)** (30 mg) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, Metanolo- d_4) δ 7,66 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 1,01 - 0,83 (m, 1H), 0,50 - 0,38 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, MeOD) δ -63,76; MS (ES+) 564,3 (M+1); (ES-) 598,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 57,05; H, 5,19; N, 11,09; Trovato: C, 57,31; H, 5,25; N, 10,74.

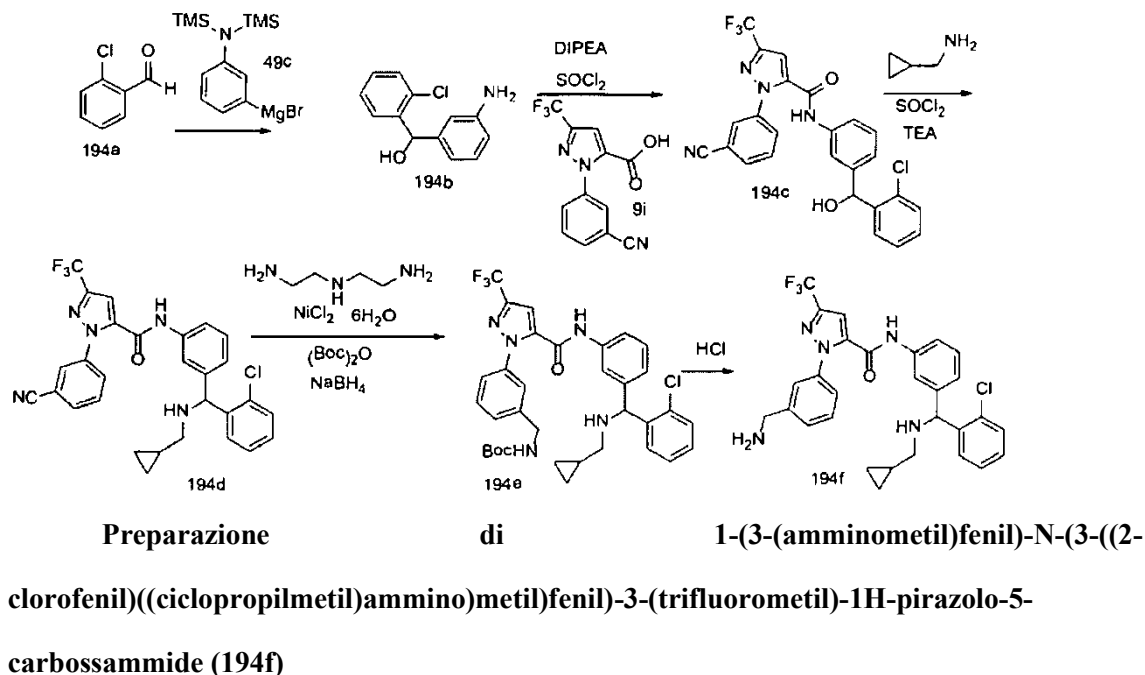
Schema 193



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(o-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (193f)

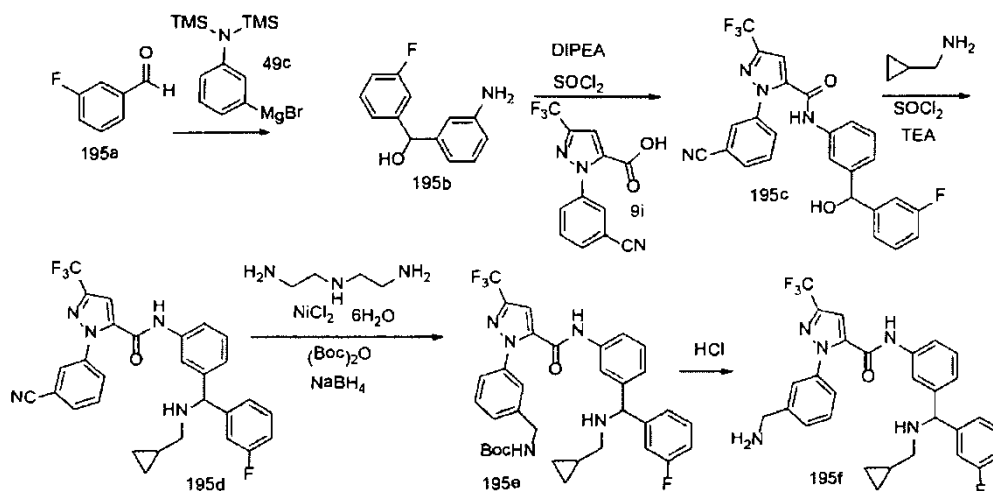
Il composto **(193f)** è stato preparato a partire da 2-metilbenzaldeide **(193a)** (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 193 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(o-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(193f)** (30 mg) come un solido verde chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,84 (s, 2H), 8,41 (s, 3H), 7,92 - 7,17 (m, 13H), 5,61 (s, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,19 - 1,01 (m, 1H), 0,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 0,36 - 0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80; MS (ES+) 534,3 (M+1); (ES-) 532,3 (M-1), 568,2 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$: C, 54,92; H, 5,76; N, 10,68; Trovato: C, 55,08; H, 5,54; N, 10,50.

Schema 194



- 5 Il composto (**194f**) è stato preparato a partire da 2-clorobenzaldeide (**194a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 194 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2-clorofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**194f**) (20 mg) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,10 (m, 8H), 5,24 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,28 (dd, $J = 6,8, 2,6$ Hz, 2H), 0,99 - 0,83 (m, 1H), 0,49 - 0,30 (m, 2H), 0,11 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,72; MS (ES+) 554,3 (M+1); (ES-) 552,3 (M-1); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 61,87; H, 5,01; N, 12,44; Trovato: C, 61,68; H, 5,01; N, 12,43.

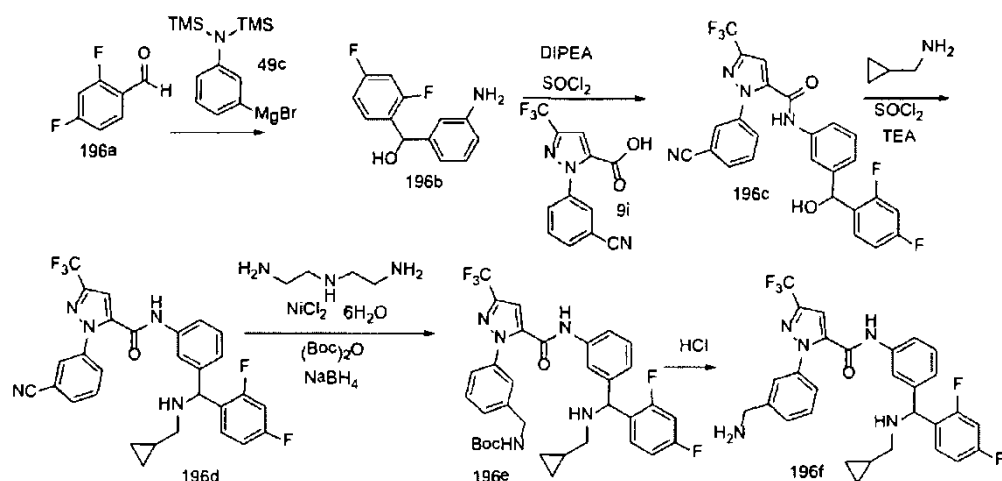
Schema 195



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (195f)

Il composto (**195f**) è stato preparato a partire da 3-fluorobenzaldeide (**195a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 195 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(3-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**195f**) (40 mg) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,11 (s, 2H), 8,39 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 - 7,39 (m, 9H), 7,23 (dt, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 1,26 - 1,05 (m, 1H), 0,65 - 0,48 (m, 2H), 0,44 - 0,21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80, 111,69; MS (ES+) 538,4 (M+1); (ES-) 572,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: C, 51,71; H, 5,39; N, 10,40; Trovato: C, 51,94; H, 5,24; N, 10,33.

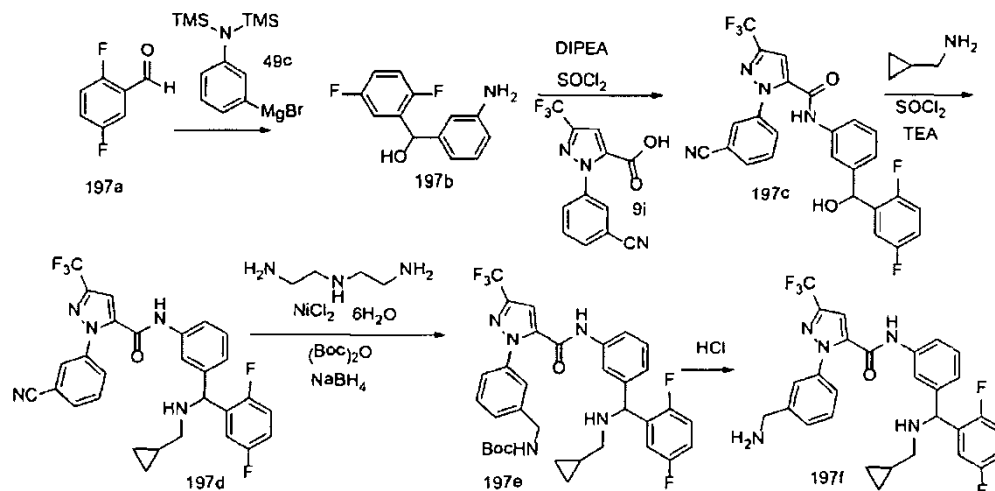
Schema 196



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,4-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (196f)

Il composto (**196f**) è stato preparato a partire da 2,4-difluorobenzaldeide (**196a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 196 usando la procedura riportata nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,4-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**196f**) (40 mg) come un solido arancione pallido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,07 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,22 (m, 11H), 5,72 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,87 - 2,65 (m, 2H), 1,21 - 1,00 (m, 1H), 0,67 - 0,40 (m, 2H), 0,38 - 0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80, -108,86, 111,97; MS (ES+) 556,3 (M+1); (ES-) 554,4 (M-1), 590,4 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₂₆F₅N₅O·2HCl·1,5H₂O: C, 53,14; H, 4,77; N, 10,68; Trovato: C, 53,05; H, 4,68; N, 11,21.

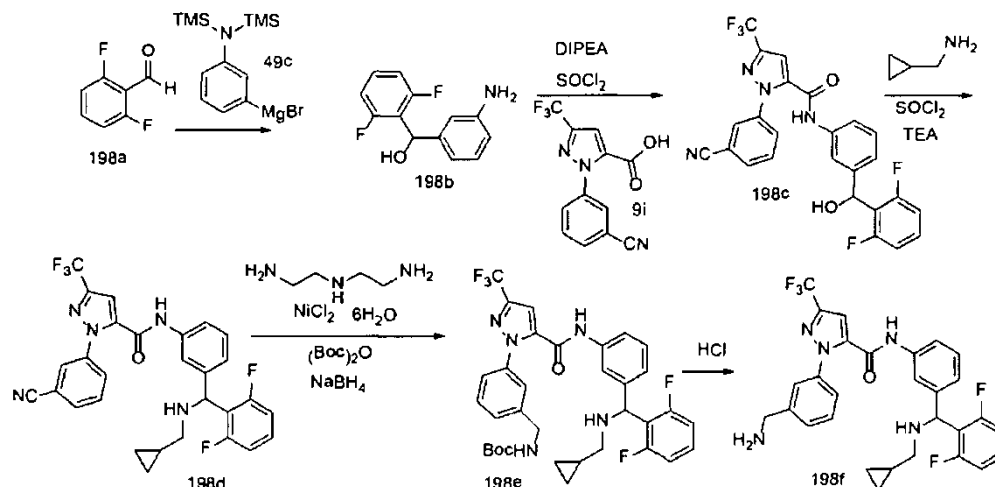
Schema 197



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,5-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (197f)

Il composto (**197f**) è stato preparato a partire da 2,5-difluorobenzaldeide (**197a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 197 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,5-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**197f**) (40 mg) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,71 - 7,41 (m, 6H), 7,42 - 7,07 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 1,00 - 0,89 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80, -118,15, -124,26, MS (ES+) 556,3 (M+1); (ES-) 590,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 55,46; H, 4,98; N, 11,15; Trovato: C, 55,18; H, 4,82; N, 11,39.

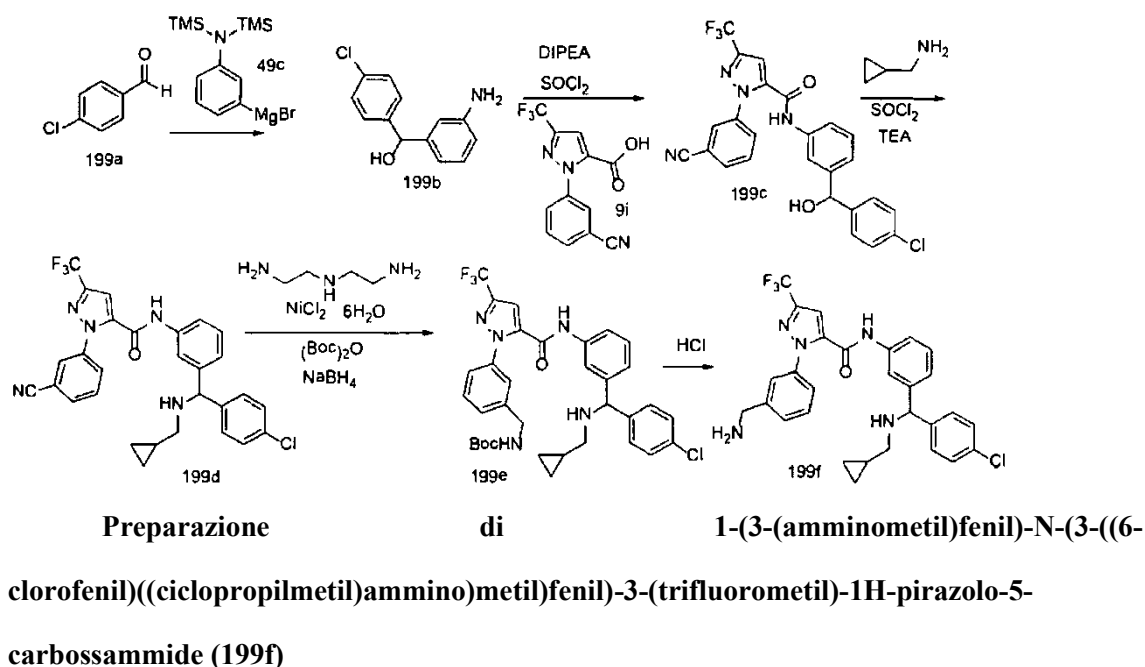
Schema 198



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,6-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (198f)

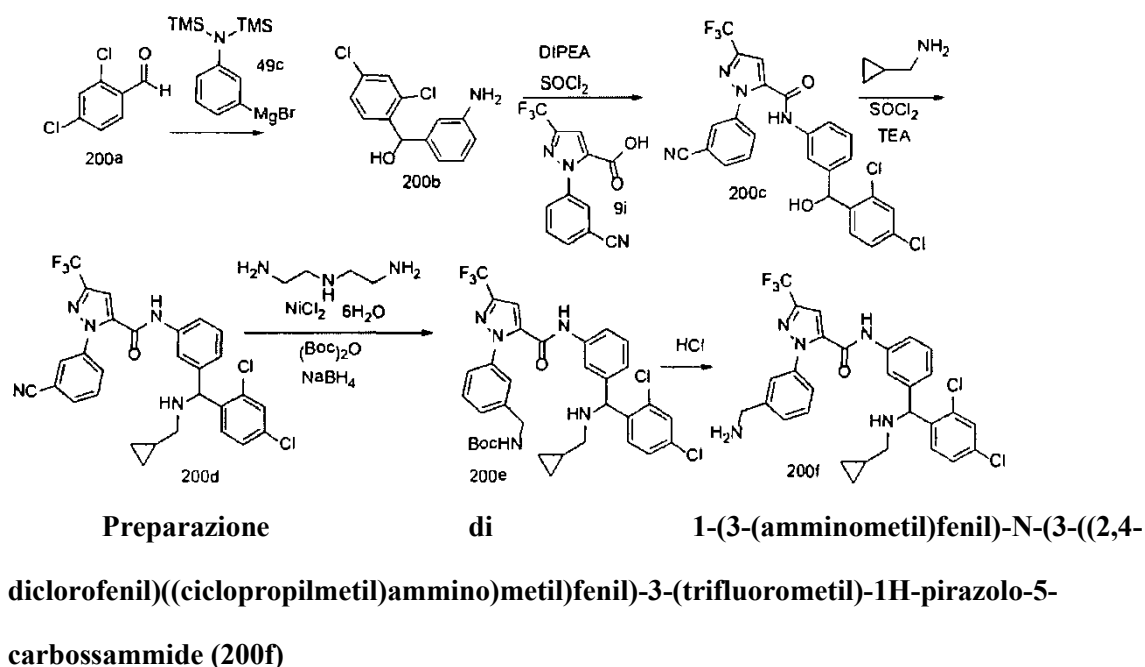
Il composto (198f) è stato preparato a partire da 2,6-difluorobenzaldeide (198a) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 198 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,6-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (198f) (10 mg) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,42 - 7,23 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 19,0, 8,0 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,77 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,48 - 2,22 (m, 2H), 0,90 (dp, J = 13,0, 6,1 Hz, 1H), 0,44 - 0,33 (m, 2H), 0,21 - 0,03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,71, -114,27; MS (ES+) 556,4 (M+1); (ES-) 554,4 (M-1), 590,3 (M+Cl).

Schema 199



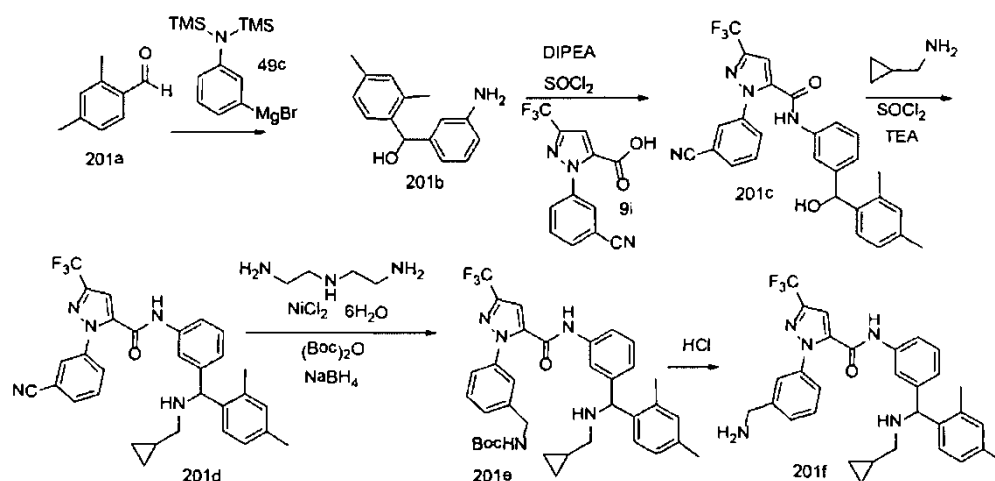
- 5 Il composto **(199f)** è stato preparato a partire da 4-clorobenzaldeide **(199a)** (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 199 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((6-clorofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(199f)** (15 mg) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 7,44 - 7,14 (m, 9H), 4,82 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,27 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,00 - 0,81 (m, 1H), 0,49 - 0,28 (m, 2H), 0,12 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,72; MS (ES+) 556,3 (M+1); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$: C, 62,87; H, 4,91; N, 12,64; Trovato: C, 62,63; H, 5,01; N, 12,55.
- 10

Schema 200



- 5 Il composto (**200f**) è stato preparato a partire da 2,4-diclorobenzaldeide (**200a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 200 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((2,4-diclorofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**200f**) (30 mg) come un solido marrone chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,41 (m, 9H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,27 (dd, J = 6,3, 3,4 Hz, 2H), 0,99 - 0,77 (m, 1H), 0,47 - 0,31 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,78; MS (ES+) 588,3, 590,3 (M+1); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 56,59; H, 4,75; N, 11,38; Trovato: C, 56,67; H, 4,87; N, 10,99.
- 10

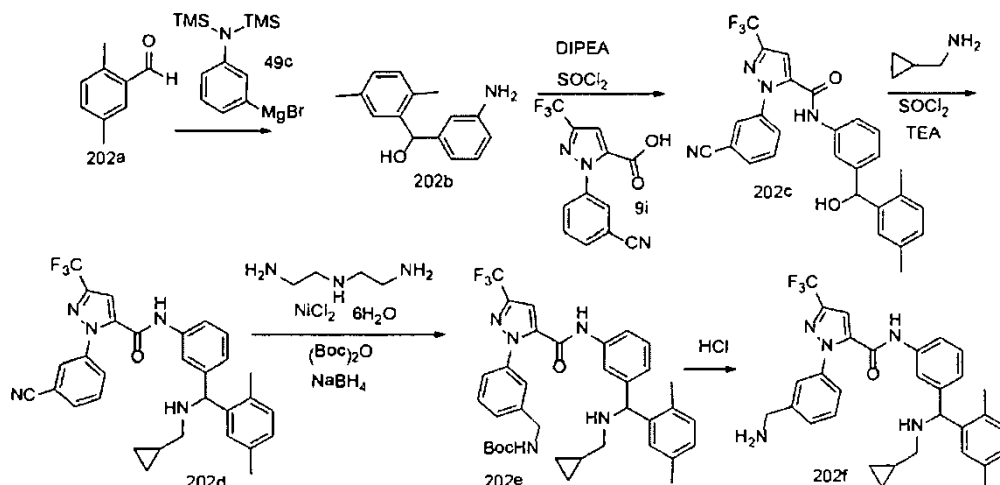
Schema 201



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,4-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (201f)

Il composto (**201f**) è stato preparato a partire da 2,4-dimetilbenzaldeide (**201a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 201 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,4-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**201f**) (110 mg) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,78 - 7,37 (m, 10H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,85 - 2,67 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 6H), 1,17 - 0,96 (m, 1H), 0,64 - 0,48 (m, 2H), 0,23 (d, $J = 19,7$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80; MS (ES $^+$) 548,4 (M+1); (ES $^-$) 582,3 (M+Cl); Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$: C, 54,83; H, 6,01; N, 10,31; Trovato: C, 54,90; H, 6,02; N, 9,64.

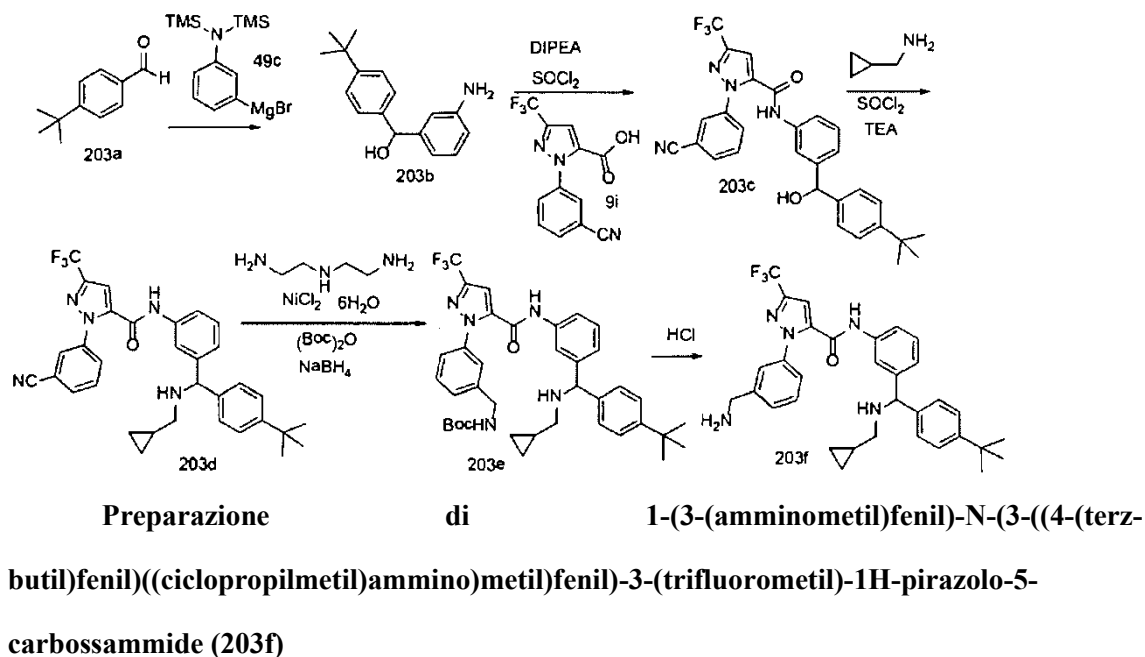
Schema 202



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,5-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (202f)

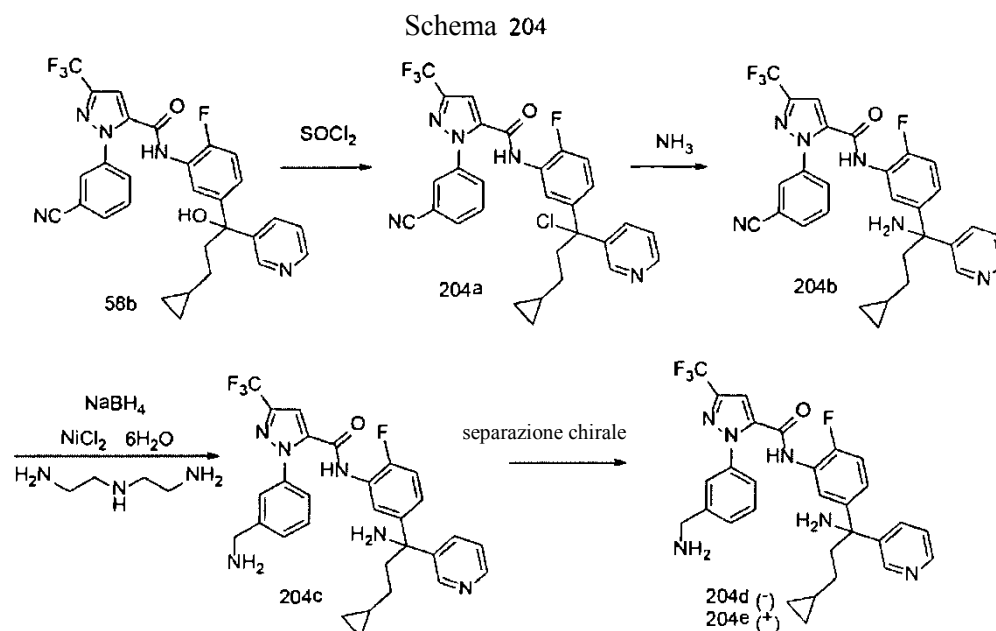
Il composto (202f) è stato preparato a partire da 2,5-dimetilbenzaldeide (**202a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 202 utilizzando la procedura come riportato nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)ammino)(2,5-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**202f**) (60 mg) come un solido verde chiaro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,73 (s, 2H), 8,35 (d, J = 14,1 Hz, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 - 7,42 (m, 8H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,96 - 2,63 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,21 - 1,01 (m, 1H), 0,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 0,28 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80; MS (ES+) 548,4 (M+1); Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 49,81; H, 5,66; N, 9,37; Trovato: C, 49,85; H, 5,53; N, 8,86.

Schema 203



5 Il composto (**203f**) è stato preparato a partire da 4-(terz-butil)benzaldeide (**203a**) (10 mmol) in cinque fasi come mostrato nello schema 203 usando la procedura riportata nello schema 109 a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((4-(terz-butil)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**203f**) (20 mg) come un solido giallo chiaro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57 - 7,34 (m, 4H), 7,30 (s, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,27 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,02 - 0,70 (m, 1H), 0,46 - 0,29 (m, 2H), 0,08 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77; MS (ES⁺) 576,4 (M+1);

10 Analisi calcolata per C₃₃H₃₆F₃N₅O · 2H₂O: C, 64,80; H, 6,59; N, 11,45; Trovato: C, 65,10; H, 6,38; N, 10,61.



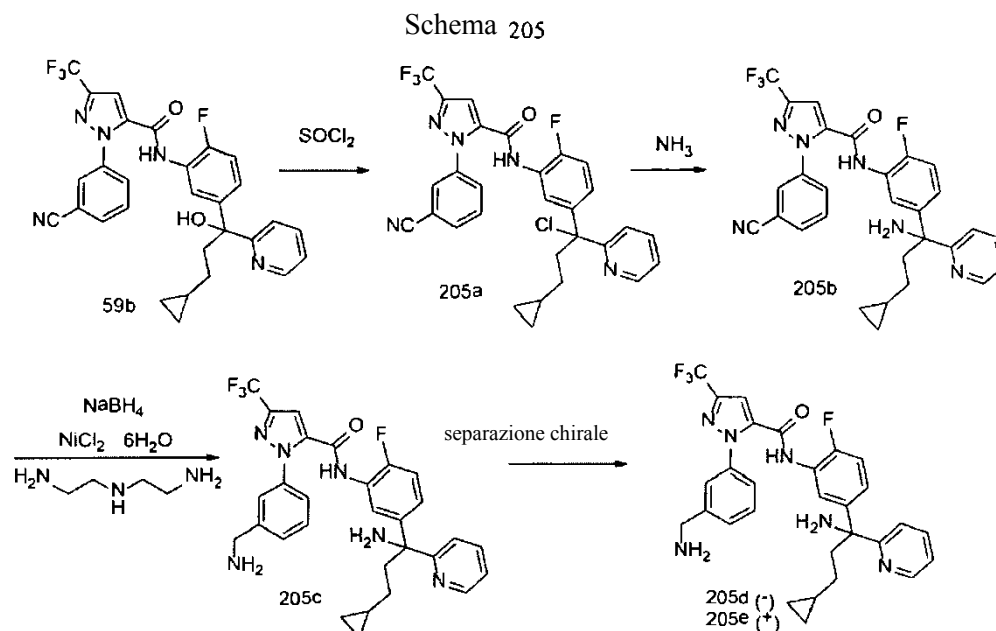
Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (204d) e (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (204e).

I composti **204d** e **204e** può essere preparato come mostrato nello schema 205 dal composto **58b**.

Dati analitici per (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**204d**), base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (bs, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,18 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,37 - 2,03 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,41 - 0,24 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,74, -124,19; MS (ES+) 553,4 (M+1), (ES-) 551,4 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D^{25}$ (-) 1,87 [CH₃OH, 0,535].

Dati analitici per (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-

fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (204e),
base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (bs, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,87 - 7,08 (m, 10H), 3,73 (s, 2H), 2,38 - 2,05 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,43, 124,00; MS (ES+) 553,4 (M+1); $[\alpha]_D = (+) 0,685$ [CH₃OH, 1,75].



Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (205d) e (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (205e).

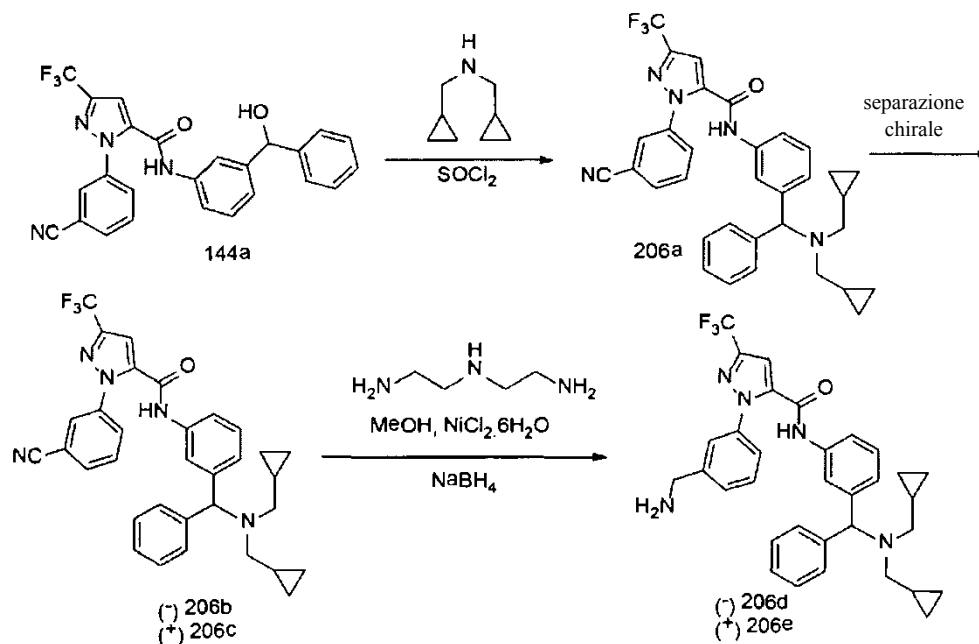
I composti **205d** e **205e** possono essere preparati come mostrato nello schema 205. La purezza chirale è stata verificata mediante HPLC chirale: Colonna AD-H 90/10/0,2 (esano/etanolo/TEA) 0,8 mL/min UV 260 nm, tempo di ciclo 45 min (temperatura 40 °C). Rt = 20,976 (picco 1 per **205d**); Rt = 26,044 (picco 2 per **205e**).

Dati analitici per (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**205d**),

Solido bianco come sale cloridrato; MP: 252,6 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,08 (s, 3H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,53 (s, 3H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 4,11 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 1H), 1,03 - 0,89 (m, 1H), 0,75 - 0,58 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,04 - -0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,82, - -120,56; MS (ES+) 553,4 (M+1), (ES-) 551,6 (M-1); purezza chirale >99,9% ee; purezza HPLC 98,4034%; Rotazione ottica: [α]_D = (-) 19,234 [CH₃OH, 1,175].

Dati analitici per (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (205e),
solido bianco come sale cloridrato; MP 227,9 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,02 (s, 3H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 3,9, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 4,12 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,57-2,40 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,82, -120,56; MS (ES+) 553,4 (M+1), (ES-) 587,2 (M+Cl); purezza chirale >99,9% ee; purezza HPLC >99,9%; Rotazione ottica: [α]_D = (-) 19,43 [CH₃OH, 0,525].

Schema 206



Preparazione di **(-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (206d)**

5 **Fase 1: Preparazione di N-(3-((bis(ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (206a)**

Il composto **206a** può essere preparato dal composto **144a** come riportato nella fase 1 dello Schema 168 utilizzando bis-ciclopropilmetilammina (preparazione riportata da Baruah, Anima et al. in Preparation of novel benzylamine derivatives as CETP inhibitors; WO 2006/073973).

10 Fase 2: Preparazione di **(-)-N-(3-((bis(ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (206b)**

Il composto **206b** può essere ottenuto mediante separazione mediante HPLC chirale preparatoria del composto **206a** preparato nella fase 1; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,41 - 7,14 (m, 7H), 4,92 (s, 1H), 2,44 (d, $J = 3,9$ Hz, 4H), 0,90 (t, $J =$

7,5 Hz, 2H), 0,47 - 0,30 (m, 4H), -0,04 - -0,14 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ 60,95, -123,40; 1R 2237 cm^{-1} (per -CN); MS (ES+) 588,3 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_{\text{D}} = (-)$ 18,97 $[\text{CH}_3\text{OH}, 2,52]$; Analisi calcolata per $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$: C, 67,45; H, 4,97; N, 11,92; Trovato: C, 67,32; H, 5,08; N, 11,75.

5 **Fase 3: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (206d)**

A una soluzione agitata di (-)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo -5-carbossammide (**206b**) (6,0 g, 10,21 mmol) in metanolo anidro (100 mL), raffreddata a 0 °C, è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (0,607 g, 2,55 mmol), boroidruo di sodio (2,90 g, 77 mmol) è stato addizionato alla miscela di reazione in piccole porzioni per un periodo di 45 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti a 0 °C e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (2,206 mL, 20,42 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato agitato in acqua per una notte. Il solido è stato disciolto aggiungendo HCl concentrato (25,00 mL, 300 mmol). Il solido insolubile è stato rimosso mediante filtrazione. Il filtrato è stato neutralizzato con NaOH solido (12 g, 300 mmol) e ulteriormente basificato a pH = 12 utilizzando NaOH 3 N. La soluzione rosa è stata estratta con cloroformio (2 x 100 mL). Lo strato organico è stato combinato, essiccato, filtrato e concentrato nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-25% di metanolo in cloroformio) a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide base libera (**206d**) (2,18 g, 3,68 mmol, resa del 36,1%) come una schiuma bianca; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 8H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,45 (dd, $J = 6,2, 2,3$

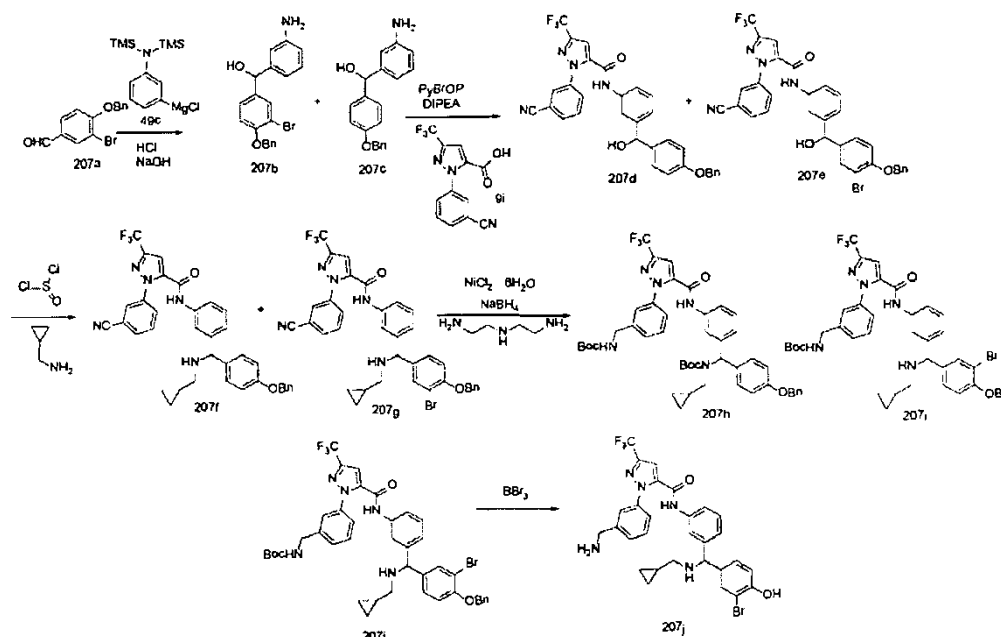
Hz, 4H), 0,90 (tq, $J = 11,4, 6,5, 5,7$ Hz, 2H), 0,50 - 0,26 (m, 4H), -0,03 - -0,18 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,74, -123,73; MS (ES+) 592,4 (M+1); (ES-) 590,4 (M-1); HPLC (Rt = 5,047, 98,4644); Rotazione ottica: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 1,51$ [CH_3OH , 1,565]; Analisi calcolata per: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 65,99; H, 5,71; N, 11,66; Trovato: C, 66,29; H, 5,75; N, 11,57. Il

5 solido di cui sopra (1,68 g, 2,8 mmol) è stato disciolto in etanolo (5 mL) e sono stati addizionati HCl conc. (1,17 mL, 14 mmol), acqua (5 mL), agitati per 30 minuti e concentrati nel vuoto fino a essiccazione a dare 1,7 gm (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamide (**206d**) sale HCl come un solido bianco; MP 199 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 8,20 (dd, $J = 7,0, 2,3$ Hz, 1H), 8,08 - 7,92 (m, 3H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,51 (m, 3H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 5,81 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,08 (dtt, $J = 17,1, 8,4, 4,5$ Hz, 4H), 1,20 (ddt, $J = 12,6, 8,5, 5,0$ Hz, 2H), 0,58 (ddq, $J = 7,4, 3,3, 1,9$ Hz, 4H), 0,36 - 0,04 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,81, -120,39; MS (ES+) 592,4 (M+1); (ES-) 626,4 (M+Cl); Rotazione ottica: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 11,11$ [CH_3OH , 1,17]; Analisi calcolata per: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 56,94; H, 5,57; Cl, 10,19; N, 10,06; Trovato: C, 56,98; H, 5,47; Cl, 10,44; N, 9,99.

10

15

Schema 207



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-bromo-4-idrossifenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207j)

Fase 1: (3-amminofenil)(4-(benzilossi)-3-bromofenil)metanolo (207b) e (3-amminofenil)(4-(benzilossi)fenil)metanolo (207c)

A una soluzione agitata di 4-(benzilossi)-3-bromobenzaldeide (**207a**) (3,2 g, 10 mmol) in THF (5 mL) è stato addizionato (3-(bis(trimetilsilil)ammino)fenil)magnesio cloruro (**49c**) (12,00 mL, 12,00 mmol) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 14 ore a temperatura ambiente, spenta addizionando Hcl 2 N (12,50 mL) e agitata per 6 ore. La miscela di reazione è stata trattata con NaOH 2 N (15 mL) ed estratta con etilacetato (2x50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con NH₄Cl acquoso saturo (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esano) a fornire una miscela di (3-amminofenil)(4-(benzilossi)-3-bromofenil)metanolo (**207b**) e (3-amminofenil)(4-(benzilossi)fenil)metanolo (**207c**) (3,0 gm).

Fase 2: Preparazione di N-(3-((4-(benzilossi)-3-bromofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207e) e N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207d)

5 A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (9i) (1,1 mmol) in DMF (10 mL) è stata addizionata una miscela di (3-amminofenil)(4-(benzilossi)-3-bromofenil)metanolo (207e) e (3-amminofenil)(4-(benzilossi)fenil)metanolo (207d) (1 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (6 eq) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 1,1 equivalenti) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato lavata con acqua, soluzione salina, essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con etilacetato in esani] a fornire una miscela di N-(3-((4-(benzilossi)-3-bromofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207e) e N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207d).

Fase 3: Preparazione di N-(3-((3-(benzilossi)-4-metossifenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207f) e N-(3-((4-(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207g)

20 A una soluzione di miscela di N-(3-((4-(benzilossi)-3-bromofenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207e) e N-(3-((4-(benzilossi)fenil)(idrossi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207d) (1,0 mmol) in diclorometano (10 mL) a 0 °C è stato addizionato cloruro

di tionile (3 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in acetonitrile (10 mL) ed è stata addizionata ciclopropilmetanammina (10 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in diclorometano, lavato con acqua, essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con etilacetato in esano) a ottenere una miscela (0,77 g) di N-(3-((3-(benzilossi)-4-metossifenil)((ciclopropilmetil))metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**207f**) e N-(3-((4-(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**207g**).

Fase 4: Preparazione di terz-butile ((4-(benzilossi)fenil)(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (207h**) e terz-butile 3-(5-((3-((4-(benzilossi)-3-bromofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**207i**).**

A una soluzione di miscela di N-(3-((3-(benzilossi)-4-metossifenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**207f**) e N-(3-((4-(benzilossi)fenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**207g**) (0,77 g) in MeOH (10 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua sono stati addizionati cloruro di nichel (II) esaidrato (0,25 equivalenti) e anidride Boc (4 equivalenti) seguiti da addizione in porzioni di boroidruo di sodio (6 equivalenti) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (2 equivalenti) seguita da agitazione per

ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in cloroformio e acqua. Lo strato acquoso è stato separato estratto nuovamente con cloroformio. Gli estratti combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su MgSO_4 filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato

5 mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con etilacetato/esano) a fornire:

1. **terz-butile ((4-(benzilossi)fenil)(3-(1-(3-(((terz-butossicarbonil)ammino) 1H-pirazolo-5-carbossammido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbammato (207h)** (0,24 g, 22%)
come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,72 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 9H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,22 - 2,91 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,30 - 1,23 (m, 9H), 0,75 - 0,56 (m, 1H), 0,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H), - 0,04 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,71; MS (ES+) 848,8.5 (M+Na); (ES-) 824,5 (M-1).

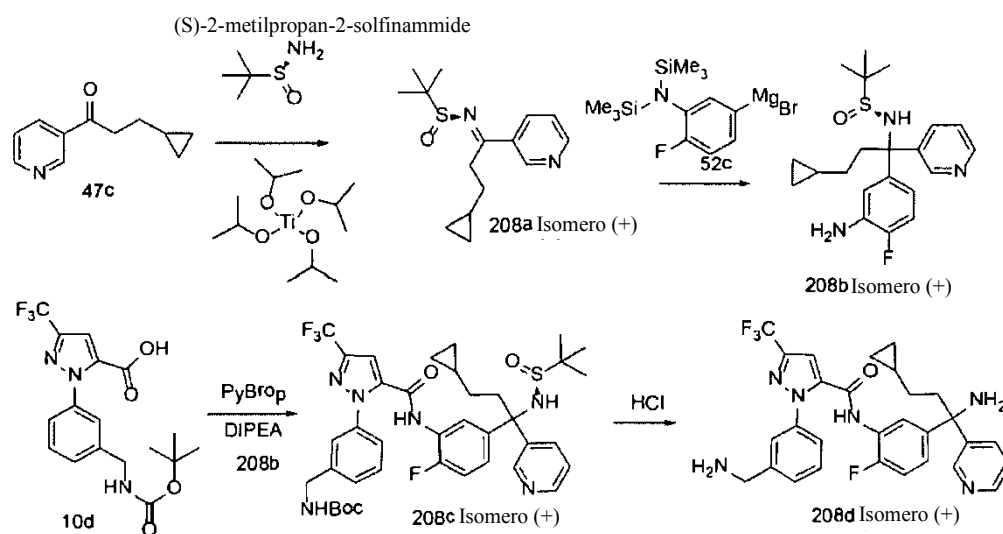
2. **terz-butile 3-(5-((3-((4-(benzilossi)-3-bromofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (207i)** (0,35 g, 39,6%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 6H), 7,37 - 7,32 (m, 4H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,94 - 0,84 (m, 1H), 0,46 - 0,28 (m, 2H), 0,05 (t, J = 4,7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ 60,79; MS (ES+) 804,4, 806,3 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-bromo-4-idrossifenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (207j)

25 A una soluzione di **terz-butile 3-(5-((3-((4-(benzilossi)-3-**

bromofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**207i**) (0,120 g, 0,149 mmol) in diclorometano (10 mL) raffreddato a 0 °C è stato addizionato goccia a goccia sotto atmosfera di azoto tribromoborano (soluzione 1 M in diclorometano, 0,596 mL, 0,596 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con metanolo (5 mL) e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato triturato con metanolo ed essiccato sotto vuoto, questa fase è stata ripetuta quattro volte per fornire il prodotto grezzo. Il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g e 4 g, eluendo con CMA-80 in cloroformio dallo 0-100%] a 10 fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-((3-bromo-4-idrossifenil)(ciclopropilmetilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**207j**) (0,045 g, 0,073 mmol, resa del 49,1%) come un solido arancione brunastro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,58 (s, 2H), 8,26 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 6H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 2,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,08 (ddt, J = 12,7, 8,3, 4,1 Hz, 1H), 0,56 (dt, J = 9,4, 3,0 Hz, 2H), 0,30 (t, J = 4,9 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80; MS (ES+) 616,3 (M+2); (ES-) 612,4 (M-2); Purezza HPLC (95,8256 %); Analisi calcolata per C₂₉H₂₇BrF₃N₅O₂·2,1HBr·2H₂O: C, 42,46; H, 4,07; Br, 30,19; N, 8,54; Trovato: C, 42,22; H, 3,99; Br, 30,56; N, 8,35.

20 Schema 208



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propilidene)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (208d)

5 Fase 1: Preparazione di (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinaamide (208a)

A una soluzione agitata di 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-one (**47c**) (3,98 g, 22,69 mmol) in tetraidrofurano (30 mL) è stato addizionato (S)-2-metilpropan-2-solfinaamide (2,5 g, 20,63 mmol), tetraisopropossititanio (12,34 mL, 41,3 mmol) e riscaldato a riflusso per 16 ore. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente, diluita con soluzione salina (20 mL) e tetraidrofurano (100 mL). Il solido separato è stato rimosso mediante filtrazione e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato sospeso in diclorometano (300 mL), lavato con soluzione salina (50 mL) essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani) a dare (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinaamide (**208a**) (1,32 g, 4,74 mmol, resa del 22,99%) come uno sciroppo giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,69 - 3,41 (m, 2H), 1,68 (q, J =

7,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,96 (m, 1H), 0,67 - 0,48 (m, 2H), 0,30 - 0,22 (m, 2H); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (+) 25,77 [0,52, \text{MeOH}]$.

Fase 2: Preparazione di (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (208b)

- 5 A una soluzione agitata di (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propiliden)-2-metilpropan-2-solfinammide (**208a**) (4,12 g, 14,80 mmol) in toluene (30 mL) a -20 °C è stata addizionata goccia a goccia una soluzione appena preparata di (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (29,6 mL, 29,6 mmol) per un periodo di 10 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a -20 °C per 1 ora e spenta con KHSO₄ acquoso 1N (25 mL).
- 10 La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora ed estratta con etilacetato (2 x 200 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 50 g eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-
- 15 il)propil)-2-metilpropan-2-solfinammide (**208b**) (1,15 g, 2,95 mmol, resa del 19,95%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1 H), 8,40 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,70 (dt, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 8,1, 4,7, 0,8 Hz, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,50 (ddd, *J* = 8,5, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 1,12 (s, 10H), 0,90 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,41 - 0,29
- 20 (m, 2H), -0,01 -- 0,17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,66; MS (ES+) 390,4 (M+1), 412,4 (M+Na), 779,6 (2M+1), 801,6 (2 M+Na), (ES-) 388,3 (M-1); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (+) 110,34 [0,145, \text{MeOH}]$.

- Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-**
- 25 **1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (208c)**

A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (1,251 g, 3,25 mmol) in DMF (17 mL) è stato addizionato (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-solfonammide (**208b**) (1,15 g, 2,95 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (2,57 mL, 14,76 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 1,514 g, 3,25 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore, diluita con acqua (40 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire terz-butile 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**208c**) (1,2 g, 0,696 mmol, resa del 53%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,54 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 10H), 0,92 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,41 - 0,24 (m, 2H), -0,02 - -0,19 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -123,10; MS (ES+) 757,4 (M+1), 779,4 (M+Na), (ES-) 755,4 (M-1) (+) 67,17 (0,265, metanolo). Rotazione ottica [α]_D = (+) 67,17 (0,265, metanolo)

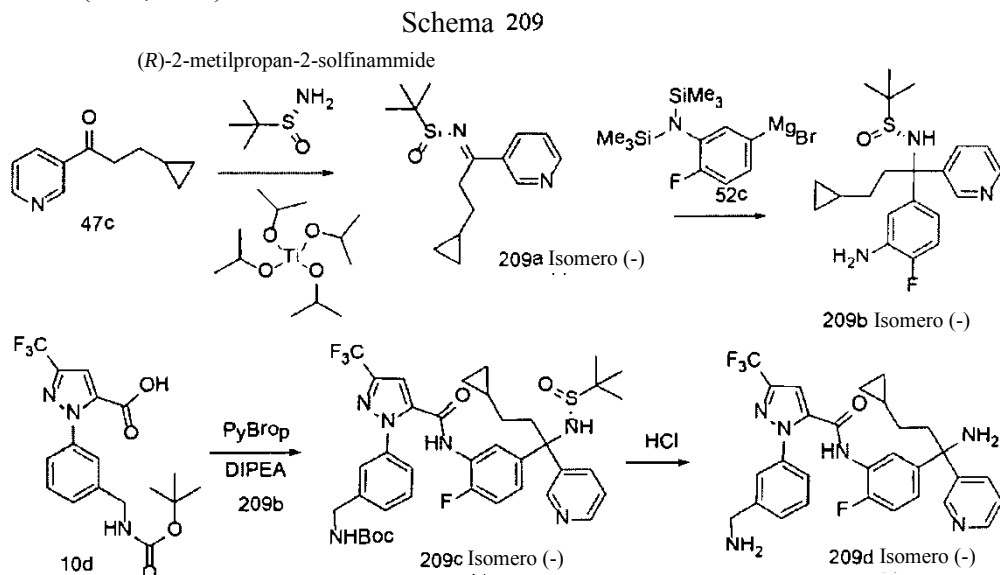
Fase 4: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (208d**)**

A una soluzione agitata a fornire terz-butile 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**208c**) (1 g, 1,321 mmol) in etanolo (20 mL) è stato addizionato

HCl conc. (1,101 mL, 13,21 mmol) e riscaldato a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 24 g eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 100%) a dare il prodotto che è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 24 g eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 50%) a dare (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**208d**) (560 mg, 1,013 mmol, resa del 77%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (td, J = 8,0, 7,4, 3,6 Hz, 3H), 7,18 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,37 - 2,03 (m, 2H), 1,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,63 (td, J = 9,0, 8,0, 4,3 Hz, 1 H), 0,41 - 0,24 (m, 2H), -0,08 (td, J = 5,3, 3,7 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73 , -124,20; MS (ES+) 553,4 (M+1), (ES-) 551,4 (M-1).

A una soluzione agitata di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**208d**) (495 mg, 0,896 mmol) base libera in etanolo (5 mL) sono stati addizionati HCl conc. (0,373 mL, 4,48 mmol), acqua (3 mL) agitata per 10 minuti e concentrata fino a essiccazione a dare (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-caibossammide (**208d**) (0,491 g, 0,785 mmol, resa dell'88%, >99,99 ee) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,60 (s, 3H), 8,72 - 8,63 (m, 2H), 8,45 (s, 3H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,32 (m, 9H), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 17,8, 7,7 Hz, 2H), 0,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,07- 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,80 , -120,42 (d, J = 10,5 Hz); MS (ES+) 553,5 (M+1), (ES-) 551,5 (M-1); Rotazione ottica [α]_D = (+) 2,55 [1,02, MeOH]; purezza chirale verificata eseguendo HPLC curale utilizzando la

colonna AD-H chirale, 1 mL/min, Solvente: 85% esano, 20% EtOH, 0,1% TEA, UV = 260 nM, 20 °C (> 99,99 ee).



Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (209d)

Fase 1: Preparazione di (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (209a)

Il composto (209a) è stato preparato da 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-one (**47c**) (3,98 g, 22,69 mmol) e (R)-2-metilpropano-2-solfinammide (2,5 g, 20,63 mmol) secondo la procedura descritta nella fase 1 dello schema 208 per la preparazione del composto **208a** a dare (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**209a**) (2,5 g, 8,98 mmol, resa del 43,5%) come uno sciroppo giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,72 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,47 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,82 - 0,66 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,12 - 0,01 (m, 2H); Rotazione ottica [α]_D = (-) 17,29 [0,59, MeOH]. Fase 2: Preparazione di

(R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**209b**)

A una soluzione agitata di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**209a**) (82 g, 295 mmol) in toluene (1700 mL) a -20 °C è stata addizionata goccia a goccia una soluzione preparata fresca di (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (920 mL, 736 mmol) per un periodo di 120 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a -20 °C per 1 ora e spenta con KHSO₄ acquoso 1N (1600 mL). La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente, basificata con NaOH 2 N a pH -8 ed estratta con etilacetato (1500, 700 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 700 mL), soluzione salina (700 mL), essiccati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, eluendo con (9:1) etilacetato/metanolo in esani dallo 0 al 50%) a dare (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**209b**) (54,155 g, 139 mmol, resa del 47,2%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 - 8,48 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 1,28 - 1,11 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,91 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H), - 0,02 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO *d*₆) δ -137,67; MS (ES⁺) 390,4 (M+1); (ES⁻) 388,4 (M-1); Rotazione ottica [α]_D = (-) 105,71 [0,28, MeOH].

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (209c)

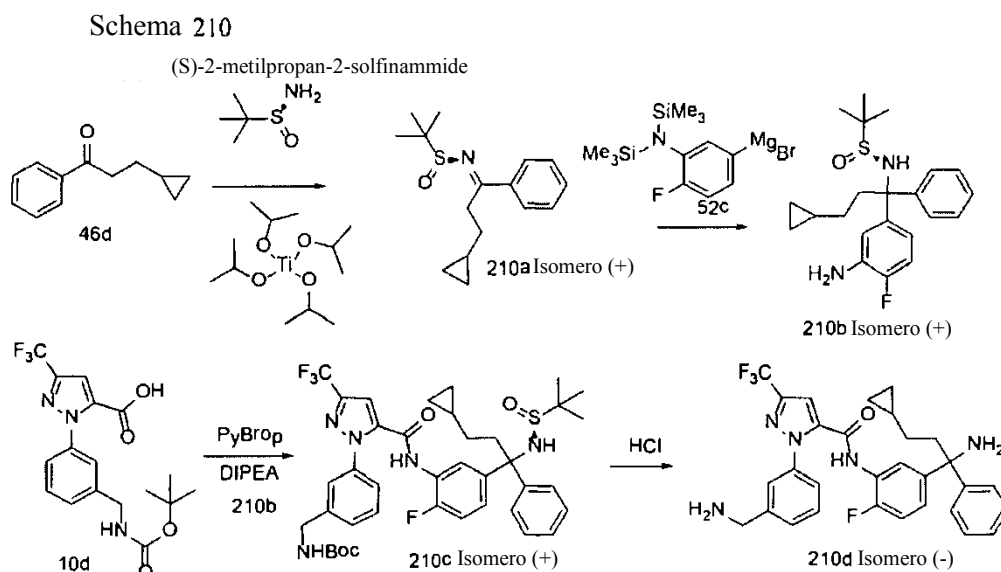
Il composto (209c) è stato preparato utilizzando acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (21,76

g, 56,5 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3 -ciclopropil-1 -(piridin-3 -il)propil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**209b**) (20 g, 51,3 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 per la preparazione del composto **208c** a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-

- 5 fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**209c**) (16 g, 21,4 mmol, resa del 41,2%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,15 (m, 10H), 5,57 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,22-1,01 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,72-0,54 (m, 1H), 0,40-0,28 (m, 2H), -0,02 -0,16 (m, 2H); ¹⁹F
10 NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,61, -122,92; MS (ES⁺) 757,6 (M+1); (ES⁻) 755,6 (M-1); Rotazione ottica [α]_D (-) 66,4 [0,25,MeOH]. Fase 4: Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**209d**)

- A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il) propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**209c**) (15,76 g, 20,82 mmol) in etanolo (720 mL) è stato
15 addizionato acido cloridrico concentrato (17,40 mL, 209 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato disciolto in etanolo (50 mL), triturato con *t*-butilmetiletere (300 mL, 200 mL) e
20 decantato. Il solido è stato essiccato sotto vuoto, disciolto in acqua (100 mL) e concentrato sotto vuoto. Il solido bianco sporco è stato nuovamente disciolto in acqua (30 mL) e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a dare (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**209d**) (11,966 g) sale HCl come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H),
25 9,73 (s, 3H), 8,80-8,73 (m, 2H), 8,63 - 8,38 (m, 3H), 8,21 (dt, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* =

8,2, 5,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,32 (m, 8H), 4,09 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,71 - 2,37 (m, 2H), 1,22 - 1,04 (m, 2H), 0,74-0,58 (m, 1H), 0,48 - 0,25 (m, 2H), 0,08 - -0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,63 , -120,00 ; MS (ES⁺): 553,5 (M+1); Rotazione ottica [α]_D = (-) 2,82 [1,065, MeOH]; Purezza chirale verificata eseguendo HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H
5 chirale, 1 mL/min, solvente: 85% esano, 20% EtOH, 0,1% TEA, UV = 260 nM, 20 °C (> 99,99 ee).



Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (210d)

Fase 1: Preparazione (+)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropilidene)-2-metilpropan-2-solfonammide (210a)

Il composto (210a) è stato preparato da 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-one (46d) (3,95 g, 22,69 mmol) utilizzando (S)-2-metilpropano-2-solfonammide (2,5 g, 20,63 mmol), utilizzando la
15 procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (+)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfonammide (210a) (1,22 g, 4,40 mmol, resa del 21,32%) come uno sciroppo giallo brunastro chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,61 - 7,42 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 1H), 1,46 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,23

(s, 9H), 0,76 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); MS (ES+) 278,2 (M+1), 300,3 (M+Na), 555,4 (2M+1), 577,4 (2M+Na); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (+) 22,22$ [0,27, MeOH]. Fase 2: Preparazione di (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropano-2-solfonammide (**210b**)

5 Il composto (**210b**) è stato preparato da (+)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropiliden)-2-metilpropan-2-solfonammide (**210a**) (2 g, 7,21 mmol)), utilizzando la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 per ottenere (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-solfonammide (**210b**) (2,16 g, 5,56 mmol, resa del 77%) come uno sciroppo giallo chiaro.

10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,48 (ddd, $J = 8,5, 4,3, 2,3$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,06 (s, 10H), 1,05 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,45 - 0,24 (m, 2H), 0,04 - -0,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ 138,17; MS (ES+) 389,3 (M+1), 777,6 (2M+1), 799,6 (2M+23), (ES-) 387,3 (M-H); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (+) 112,56$ [0,215, MeOH].

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (210c**)**

20 Il composto (**210c**) è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (10d) (1,473 g, 3,82 mmol) e (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-solfonammide (**210b**) (1,35 g, 3,47 mmol) utilizzando la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per ottenere *terz*-butile 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**210c**) (1,532 g, 2,027 mmol, resa del 58,3%) come un solido bianco; ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,63 - 7,16 (m, 13H), 5,29 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,38 (s, 10H), 1,12 (s, 10H), 0,87 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,43 - 0,23 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,79, -123,61; MS (ES) 756,6 (M+1), 778,6 (M+Na); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (+)$ 72,14 [0,28, MeOH].

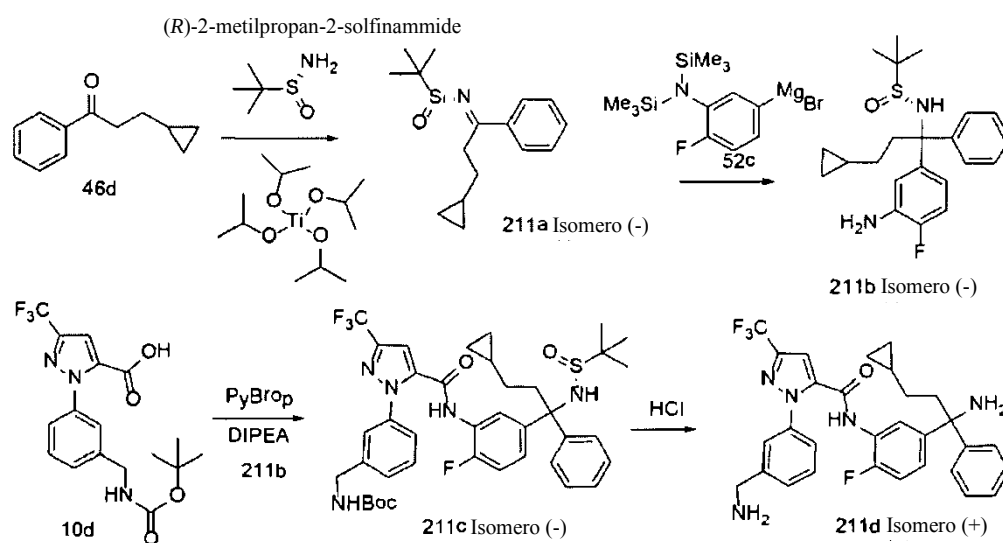
5 **Fase 4: Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (210d)**

Il composto **(210d)** base libera è stato preparato da *terz*-butile 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato **(210c)** (1,454 g, 1,924 mmol) come riportato nella fase 4 dello schema 208 a dare (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(210d)** (0,830 g, 1,505 mmol, resa del 78%) base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,55 (d, J = 14,1 Hz, 3H), 7,49 - 7,31 (m, 5H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,31 - 2,10 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,61 (m, 1H), 0,43 - 0,23 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,66, -124,51; MS (ES-) 550,4 (M-1).

A una soluzione agitata di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(210d)** (682 mg, 1,236 mmol) base libera in etanolo (10 mL) sono stati addizionati HCl conc. (0,515 mL, 6,18 mmol), acqua (5 mL) agitata per 10 minuti e concentrati nel vuoto fino a essiccazione a dare (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(210d)** (666 mg, 1,066 mmol, resa dell'86%) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,29 (s, 3H), 8,51 (s, 3H), 7,72 (dd, J = 5,4, 3,6 Hz, 2H), 7,63 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m,

3H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 4,11 (s, 2H), 2,41 - 2,55 (m, 2H), 1,22 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,46 - 0,28 (m, 2H), 0,01-0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,81, -120,90; MS (ES⁺) 550,4 (M-1), 586,4 (M+Cl); Rotazione ottica [α]_D = (-) 3,51 [1,025, MeOH]; Analisi calcolata per C₃₀H₂₉F₄N₅O.2HCl.1-5H₂O; C: 55,36, H: 5,27, N: 10,76, Cl: 11,68; Trovato: C: 55,35, H: 5,45, N: 10,63, Cl: 11,45.

Schema 211



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (211d)

Fase 1: Preparazione (-)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropilidene)-2-metilpropan-2-sulfinammide (211a)

Il composto (211a) è stato preparato da 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-one (**46d**) (3,95 g, 22,69 mmol) e (R)-2-metilpropano-2-sulfinammide (2,5 g, 20,63 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (-)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropilidene)-2-metilpropano-2-sulfinammide (**211a**) (3,247 g, 11,70 mmol, resa del 56,7%) come uno sciroppo giallo brunastro chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (qd, *J* = 8,7, 7,8, 3,6 Hz, 3H), 3,45 - 3,15 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,23 (s, 9 H), 0,82 - 0,67 (m, 1H), 0,43 - 0,32 (m, 2H), 0,06 (m, 2H); MS (ES⁺) 278,3 (M+1), 300,3

(M+Na), 577,5 (2M+Na); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (-) 36,32$ [0,76, CHCl₃].

Fase 2: Preparazione di (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (211b)

Il composto **(211b)** è stato preparato da (-)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide **(211a)** (3,065 g, 11,05 mmol), utilizzando la procedura come
5 riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide **(211b)** (2,62 g, 6,74 mmol, resa del 61,0%) come uno olio marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 - 7,25 (m, 4H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,49 (m,
10 1H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 1,14 (m, 10H), 0,97 - 0,80 (m, 1H), 0,75 - 0,52 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,01 - -0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -138,17 ; MS (ES+) 389,4 (M+1), 777,6 (2M+1), 799,6 (2M+Na); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (-) 100,41$ [0,245, MeOH].

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (211c)

Il composto **(211c)** è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (2,73 g, 7,08 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide **(211b)** (2,5 g, 6,43 mmol) utilizzando la procedura come
20 riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**211c**) (1,532 g, 2,027 mmol, resa del 31,5%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,42
25 (dd, *J* = 5,7, 2,8 Hz, 2H), 7,39 - 7,15 (m, 9H), 5,29 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,77 - 2,55

(m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,05 (s, 1H), 0,96 - 0,80 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,43 - 0,26 (m, 2H), 0,02 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,79 , -123,62; MS (ES+) 756,6 (M+H), 778,5 (M+Na), (ES-) 754,5 (M-H), 790,4 (M+Cl); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (-)$ 72,94 [0,255, MeOH].

5 **Fase 4: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (211d)**

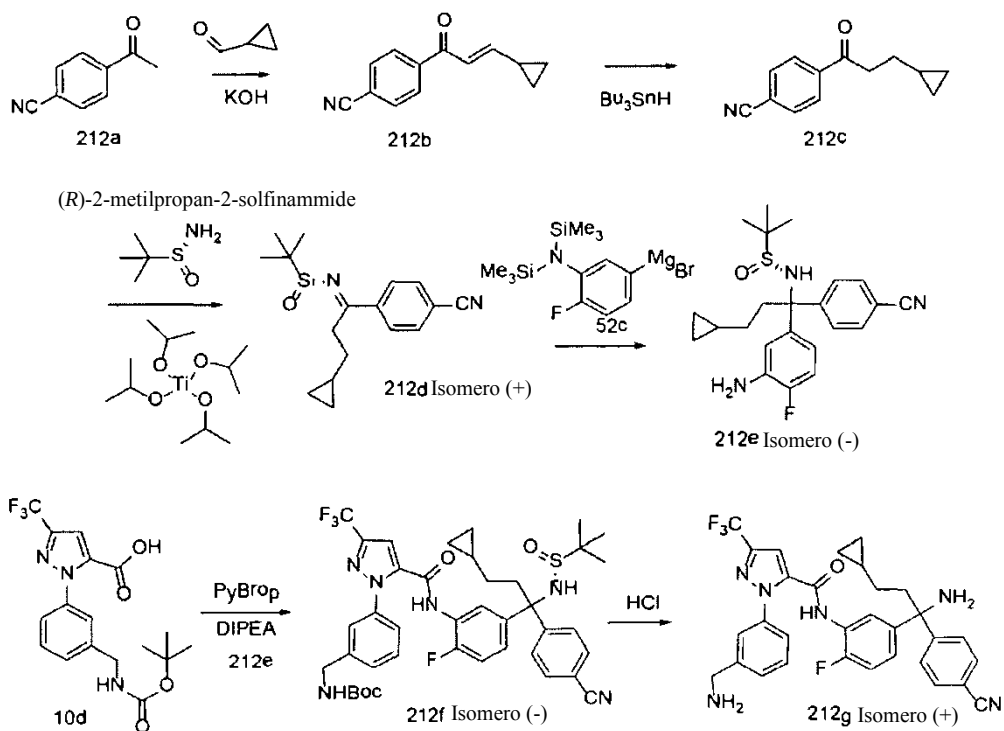
Il composto (**211d**) base libera è stato preparato da *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**211c**) (1,49 g, 1,971 mmol) come riportato nella fase 4 dello schema 208 a dare (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**211d**) (1,0 g, 1,813 mmol, resa del 92%) base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,29 - 1,97 (m, 4H), 1,10 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,39 - 0,28 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 60,72 , -124,61; MS (ES+) 552,4 (M+1), (ES-) 550,4 (M-1).

A una soluzione agitata di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H -pirazolo-5-carbossammide (**211d**) (0,9 g, 1,632 mmol) base libera in etanolo (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,680 mL, 8,16 mmol), acqua (5 mL) agitata per 10 minuti e concentrata fino a essiccazione a ottenere (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**211d**) (700 mg, 1,121 mmol, resa del 68,7%) sale cloridrato come un solido bianco.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 9,38 (d, $J = 33,2$ Hz, 3H),

8,55 (s, 3H), 7,72 (dd, $J = 4,6, 2,8$ Hz, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,45 - 7,31 (m, 7H), 4,10 (s, 2H), 2,3-2,6 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,63, -120,68 ; MS(ES-) 550,4, 586,4 (M+Cl); $[\alpha]_D = (+) 4,77$ [1,09, MeOH]; Analisi calcolata per $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 54,92; H, 5,30; N, 10,68; Cl, 10,81; Trovato: C: 54,76, H: 5,33, N: 10,52, Cl: 11,04.

Schema 212



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (212g)

Fase: 1 Preparazione di (E)-4-(3-ciclopropilacrilil)benzonitrile (212b)

A una soluzione agitata di 4-acetilbenzonitrile (**212a**) (5 g, 34,4 mmol) in etanolo (100 mL) a 0 °C è stata addizionata ciclopropanecarbossaldeide (4,15 mL, 55,1 mmol) seguita da idrossido di potassio (soluzione acquosa 2 M, 3,44 mL, 6,89 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata raggiungere la temperatura ambiente ed è stata agitata per 24 ore. La reazione è

stata acidificata con HCl a pH-6 e concentrata nel vuoto mantenendo la temperatura del bagno al di sotto di 35 °C. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 20%) a dare (E)-4-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrile **(212b)** (512 mg, 2,60 mmol, resa del 7,54%) come un liquido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 15,1, 10,4 Hz, 1H), 1,80 (dddd, *J* = 12,4, 10,4, 7,9, 4,5 Hz, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,79 (tt, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 2H); MS (ES-) 196,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrile **(212c)**

A una soluzione agitata di (E)-4-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrile **(212b)** (1,1 g, 5,58 mmol) in acetonitrile (10 mL) è stato addizionato tri-*n*-butilstagno idruro (1,489 mL, 5,58 mmol) e riscaldato a riflusso per 6 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrile **(212c)** (457mg, 2,294 mmol, resa del 41,1%) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 1H), 0,38 - 0,26 (m, 2H), 0,06 - -0,04 (m, 2H); MS (ES-) 198,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide **(212d)**

Il composto **(212d)** è stato preparato da 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrile **(212c)** (0,814 g, 4,08 mmol) e (R)-2-metilpropano-2-solfinammide (0,45 g, 3,71 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide **(212d)** (720 mg, 2,38 mmol, resa del 64,1%) come uno sciroppo giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 - 7,93 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,24 (s, 10H), 0,73 (m, 1H), 0,45 - 0,29 (m, 2H), 0,03 (m, 2H).;

Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 16,55$ [0,29, MeOH].

Fase 4: Preparazione di (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (212e)

Il composto **(212e)** è stato preparato da (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide **(212d)** (0,5 g, 1,653 mmol), utilizzando
5 la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide **(212e)** (538 mg, 1,301 mmol, resa del 79%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,44 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz,
10 1H), 6,47 (ddd, $J = 8,6, 4,3, 2,4$ Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,06 (s, 1H), 0,99 - 0,80 (m, 1H), 0,64 (s, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,54 ; MS (ES+) 414,396 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 83,24$ [0,185, MeOH].

Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (212f)

Il composto **(212f)** è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico **(10d)** (0,512 g, 1,330 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-
20 2-metilpropane-2-solfinammide (212e) (0,5 g, 1,209 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato **(212f)** (557 mg, 0,713 mmol, resa del 59,0%)
come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H),
25 2H), 7,58 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H),

5,57 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 10H), 1,03 - 0,76 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,78 , -122,98 ; MS (ES+) 803,6 (M+Na); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 56$ [0,15, MeOH].

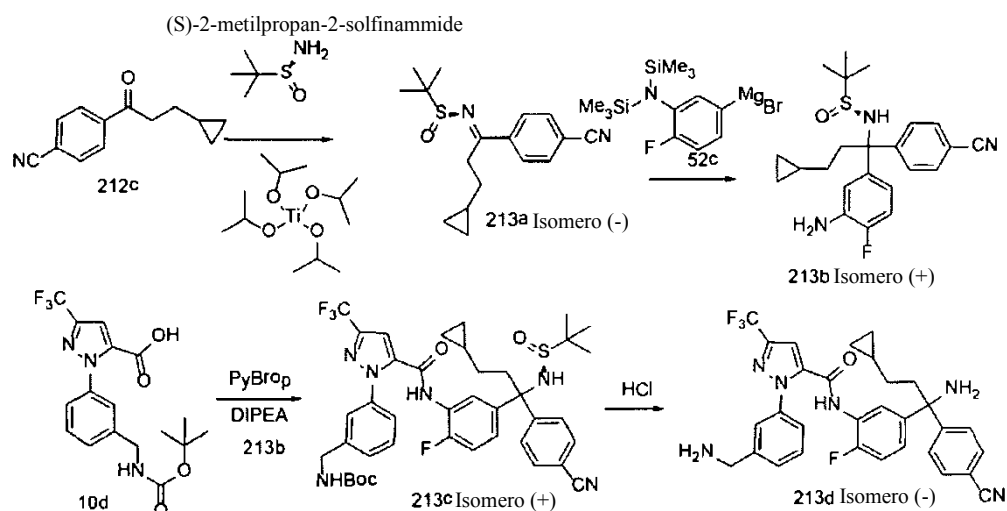
5 **Fase 6: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (212g)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-1,1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato

10 **(212f)** (0,51 g, 0,653 mmol) in etanolo (25 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,544 mL, 6,53 mmol) e riscaldato a riflusso per 45 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione, triturrata con etere, agitata per una notte a temperatura ambiente, raccolta mediante filtrazione e lavata con etere. Questo residuo è stato disciolto in etanolo (20 mL) e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a ottenere (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenile)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(212g)** (410 mg, 0,631 mmol, resa del 97%) cloridrato come un solido bianco.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,81 (s, 1H), 9,48 (s, 3H), 8,43 (s, 3H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 7,66 - 7,46 (m, 6H), 7,45 - 7,28 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 2H), 1,29 - 1,08 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,46 - 0,29 (m, 2H), 0,02-0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,79, -120,37; MS (ES+) 577,4 (M+1), (ES-) 575,5 (M-1), 611,4 (M+Cl); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 16,43$ [CH_3OH , 0,28]; Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 54,31; H, 5,00; Cl, 10,34; N, 12,26; Trovato: C, 53,95; H, 5,01; Cl, 9,94; N, 12,01.

Schema 213



Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (213d)

5 Fase 1: Preparazione di (-)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (213a)

Il composto **(213a)** è stato preparato da 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrile (12c) (1,21 g, 6,07 mmol) e (S)-2-metilpropano-2-solfinammide (0,743 g, 6,07 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (-)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide **(213a)** (1,252 g, 4,14 mmol, resa del 68,2%) come uno sciroppo giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 - 7,89 (m, 4H), 3,47 - 3,16 (m, 2H), 1,41 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (s, 9H), 0,80-0,60 (m, 1H), 0,40-0,27 m, 2H), 0,08 - -0,10 (m, 2H); MS (ES⁺) 303,3 (M+1); (ES⁻) 301,3 (M-1).

15 Fase 2: Preparazione di (S)-N-(+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil-2-metilpropano-2-solfinammide (213b)

Il composto **(213b)** è stato preparato da (-)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide **(213a)** (1,197 g, 3,96 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (S)-N-(+)-1-(3-

ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide
(**213b**) (968 mg, 2,341 mmol, resa del 59,1%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz,
DMSO- d_6) δ 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd,
 J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 8,5, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,65 - 2,40
5 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,25-1,00 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,72-0,55 (m, 1H), 0,45-0,25 (m,
2H), 0,04 - -0,21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,37; MS (ES+); 436,3 (M+Na);
Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)$ 104,62 [0,295, MeOH].

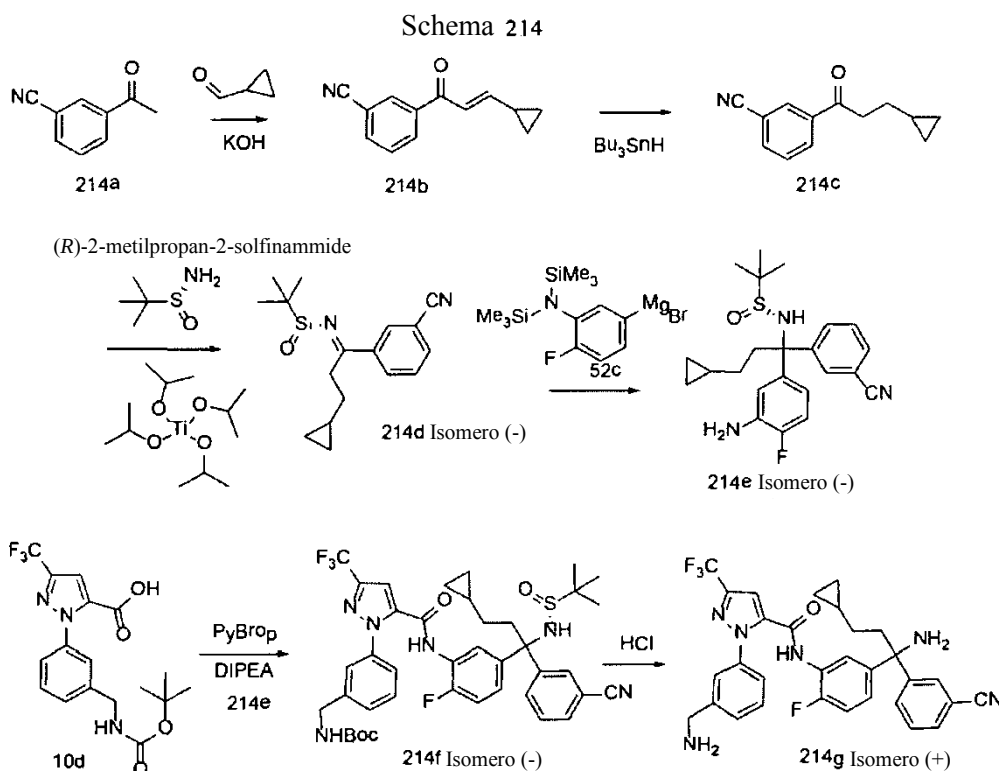
Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(+)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (213c**)**

Il composto (**213c**) è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,933 g, 2,42 mmol) e (S)-N-(+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3 -ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**213b**) (0,91 g, 2,2 mmol) utilizzando la procedura come
15 riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-(+)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**213c**) (1,126 g, 1,442 mmol, resa del 65,5%) come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 7,93 - 7,09 (m, 13H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H),
20 1,20-1,00 (m, 1H), 0,87 (d, J = 23,9 Hz, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,26 (m, 2H), -0,01 - -0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -61,16, -122,81; MS (ES+) 781,6 (M+1); ES (-) 779,5 (M-1) Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)$ 65,38 [0,26, MeOH].

Fase 4: Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (213d**)**

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-((+)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**213c**) (0,609 g, 0,78 mmol) in etanolo (6 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,65 mL, 7,8 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione
5 è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e purificata mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 25 g, eluendo con CMA-80 in cloroformio allo 0-25%) a fornire il prodotto. Il prodotto è stato disciolto in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl acquoso 4 N (0,52 mL) e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione a ottenere (-)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-
10 pirazolo-5-carbossammide (**213d**) (330 mg, 0,508 mmol, resa del 65,1%) sale cloridrato come un solido bianco.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,48 (s, 3H), 8,42 (s, 3H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,64-7,46 (m, 6H), 7,40 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,22-0,99 (m, 2H), 0,77-0,53 (m, 1H), 0,44-
15 0,26 (m, 2H), -0,00 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -60,64, -120,16.; MS (ES+) 577,5 (M+1); (ES-) 576,8 (M-1); IR 2234 cm^{-1} ; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 10,84$ [1,07, MeOH].



5 **Fase: 1Preparazione di 3-(3-ciclopropilacrilil)benzonitrile (214b)**

A una soluzione agitata di 3-acetilbenzonitrile (**214a**) (50 g, 344 mmol) in metanolo (800 mL) a 0 °C è stata addizionata ciclopropancarbossaldeide (41 mL, 549 mmol) seguita da idrossido di potassio (soluzione acquosa 1 M, 67 mL, 67 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata raggiungere la temperatura ambiente ed è stata agitata per 14 ore. La reazione è stata acidificata con HCl a pH-6 (75 mL, 1N) e concentrata sotto vuoto mantenendo la temperatura del bagno al di sotto di 35 °C. Il residuo è stato diluito con etilacetato (1200 mL) e lavato con acqua (800 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (800 mL) e gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina, essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto a dare 3-(3-ciclopropilacrilil)benzonitrile (**214b**) (72,42 gm) grezzo come un liquido incolore, che è

stato utilizzato come tale nella fase successiva; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,19 (dp, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dddt, J = 6,3, 3,7, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 15,0, 11,3, 10,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,85 - 0,75 (m, 2H).

5 **Fase 2: Preparazione di 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrile (214c)**

A una soluzione agitata di 3-(3-ciclopropilacrilil)benzonitrile (**214b**) (65,7 g, 333 mmol) in benzene (750 mL) è stato addizionato tri-*n*-butilstagno idruro (185 mL, 666 mmol) e riscaldato a riflusso per 14 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su
10 colonna (gel di silice eluente con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrile (**214c**) (23,3, 116,9 mmol, resa del 34%) come un olio incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (td, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 8,24 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 2 Hz, 2 H), 1,52 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,81 - 0,64 (m, 1H), 0,46 - 0,26 (m, 2H), 0,13 - 0,00 (m, 2H); MS
15 (ES-) 198,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfonammide (214d)

Il composto (**214d**) è stato preparato da 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrile (**214c**) (22,8 g, 114 mmol) e (R)-2-metilpropano-2-solfonammide (13,95 g, 114 mmol), utilizzando la
20 procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfonammide (**214d**) (21,8 g, 72,1 mmol, resa del 63%) come uno sciroppo giallo chiaro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,54 - 3,13 (m, 2H), 1,44 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,82 - 0,65 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,11 - 0,00 (m, 2H); MS
25 (ES+) 303,3 (M+1); (ES-) 301,3 (M-1);; Rotazione ottica: $[\alpha]_D$ (-) 66,92 (0,26, MeOH).

Fase 4: Preparazione di (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (214e)

A una soluzione agitata di (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-solfinammide (**214d**) (17,72 g, 58,6 mmol) in toluene (350 mL) a -20 °C è stata
5 addizionata goccia a goccia una soluzione preparata fresca di (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (160 mL, 120 mmol, 0,75 N) per un periodo di 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a -20 °C per 1 ora e spenta con KHSO₄ acquoso 1N (275 mL). La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente, diluita con acqua (100 mL) basificata con NaOH 2 N a pH 8 ed estratta con etilacetato (600 mL, 300 mL). Gli
10 strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 x 300 mL), soluzione salina (300 mL), essiccati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato triturato con etilacetato e il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione a ottenere all'essiccazione sotto vuoto (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**214e**) (10,4 g, resa del 42,91%) come un solido bianco. Il filtrato
15 è stato concentrato nel vuoto e purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 50%) fino a (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**214e**) (4,11 g, , resa del 16,95%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J =
20 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 8,5, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,66-2,40 (m, 2H), 1,20-1,03 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,01-0,81 (m, 1H), 0,72-0,57 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,03-0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,34; MS (ES⁺): 436,4 (M+Na); IR (KBr) 2235cm⁻¹; Rotazione ottica: [α]_D (-) 107,95 (0,78, MeOH); Analisi calcolata per C₂₃H₂₈FN₃OS: C, 66,80; H, 6,82; N, 10,16; Trovato: C, 67,06; H, 6,82; N,
25 10,28.

Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (214f)

Il composto **(214f)** è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (9,74 g, 25,3 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**214e**) (9,5 g, 22,97 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**214f**) (10,00 g, 12,8 mmol, resa del 55,7%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,30 (m, 8H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,74 - 2,39 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,09 - 0,82 (m, 2H), 0,72 - 0,54 (m, 1H), 0,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,01 - -0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80, -122,94; MS (ES⁺) 803,6 (M+Na), (ES⁻) 779,6 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 75,09 (0,285, MeOH).

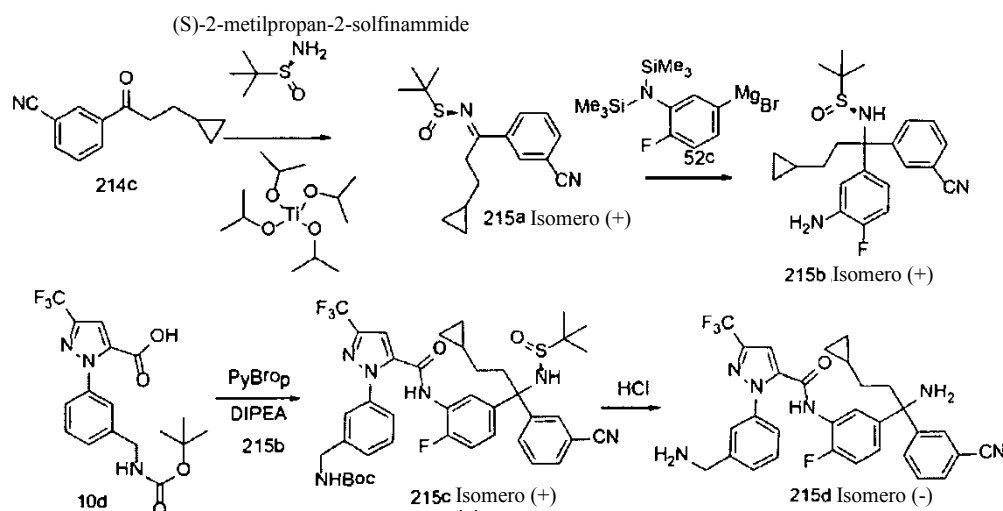
Fase 6: Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (214g)

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**214f**) (0,75 g, 0,960 mmol) in etanolo (7,5 mL) è stato addizionato HCl conc. (0,8 mL, 9,6 mmol) e riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 24 g eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 100%) a dare il prodotto che è stato ripurificato mediante cromatografia su colonna flash (gel

di silice, 24 g eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 50%) a dare (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**214g**) (0,36 g, 0,624 mmol, resa del 65,0%) base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,86 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,70 - 7,55 (m, 5H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,39 (dt, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (ddd, $J = 8,7, 4,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 10,2, 8,7$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,23 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,08 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (qq, $J = 7,0, 4,7, 3,5$ Hz, 1H), 0,40 - 0,27 (m, 2H), -0,08 (td, $J = 5,2, 4,6, 3,4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,39, -123,77; MS (ES+) 577,5 (M+1); (ES-) 575,5 (M-1); IR (KBr) 2230 cm^{-1} ; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 9,18$ [1,59, MeOH].

A una soluzione agitata di base libera di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**214g**) (0,3 g, 0,52 mmol) in metanolo (10 mL) è stato aggiunto HCl conc. (0,217 mL, 2,60 mmol) agitata per 30 minuti e concentrata fino a essiccazione a dare (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**214g**) (0,31 g, 0,477 mmol, resa del 92%) cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,49 (s, 3H), 8,46 (s, 3H), 7,93 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,67 - 7,49 (m, 5H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 2,55 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 1,37 - 1,16 (m, 1H), 0,67 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 0,47 - 0,25 (m, 2H), 0,07 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,64, -120,22; MS (ES+) 577,4 (M+1); (ES-) 575,5 (M-1); IR (KBr) 2235 cm^{-1} .

Schema 215



Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (215d)

5 Fase 1: Preparazione di (+)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (215a)

Il composto (**215a**) è stato preparato da 3-(3-ciclopropilpropil)benzonitrile (**212c**) (2,33 g, 11,69 mmol) e (S)-2-metilpropano-2-solfinammide (1,432 g, 11,69 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (+)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**215a**) (2,186 g, 7,23 mmol, resa del 61,8%) come uno sciroppo giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,54 - 3,13 (m, 2H), 1,45 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,85-0,65 (m, 1H), 0,43 - 0,27 (m, 2H), 0,13 - -0,09 (m, 2H); MS (ES⁺) 303,3 (M+1); 325,3 (M+Na) Rotazione ottica: [α]_D = (+) 27,74 [0,31, MeOH].

15 Fase 2: Preparazione di (S)-N-(+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (215b)

Il composto (**215b**) è stato preparato da (+)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**215a**) (0,93 g, 3,08 mmol), utilizzando

la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**215b**) (370 mg, 0,895 mmol, resa del 29,1%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (ddd, *J* = 8,6, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,30-1,00 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,72-0,56 (m, 1H), 0,42-0,28 (m, 2H), 0,06 - -0,14 (m, 2H); MS (ES+) 414,4 (M+1); 436,4 (M+Na) (ES-) 412,4 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 101,13 [0,265, MeOH].

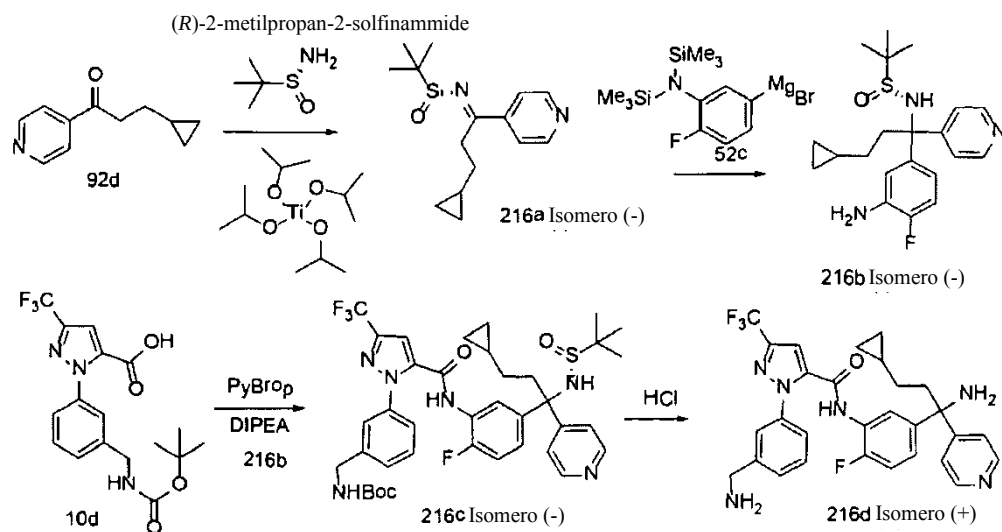
Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (215c**)**

Il composto (**215c**) è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (321 mg, 0,833 mmol) e (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**215b**) (313 mg, 0,757 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**215c**) (358 mg, 458 mmol, resa del 60,6%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,72 (dt, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,32 (m, 9H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20-1,00 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,97 - 0,79 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,42 - 0,24 (m, 2H), 0,01 - -0,17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,11, -122,89; MS (ES+) 781,6 (M+1); 803,6 (M+Na), ES (-) 779,6 (M-1) Rotazione ottica: [α]_D = (+) 75,29 [0,255, MeOH]. Fase 4: Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-

3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**215d**)

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-(+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (215c) (0,152 g, 0,195 mmol) in etanolo (15 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,16 mL, 1,917 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo è stato triturato con *t*-butilmetiletere (2 x 20 mL) e decantato. Il solido è stato essiccato sotto vuoto, disciolto in acqua (5 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**215d**) (96 mg) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,40 (s, 3H), 8,35 (s, 3H), 7,92-7,82 m, 2H), 7,74 - 7,23 (m, 10H), 4,13 (s, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,20-0,95 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,05 to -0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,64 , -120,25 ; MS (ES+): 599,5 (M+Na); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 7,84 [0,255, metanolo]; Analisi calcolata per C₃₁H₂₈F₄N₆O·2HCl·2,5H₂O: C, 53,61; H, 5,08; Cl, 10,21; N, 12,10; Trovato: C, 53,49; H, 4,92; Cl, 10,21; N, 11,77.

Schema 216



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (216d)

Fase 1: Preparazione di (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (216a)

Il composto (**216a**) è stato preparato da 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-one (**92d**) (1,8 g, 10,27 mmol) e (R)-2-metilpropano-2-solfinammide (1,566 g, 12,84 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**216a**) (1,838 g, 6,57 mmol, resa del 63,9%) come uno sciroppo giallo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 - 8,69 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 3,49 - 3,15 (m, 2H), 1,45 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,84 - 0,65 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,10 - -0,03 (m, 2H); MS (ES+) 301,3, (M+Na); (ES-) 277,3 (M-1); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (-) 27,61$ [0,355, MeOH].

Fase 2: Preparazione di (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (216b)

Il composto (**216b**) è stato preparato da (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**39d**) (1,7 g, 6,11 mmol), utilizzando la procedura riportata

nella fase -2 dello schema 31 a dare (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**216b**) (1,443 g, 3,7 mmol, resa del 60,7%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 - 8,68 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,05 (m, 1H), 0,97-0,80 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,32-0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) -137,30; MS (ES+): 390,4 (M+1); Purezza chirale verificata eseguendo HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H chirale, 1 mL/min, solvente: 90% esano, 10% EtOH, 0,1% TEA, UV = 260 nM, 25 °C (> 99,99 ee); Rotazione ottica [α]_D = (-) 78,49 [0,265, MeOH].

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (216c)

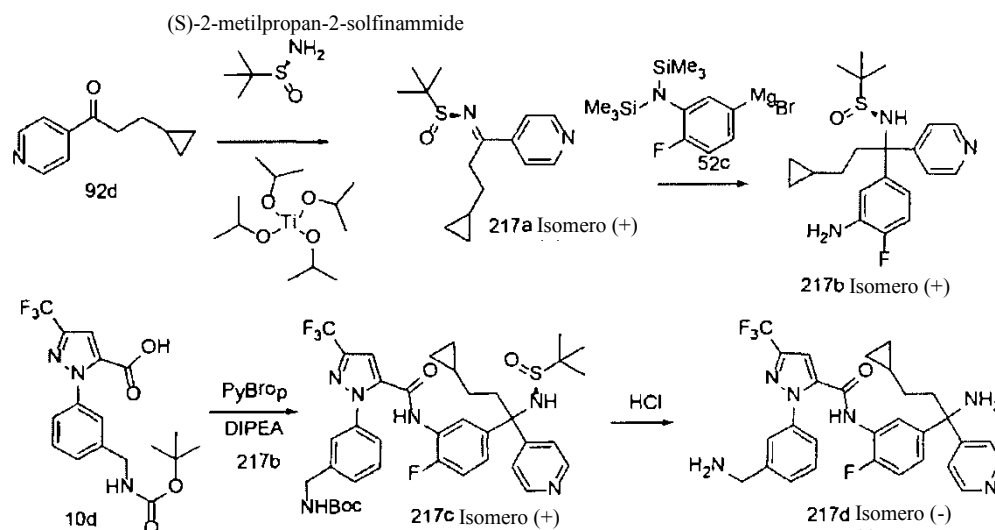
Il composto (**216c**) è stato preparato utilizzando acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,866 g, 2,246 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**216b**) (700 mg, 1,797 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**216c**) (688 mg, 0,909 mmol, resa del 50,6%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,53 - 8,44 (m, 2H), 7,64 - 7,19 (m, 11H), 5,57 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,05-0,80 (m, 1H), 0,70-0,50 (m, 1H), 0,39-0,29 (m, 2H), -0,01 - -0,23 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,61 , -122,74; MS (ES+) 757,6 (M+1); 779,6 (M+Na), (ES-) 755,6 (M-1), Rotazione ottica [α]_D (-) 46,92 [0,26, MeOH].

Fase 4: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-

**fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
(216d)**

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**216c**) (627 mg, 0,828 mmol) in etanolo (30 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,69 mL, 8,28 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo è stato disciolto in etanolo (5 mL) triturato con *t*-butilmetiletere (2 x 20 mL) e decantato. Il solido è stato essiccato sotto vuoto, disciolto in acqua (20 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**216d**) (406 mg, 0,56 mmol, resa del 67,6%) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,74 (s, 3H), 8,91 - 8,76 (m, 2H), 8,49 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 7,75 - 7,60 (m, 6 H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 1H), 1,14 - 0,96 (m, 1H), 0,78 - 0,52 (m, 1H), 0,45 - 0,30 (m, 2H), 0,09 - -0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,63, -119,70; MS (ES+) 554,5 (M+1), 576,5 (M+Na), (ES-) 587,5 (M+Cl); Analisi calcolata per C₂₉H₂₈F₄N₆O.3HCl.3,5H₂O; C: 48,04, H: 5,28; N: 11,59; Trovato: C: 48,06; H: 5,39; N: 11,66; Rotazione ottica [α]_D = (+) 12,43 [0,575, MeOH].

Schema 217



Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (217d)

5 Fase 1: Preparazione di (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (217a)

Il composto (**217a**) è stato preparato da 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-one (**92d**) (1,0 g, 5,71 mmol) e (S)-2-metilpropan-2-solfinammide (0,838 g, 6,85 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 per fornire (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**217a**) (0,973 g, 3,49 mmol, resa del 61,2%) come uno sciroppo giallo; ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 - 9,01 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 3,78 - 3,51 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,06 (m, 1H), 0,7 - 0,65 (m, 2H), 0,43 - 0,23 (m, 2H); MS (ES⁺) 279,3 (M+1); 301,3, (M+Na); (ES⁻) 277,4 (M-1); Rotazione ottica [α]_D = (+) 33,96 [0,265, MeOH].

15 Fase 2: Preparazione di (S)-N-(+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (217b)

Il composto (**217b**) è stato preparato da (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-

il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**217a**) (0,928 g, 3,33 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (S)-N-((+)-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**217b**) (0,766 g, 1,966 mmol, resa del 59%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 - 8,42 (m, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (ddd, J = 8,5, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,12 (m, 1H), 0,92 (m Hz, 1H), 0,71 - 0,56 (m, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137,32; MS (ES+) 390,4 (M+1); (ES-) 388,5 (M-1); purezza chirale verificata eseguendo HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H chirale, 1 mL/min, Solvente: 90% esano, 10% EtOH, 0,1% TEA, UV = 260 nM, 25 °C (99,355% ee); Rotazione ottica [α]_D = (+) 82,4 [0,25, MeOH].

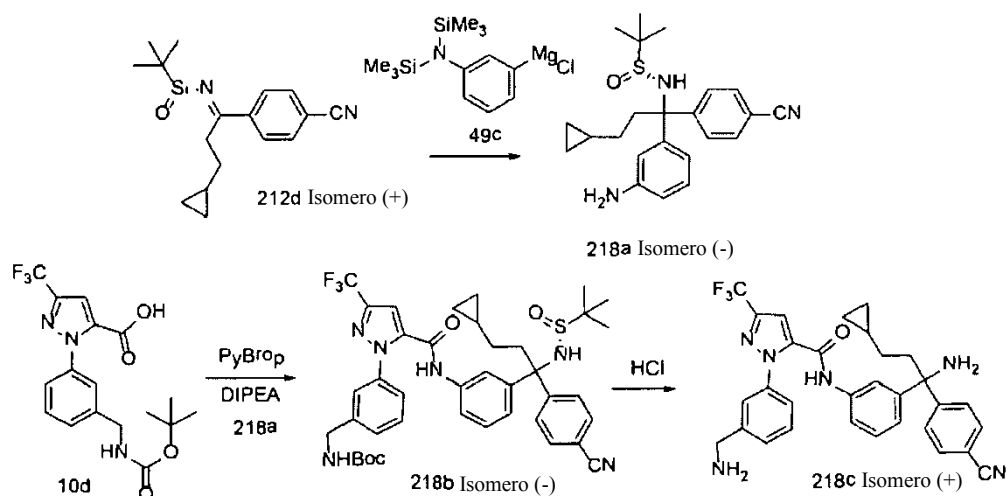
Fase 3: Preparazione di *terz-butile* 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (217c**)**

Il composto (**217c**) è stato preparato utilizzando acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,61 g, 1,582 mmol) e (S)-N-((+)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**217b**) (493 mg, 1,266 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz-butile* 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**217c**) (637 mg, 0,841 mmol, resa del 66,48%) come un semisolido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 2H), 7,63 - 7,16 (m, 11H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30-0,80 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), -0,01 - -0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,75, 122,85; MS (ES+) 757,6 (M+1); 779,6 (M+Na), (ES-) 755,5

Fase 4: Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (217d)

5 A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**217c**) (119 mg, 0,157 mmol) in etanolo (10 mL) è stato
addizionato HCl concentrato (0,13 mL, 1,557 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La
miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo è stato
10 disciolto in etanolo (5 mL) triturato con t-butilmetiletere (30 mL) e decantato. Il solido è stato
essiccato sotto vuoto, disciolto in acqua (10 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a
dare (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**217d**) (78 mg, 0,141
mmol, resa del 90%) cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84
15 (s, 1H), 9,63 (s, 3H), 8,84 - 8,73 (m, 2H), 8,44 (s, 3H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,66 - 7,31 (m, 8H),
4,12 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,35 - 0,93 (m, 2H), 0,79 - 0,56 (m, 1H), 0,45 - 0,28
(m, 2H), 0,06 to -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,63 , -1 19,88; MS (ES+):
575,5 (M+Na); Rotazione ottica [α]_D = (-) 10,32 [0,32, MeOH]; Analisi calcolata per
C₂₉H₂₈F₄N₆O.3HCl.3,25H₂O: C, 48,34; H, 5,25; N, 11,66: Trovato: C, 48,20; H, 5,31; N, 11,59.

Schema 218



Preparazione di (+)-N-(3-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (218c)

Fase: 1 Preparazione di (R)-N-((-)-1-(3-amminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfinammide (218a)

Il composto (218a) è stato preparato da (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**212d**) (2 g, 6,64 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (R)-N-((-)-1-(3-amminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**218a**) (1,65 g, 4,17 mmol, resa del 63,1%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,48 - 6,43 (m, 1H), 6,41 - 6,35 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,70-2,35 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,21, 1,05 (m, 1H), 1,00-0,8 (m, 1H), 0,72-0,55 (s, 1H), 0,45 - 0,21 (m, 2H), 0,07 - -0,22 (m, 2H); MS (ES⁺) 396,4 (M+1) 418,4 (M+Na); (ES⁻) 394,3 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 103,57 [0,28, MeOH].

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(3-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (218b)

Il composto (**218b**) è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (1,607 g, 4,17 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-amminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfonammide (**218a**) (1,5 g, 3,79 mmol) utilizzando la procedura come
5 riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(3-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**218b**) (1,96 g, 2,57 mmol, resa del 67,8%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 9H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H),
10 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,20-1,00 (m, 1H), 0,97-0,77 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), -0,01 - -0,18 (m, 2H); MS (ES+) 763,5 (M+1), 785,6 (M+Na); (ES-) 761,5 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 65,96 [0,285, MeOH].

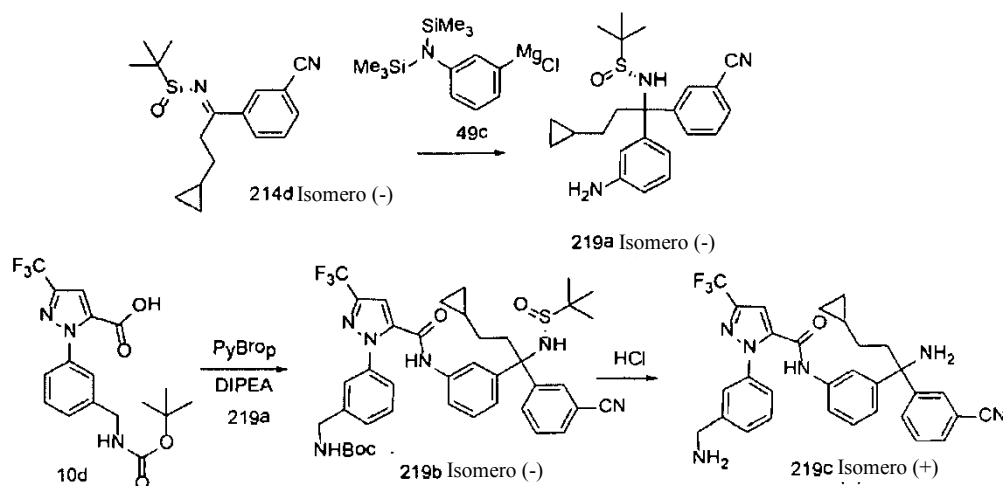
Fase 3: Preparazione di (+)-N-(3-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
15 **carbossammide (218c)**

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(3-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**218b**) (1,014 g, 1,329 mmol) in etanolo (15 mL) è stato addizionato HCl concentrato (1,10 mL, 13,2 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di
20 reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, prima colonna eluendo con lo 0-50% di CMA-80 in cloroformio, seconda colonna eluendo con metanolo in cloroformio allo 0-30 %) a ottenere il composto **218c** (479 mg, 0,699 mmol, resa del 52,6%) base libera come un solido bianco. La base libera è stata disciolta in etanolo (5 mL) è stato
25 addizionato HCl conc. (0,18 mL) e concentrata nel vuoto fino a essiccazione a dare un residuo

bianco, che è stato disciolto in acqua (5 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (+)-N-(3-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**218c**) (276 mg, 0,417 mmol, resa del 31,39%) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,93 (s, 1H), 9,39 (s, 3H), 8,42 (s, 3H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,78-7,47 (m, 9H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,23-1,01 (m, 2H), 0,68 (s, 1H), 0,37 (dd, $J = 8,0, 4,1$ Hz, 2H), 0,11 -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,59; MS (ES+): 559,5 (M+1); IR (KBr) 2233 cm^{-1} ; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 16,72$ [0,335, MeOH]; Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; 54,31; H: 5,44; N: 12,26; Trovato C: 54,20; H: 5,44; N:

12,11.

Schema 219



Preparazione di (+)-N-(3-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (219c**)**

Fase: 1 Preparazione di (R)-N-((-)-1-(3-amminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfinammide (219a**)**

Il composto (**219a**) è stato preparato da (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**214d**) (2 g, 6,64 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (R)-N-((-)-1-(3-amminofenil)-1-

(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**219a**) (1,939 g, 4,9 mmol, resa del 74,1%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (dt, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,39 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,73 - 2,36 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,25-1,05 (m, 1H), 0,99 - 0,79 (m, 1H), 0,73-0,56 (m, 1H), 0,45 - 0,24 (m, 2H), 0,05 - -0,19 (m, 2H); MS (ES+) 396,4 (M+1) 418,4 (M+Na); (ES-) 394,6 (M-1) 430,4 (M+Cl); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 117,6 [0,25, MeOH].

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(3-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

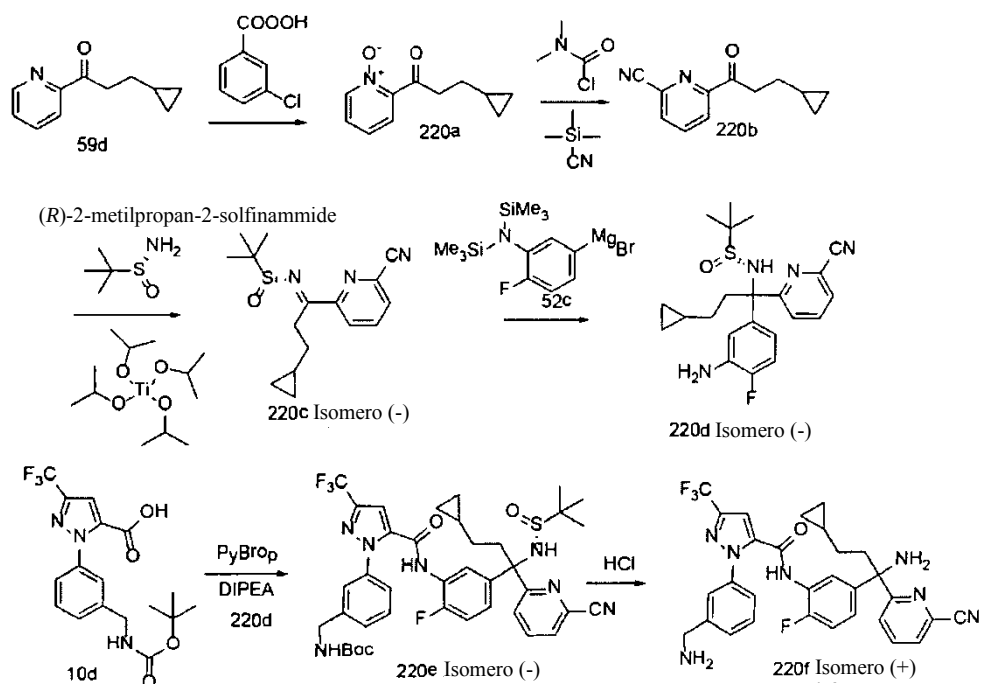
il)benzilcarbammato (219b**)**

Il composto (**219b**) è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (1,286 g, 3,34 mmol) e (R)-N-((-)-3-amminofenil)-3-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**219a**) (1,2 g, 3,03 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(3-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**219b**) (1,081 g, 1,417 mmol, resa del 46,7 %) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,32 (m, 9H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,732,36 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,12-1,00 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,31 (m, 2H), -0,00 - -0,18 (m, 2H); NMR (ES+) 763,5 (M+1), 785,6 (M+Na); (ES-) 761,5 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 73,68 [0,285, MeOH].

Fase 3: Preparazione di (+)-N-(3-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (219c**)**

A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(3-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**219b**) (0,7 g, 0,918 mmol) in etanolo (12 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,76 mL, 9,12 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La miscela di
5 reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, prima colonna eluendo con lo 0-30% di CMA-80 in cloroformio, seconda colonna eluendo con metanolo in cloroformio allo 0-10 %) a ottenere il composto **219c** (297 mg, 0,532 mmol, resa edl 57,9%) base libera come un solido bianco. La base libera (126 mg, 0,23 mmol) è stata disciolta in
10 metanolo (5 mL) è stato addizionato HCl conc. (0,095 mL) ed è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a dare un residuo bianco, che è stato disciolto in acqua (5 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (+)-N-(3-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**219c**) (130 mg, 0,192 mmol, resa dell'83,54%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,37 (s, 3H), 8,41 (s, 3H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,76-7,48 (m, 9H),
15 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,13 (bs, 2H), 2,6-0-2,40 (m, 2H), 1,19-0,99 (m, 2H), 0,77-0,60 (m, 1H), 0,46-0,30 (m, 2H), 0,14-0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,60; MS (ES⁺): 559,5 (M+1); LR (KBr) 2235 cm⁻¹; Rotazione ottica: [α]_D = (+) 7,59 [CH₃OH, 0,29]; Analisi calcolata per C₃₁H₂₉F₃N₆O.2HCl.2,5H₂O: C: 55,03; H: 5,36; N:
20 12,42; Trovato C: 55,07; H: 5,15; N: 12,30.

Schema 220



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (220f)

5 Fase 1: Preparazione di 2-(3-ciclopropilpropanoil)piridina 1-ossido (220a)

Alla soluzione di 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-one (**59d**) (2,98 g, 17,01 mmol) in CH_2Cl_2 (120 mL) raffreddata a $\sim 0^\circ\text{C}$ è stato addizionato acido 3-clorobenzoperossoico (11,43 g, 51,0 mmol), agitato a $\sim 0^\circ\text{C}$ per 3 ore e lasciato riscaldare a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e purificata mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 2-(3-ciclopropilpropanoil)piridina 1-ossido (**220a**) (1,115 g, 5,83 mmol, resa del 34,3%) come un olio marrone chiaro; ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (dt, $J = 6,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,42 (td, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 1,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,79 - 0,59 (m, 1H), 0,45 - 0,25 (m, 2H), 0,09 - -0,07 (m, 2H); MS (ES+) 214,2 (M+Na); (ES-) 190,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 6-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrile (220b)

A una soluzione di 2-(3-ciclopropilpropanoil)piridina 1-ossido (**220a**) (1,026 g, 5,37 mmol) e trimetilsilanocarbonitrile (3,22 mL, 23,66 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) raffreddata a ~ 0 °C è stato addizionato cloruro dimetilcarbammico (2,110 mL, 22,06 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 86 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e purificata mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 6-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrile (**220b**) (117 mg, 0,584 mmol, resa del 10,89%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 - 8,19 (m, 3H), 3,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,54 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,87 - 0,60 (m, 1H), 0,50 - 0,30 (m, 2H), 0,11 - 0,01 (m, 2H); MS (ES⁺) 223,2 (M+Na), (ES⁻) 199,1 (M-1).

Fase 3: Preparazione di (-)-N-(1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (220c)

Il composto (**220c**) è stato preparato da 6-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrile (**220b**) (1 g, 4,99 mmol) e (R)-2-metilpropano-2-solfinammide (608 mg, 5,02 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (-)-N-(1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**220c**) (782 mg, 2,58 mmol, resa del 51,6%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 - 8,16 (m, 3H), 3,55-3,20 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 0,85 - 0,63 (m, 1H), 0,45 - 0,27 (m, 2H), 0,08 - -0,01 (m, 2H); MS (ES⁺) 304,3, (M+1), 326,3 (M+Na); (ES⁻) 338,2 (M+Cl); Rotazione ottica [α]_D = (-) 79,35 [0,31, MeOH].

Fase 4: Preparazione di (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (220d)

Il composto (**220d**) è stato preparato da (-)-N-(1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**220c**) (0,695 g, 2,291 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare (R)-N-((-)-1-(3-

ammino-4-fluorofenil)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**220d**) (0,345 g, 0,832 mmol, resa del 36,3%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 - 7,88 (m, 2H), 7,61 (dd, *J* = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 8,5, 4,2, 2,3 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,75-2,30 (m, 2H), 1,26 - 0,87 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 0,72-0,56 (m, 1H), 0,42-0,30 (m, 2H), 0,06 to -0,14 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,02; MS (ES⁺): 437,4 (M+Na); (ES⁻) 413,4 (M-1), 449,4 (M+Cl); Rotazione ottica [α]_D = (-) 7,80 [0,205, MeOH].

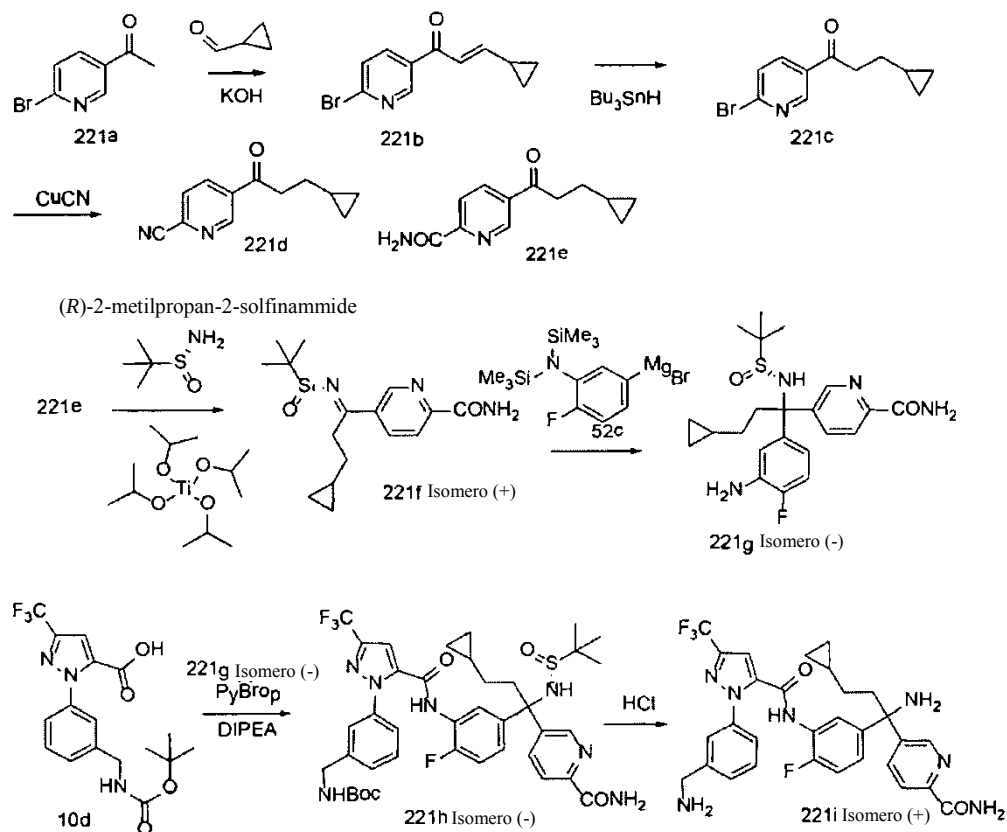
Fase 5: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (220e**)**

Il composto (**220e**) è stato preparato utilizzando acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,34 g, 0,882 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**220d**) (323 mg, 0,779 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**220e**) (273 mg, 0,349 mmol, resa del 44,8%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,16 (m, 9H), 5,80 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,80 - 2,54 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,10-0,85 (m, 2H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 2H), 0,05 to -0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,62, -122,28; MS (ES⁺) 804,7 (M+Na); Rotazione ottica [α]_D = (-) 7,46 [0,295, MeOH].

Fase 6: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (220f**)**

A una soluzione agitata di *terz-butile* 3-(5-(5-((-)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoile)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**220e**) (144 mg, 0,184 mmol) in etanolo (15 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,15 mL, 1,808 mmol) e riscaldato a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, prima colonna eluendo con lo 0-30% di CMA-80 in cloroformio, seconda colonna eluendo con metanolo in cloroformio allo 0-10%) a dare il composto **220f** (41 mg, 0,071 mmol, resa del 38,5%) base libera come un solido bianco. La base libera (41 mg, 0,071 mmol) è stata disciolta in etanolo (10 mL) è stato addizionato HCl conc. (0,03 mL) ed è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a dare un residuo bianco, che è stato disciolto in acqua (2 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (+)-N-(5-(1-ammino-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**220f**) (50 mg, 0,071 mmol, resa del 38,57%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,12 (s, 3H), 8,32 (s, 3H), 8,14 (s, 1H), 7,89 - 7,16 (m, 10H), 4,13 (s, 2H), 1,32-1,10 (m, 1H), 1,00-0,75 (m, 1H), 0,75-0,57 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,08 to - 0,08 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,64 , -119,69; MS (ES⁺): 600,5 (M+Na); Rotazione ottica [α]_D = (+) 57,39 [0,23, MeOH]; Analisi calcolata per C₃₀H₂₇F₄N₇O·2HCl·3H₂O: C: 51,14; H: 5,01; N: 13,92; Cl: 10,06; Trovato: C: 51,40; H: 4,90; N: 13,58; Cl: 10,00.

Schema 221



Preparazione di (+)-5-(1-ammino-1-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)picolinammide (221i)

Fase: 1 Preparazione di 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-one

5 (221b)

A una soluzione agitata di 1-(6-bromopiridin-3-il)etanone (**221a**) (35 g, 171 mmol) in metanolo (400 mL) a 0 °C è stata addizionata ciclopropancarbossaldeide (21 mL, 281 mmol) seguita da idrossido di potassio (soluzione acquosa 1 M, 35 mL, 35 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata raggiungere la temperatura ambiente e agitata per 13 ore. La reazione è stata acidificata con HCl 1 N (40 mL) a pH-6 e concentrata sotto vuoto mantenendo la temperatura del bagno al di sotto di 35 °C. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (700 mL) lavato con acqua (300 mL), essiccato, filtrato e concentrato sotto vuoto a fornire 1-(6-

10

bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-one grezzo (**221b**) (40,45 g) come un liquido incolore che è stato usato come tale per la fase successiva.

Fase 2: Preparazione di 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilpropan-1-one (221c)

A una soluzione agitata di 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-one (**221b**) (40,45 g) dalla fase precedente in acetonitrile (300 mL) è stato addizionato tri-n-butilstagno idruro (88 mL, 319 mmol) e riscaldato a riflusso per 13 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e gli strati separati. Lo strato inferiore è stato estratto con acetonitrile (150 mL) ed entrambi gli strati di acetonitrile sono stati combinati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilpropan-1-one (**221c**) (11,57 g, 45,5 mmol, resa del 28,5%) come un solido bianco; ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (dd, *J* = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,84-0,66 (m, 1H), 0,44 - 0,25 (m, 2H), 0,15 - -0,17 (m, 2H); MS (ES-) 252,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrile (221d) e 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinammide (221e)

Una miscela di 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilpropan-1-one (**221c**) (11,23 g, 44,2 mmol) e ciano rame (7,92 g, 88 mmol) in DMF (150 mL) è stata agitata a 110 °C per 45 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua (200 mL) ed etilacetato (500 mL). La miscela è stata filtrata e lo strato acquoso è stato separato, estratto con etilacetato. Gli strati organici sono stati combinati lavati con NaHCO₃ acquoso saturo (150 mL), soluzione salina (150 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice eluente con etilacetato in esani (da 1:0 a 4:1 a 1:1)] a fornire:

1. 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrile (**221d**) (3,642 g, 18,19 mmol, 41,2%)

come un olio giallo): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,91 - 0,61 (m, 1H), 0,53 - 0,23 (m, 2H), 0,15 - 0,00 (m, 2H); MS (ES+) 201,2 (M+1); (ES-) 199,2 (M-1).

5 2. 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinammide (**221e**) (481 mg, 2,204 mmol, resa del 4,99%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,54 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,87 - 0,63 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 2H), 0,13 - -0,03 (m, 2H); MS (ES+) 219,2 (M+1); 241,2 (M+Na).

10 **Fase 4: Preparazione di (R)-(-)-5-(1-(terz-butilsolfinilimino)-3-ciclopropilpropil)picolinammide (221f)**

Il composto **221f** è stato preparato da 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinammide (**221e**) (458 mg, 2,098 mmol) e (R)-2-metilpropano-2-solfinammide (331 mg, 2,73 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 1 dello schema 208 a dare (R)-(-)-5-(1-(terz-butilsolfinilimino)-3-ciclopropilpropil)picolinammide (**221f**) (393 mg, 1,223 mmol, resa del 58,3%) come uno sciroppo giallo chiaro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,52 - 3,27 (m, 2H), 1,59 - 1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,87 - 0,62 (m, 1H), 0,50 - 0,28 (m, 2H), 0,12 - -0,00 (m, 2H); MS (ES+) 344,3 (M+Na) Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 7,27$ [0,11, MeOH].

20 **Fase 5: Preparazione di 5-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)picolinammide (221g)**

Il composto (**221g**) è stato preparato da (R)-(-)-5-(1-(terz-butilsolfinilimino)-3-ciclopropilpropil)picolinammide (**221f**) (373 mg, 1,16 mmol), utilizzando la procedura come riportato nella fase 2 dello schema 208 a dare 5-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)picolinammide (**221g**) (287 mg, 0,663 mmol, resa del

25

57,2%) come un solido bianco: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 - 8,49 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,56-6,46 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,62-2,38 (m, 2H), 1,30 - 0,77 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,42-0,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,02 to -0,15 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,37; MS (ES+) 455,4 (M+Na); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 78,75$ [0,16, MeOH].

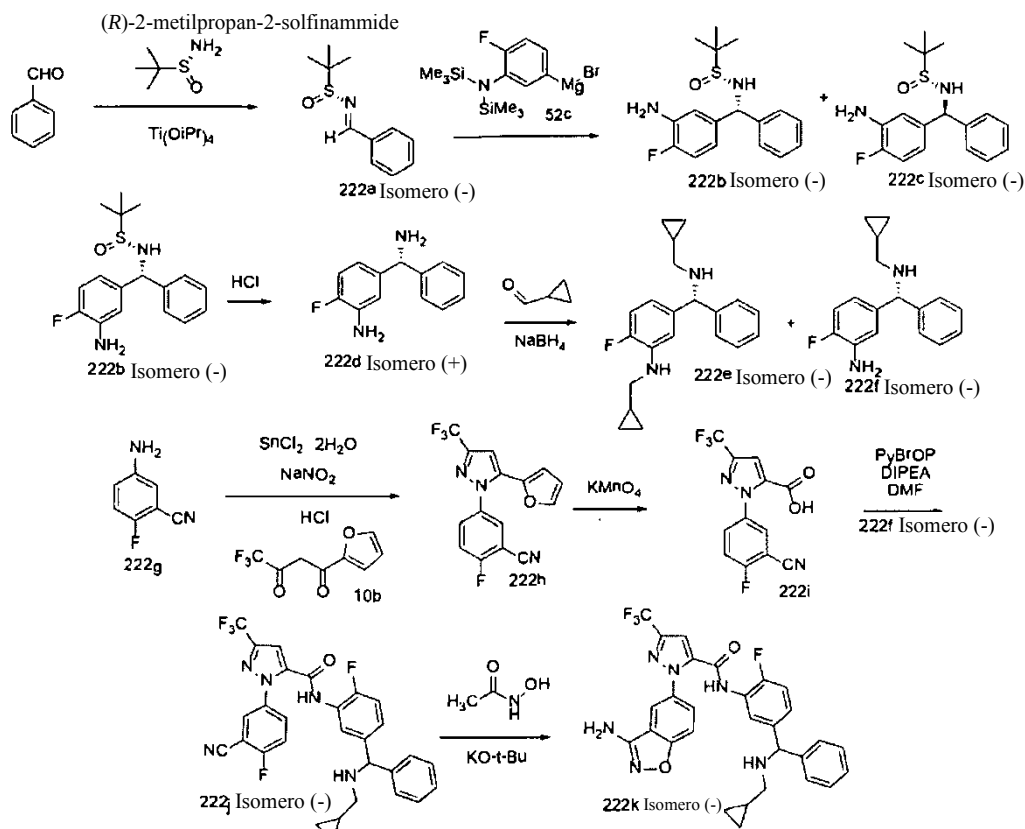
Fase 6: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(6-carbamoilpiridin-3-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (221h)

Il composto (221h) è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (10d) (290 mg, 0,751 mmol) e 5-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)picolinammide (221g) (260 mg, 0,601 mmol) utilizzando la procedura come riportato nella fase 3 dello schema 208 a dare *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-1-(6-carbamoilpiridin-3-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (221h) (115 mg, 0,144 mmol, resa del 19,17%) come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,62 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,69 - 7,20 (m, 10H), 5,71 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,15-1,13 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), 0,00 to -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,81, 122,88; MS (ES+) 822,5 (M+Na), (ES-) 798,5 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 44,71$ [0,085, MeOH].

Fase 7: Preparazione di (+)-5-(1-ammino-1-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)picolinammide (221i)

A una soluzione agitata di *terz-butile* 3-(5-(5-((-)-1-(6-carbamoilpiridin-3-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**221h**) (100 mg, 0,125 mmol) in etanolo (15 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,11 mL, 1,325 mmol) e riscaldato a riflusso per 1
5 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato sospeso in etanolo (2 mL) e triturato con t-butilmetiletere (20 mL). Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con etere. Questo residuo è stato disciolto in acqua (1 mL) e liofilizzato a dare (+)-5-(1-ammino-1-(3-(1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammido)-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)picolinammide (**221i**) (42 mg, 0,059 mmol, resa del 47,38%) cloridrato come
10 un solido bianco; ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,60 (s, 3H), 8,68 - 8,62 (m, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 8,5, 3,7 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 1,27 -
15 0,99 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,43 - 0,32 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- *d*₆) δ -60,83, -120,35; MS (ES+) 618,462 (M+Na), (ES-) 594,458 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 7,55 [0,265, MeOH]; Analisi calcolata per C₃₀H₂₉F₄N₇O₂·2HCl·2,25H₂O. C, 50,82; H, 5,05; Cl, 10,00; N, 13,83; Trovato: C, 50,87; H, 5,41; Cl, 10,23; N, 13,44.

Schema 222



Preparazione di (-)-1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (222j)

5 Fase 1: Preparazione di (R)-(-)-N-benzilidene-2-metilpropano-2-solfinaammide (222a)

A una soluzione agitata di benzaldeide (259 mL, 2541 mmol) in tetraidrofurano (2500 mL) è stato addizionato (R)-2,4,6-triisopropilbenzensolfinaammide (280 g, 2310 mmol), tetraisopropossititanio (1382 mL, 4620 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 36 ore. La miscela di reazione è stata diluita con 1 L di soluzione salina sotto vigorosa agitazione, seguita da etilacetato (6 L) e agitata per 4 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e lavata con etilacetato (6 x 2 L). Gli strati organici sono stati combinati lavati con una soluzione di

metabisolfito di sodio (329 mL, 1733 mmol), acqua (462 mL) essiccati su MgSO_4 , filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 1,5 kg, eluendo con il 20% di etilacetato in esano) a fornire (R)-(-)-N-benzilidene-2-metilpropano-2-solfinammide (**222a**) (472,51 g, 2257 mmol, resa del 98%)
5 come un olio giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 2H), 7,70 - 7,48 (m, 3H), 1,19 (s, 9H); MS (ES+) 232,18 (M+Na); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-)$ 112,11 [4,155, CHCl_3].

Fase 2: Preparazione di (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (222b) e (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-
10 **metilpropano-2-solfinammide (222c)**

Lotto 1:

A una soluzione di (R)-(-)-N-benziliden-2-metilpropan-2-solfinammide (**222a**) (475 g, 2269 mmol) in toluene (4L) raffreddata a -11 °C è stato addizionato goccia a goccia reagente di Grignard (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (4,75 L, 3563
15 mmol) preparato fresco per un periodo di 70 minuti, mantenendo la temperatura interna compresa tra (-11,1 e -10 °C). La miscela di reazione è stata agitata alla stessa temperatura fino al completamento (verificare la TLC per il completamento della reazione). La reazione è stata spenta con KHSO_4 1N a -10 °C. La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente per un periodo di 30 minuti e lo strato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con
20 etilacetato (2×2 L). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2×2 L), soluzione salina (3,5 L), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto a ottenere una miscela contenente olio grezzo di diastereoisomeri di (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfinammide (**222b**) e (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfinammide (**222c**) [(de = 72/28) 727 g, 2269 mmol]. Al grezzo in una beuta da 22 L è stato
25 addizionato IPA (2000 mL) e riscaldato a riflusso con agitazione (30 minuti per solubilizzare

completamente). La miscela di reazione è stata raffreddata a 27 °C per un periodo di 5 ore con leggera agitazione. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione lavato con IPA (5 x 100 mL), essiccato all'aria per 24 ore a fornire (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfinammide (**222b**) (351 g, resa del 48,3%, de = 94,63%) come un solido cristallino bianco.

Lotto 2:

La procedura di cui sopra è stata ripetuta utilizzando (R)-(-)-N-benziliden-2-metilpropan-2-solfinammide (**222a**) (0,500 kg, 2,389 mol) a fornire (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfinammide (**222b**) (329 g, resa del 43%, de = 93,58%) come un solido cristallino bianco.

Lotto 3:

La procedura di cui sopra è stata ripetuta utilizzando (R)-(-)-N-benziliden-2-metilpropan-2-solfinammide (**222a**) (409 g, 1953 mmol) a fornire (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfinammide (**222b**) (264 g, resa del 42 %, de = 94,33%) come un solido cristallino bianco.

Seconda cristallizzazione: I tre lotti di cui sopra sono stati combinati in un evaporatore rotante a bocca larga da 22 litri dotato di un agitatore meccanico contenente una miscela di diastereoisomeri di (**222b**) e (**222c**) (lotto 1, 351 g, resa del 48,3%, de = 94,63%), (lotto 2, 329 g, resa del 43%, de = 93,58%) e (lotto 3, 264 g, resa del 42%, = 94,33%) è stato addizionato IPA (4000 mL) e riscaldato a riflusso con agitazione (50 minuti per solubilizzare completamente). La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente per una notte con agitazione delicata (13 °C). Il solido si è cristallizzato dopo circa 1 ora di raffreddamento e l'agitazione è stata continuata per una notte. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con IPA (1 x 100 mL e 2 x 200 mL), essiccato in alto vuoto per 24 ore a fornire (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide

(**222b**) (872 g, resa del 92%, de = 99,2852%) come un solido cristallino bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,4, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137,36; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151,32, 148,19, 143,13, 139,74, 139,70, 128,22, 127,63, 126,93, 115,04, 114,98, 114,91, 114,82, 114,60, 14,35, 61,88, 55,42, 22,77; Rotazione ottica: $[\alpha]_D$ = (-) 70,70 (MeOH, 1,065); Analisi calcolata per $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{OS}$: C, 63,72; H, 6,61; N, 8,74; Trovato: C, 63,74; H, 6,74; N, 8,74.

Dati per (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**222c**); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 8,4, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H, 1H D_2O scambiabile), 1,14 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,32; MS (ES+) 321,3 (M+1), 343,3 (M+Na), 663,5 (2M+Na); MS (ES-) 319,3 (M-1). Rotazione ottica: $[\alpha]_D$ = (-) 73,21 (MeOH, 2,505).

Fase 3: Preparazione di (+)-5-(ammino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222d**)

A un impasto agitato meccanicamente di (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfinaammide (**222b**) (99,13 g, 309 mmol) in MTBE (600 mL) è stato addizionato HCl 4 M (diossano) (162 mL, 650 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 11 ore. Il solido inizia a formarsi non appena viene avviata l'addizione di HCl. L'analisi TLC mostra materiale di partenza non reagito, è stato addizionato HCl (diossano) 4 M aggiuntivo (162 mL, 650 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 16 ore. Il metanolo in eccesso è stato fatto evaporare, la miscela basificata con NaOH 3 N (455 mL) e il composto è stato estratto con etilacetato (2×750 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il solido è stato triturato con esani,

agitato per 1 ora e il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione a dare (+)-5-(ammino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222d**) (38,0 g, resa del 57%) come un solido giallo pallido; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 6,6, 1,2$ Hz, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,54 (ddd, $J = 8,3, 4,4, 2,2$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H, D_2O scambiabile), 4,96 (s, 1H), 2,71 (s, 2H, D_2O scambiabile); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -138,12; MS (ES+) 217,2 (M+1); 215,1 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 1,47$ (0,545, MeOH).

Fase 4: Preparazione di (-)-N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (222e) e (-)-5-

10 ((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (222f)

A una soluzione agitata di (+)-5-(ammino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222d**) (5,312 g, 24,56 mmol) in MeOH (80 mL) è stata addizionata ciclopropancarbossaldeide (1,944 mL, 25,8 mmol) a 0 °C per un periodo di 10 minuti e agitata per 30 minuti. A questo boroidruro di sodio (1,859 g, 49,1 mmol) è stato addizionato in più porzioni e agitato per 1 ora a 0 °C. Il solvente in eccesso è stato fatto evaporare e il residuo è stato trattato con acqua (100 mL) ed estratto con etilacetato (2 × 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-100% di etilacetato in esani) a fornire

1. (-)-N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222e**) (0,663 g, resa dell'8%) come un olio giallo come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,96 - 6,75 (m, 2H), 6,55 (ddd, $J = 8,3, 4,6, 2,0$ Hz, 1H), 5,26 (td, $J = 6,0, 2,3$ Hz, 1H, D_2O scambiabile), 4,71 (s, 1H), 2,93 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,27 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, 1H, D_2O scambiabile), 1,09 - 0,84 (m, 2H), 0,39 (m, 4H), 0,25 - 0,15 (m, 2H), 0,09 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,56; MS (ES+) 325,4 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 6,67$ [0,27,

metanolo]

2. (-)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (4,84 g, resa del 73%) come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,55 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,2$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H, D_2O scambiabile), 4,67 (s, 1H), 2,25 (td, $J = 9,6, 5,3$ Hz, 3H; 1H D_2O scambiabile), 1,04 - 0,80 (m, 1H), 0,50 - 0,28 (m, 2H), 0,11 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,92; MS (ES-) 269,3 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 12,24$ [1,275, CHCl_3]; Purezza chirale verificata eseguendo HPLC chirale utilizzando la colonna AD-H chirale, 1 mL/min, solvente: 95% esano, 5% isopropanolo, UV = 260 nM, 25 °C (> 99,99 ee).

Fase 5: Preparazione di 5-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (222h)

A una sospensione di 5-ammino-2-fluorobenzonitrile (**222g**) (25 g, 184 mmol) in HCl 12 N (55,1 mL, 661 mmol) è stata addizionata una soluzione di nitrito di sodio (15,21 g, 220 mmol) in acqua (75 mL) a 0 °C. Dopo agitazione per 1 ora, alla miscela è stato addizionato cloruro di stagno(II) diidrato (83 g, 367 mmol) pre-dissolto in HCl 12 N (55,1 mL, 661 mmol) a una velocità tale che la temperatura non poteva superare i 5 °C. Dopo aver agitato per 2 ore, una soluzione di 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-dione (**10b**) (37,9 g, 184 mmol) in etanolo (305 mL) è stata addizionata e riscaldato a 60 °C per 21 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto per rimuovere l'etanolo. L'acquoso è stato basificato con NaHCO_3 saturo ed estratto con etilacetato (3 $\times$ 500 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 750 g, eluendo con etilacetato in esani, dallo 0-100%] a fornire 5-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**222h**) (11,5 g, 35,8 mmol, resa del 19,49%) come un solido

bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (dd, $J = 5,7, 2,7$ Hz, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,59 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 665,3 (2M+Na).

Fase 6: Preparazione di acido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (222i)

A una soluzione agitata di 5-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrile (**222h**) (11,1 g, 34,6 mmol) in acetone (200 mL) è stata addizionata una soluzione di permanganato di potassio (38,2 g, 242 mmol) in acqua (100 mL) goccia a goccia per un periodo di 30 minuti. Questa miscela è stata riscaldata a 60 °C per 2 ore, raffreddata a temperatura ambiente e spenta con 2-propanolo (200 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e filtrata attraverso Celite lavata con una miscela di acetone/acqua (2 x 50 mL), metanolo (2 x 75 mL). Il solvente organico è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata basificata con NaOH 1 N, lavata con etere (2 x 150 mL). Lo strato acquoso è stato versato su ghiaccio tritato, acidificato con molta attenzione con HCl acquoso 1 N sotto costante agitazione. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con esani (2 x 50 mL), essiccato su P_2O_5 a fornire acido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**222i**) (8,384 g, resa dell'81%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,03 (s, 1H, D_2O scambiabile), 8,36 (dd, $J = 5,7, 2,7$ Hz, 1H), 8,07 (ddd, $J = 9,0, 4,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,77, -106,91; MS (ES $^-$): MS (ES $^+$) 300,2 (M+1); MS (ES $^+$) 298,2 (M-1), 597,3 (2M-1).

Fase 7: Preparazione di (-)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (222j)

Il composto **222j** è stato preparato da acido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-

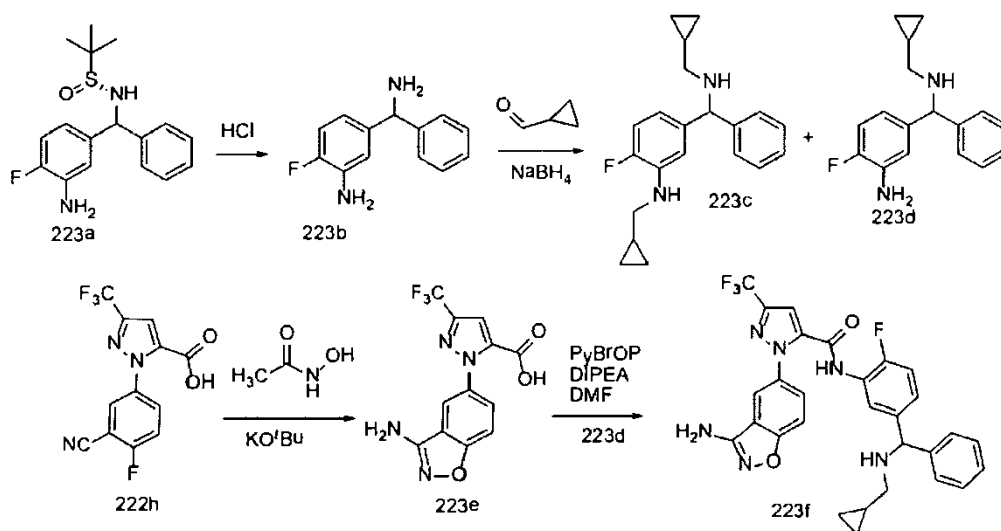
1H-pirazolo-5-carbossilico (**222i**) (1,461 g, 4,88 mmol) e (-)-5-
((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (1,1 g, 4,07 mmol) utilizzando la
procedura riportata nello schema 208 fase 3 ha dato (-)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-
((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
5 carbossammide (**222j**) (2,239 g, resa del 100%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz,
DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,28 (dd, *J* = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 8,00 (ddd, *J* = 9,2,
4,7, 2,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 7,30 -
7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 1,02 - 0,84 (m,
1H), 0,47 - 0,28 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82 , -
10 107,26 , -123,06; MS (ES⁺): MS (ES-) 550,04 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 5,6 [0,25,
CH₃OH].

**Fase 8: Preparazione di (-)-1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-N-(5-
((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (222k)**

15 A una soluzione agitata di potassio *terz*-butossido (1,481 g, 13,20 mmol) e acido
acetoidrossamico (0,991 g, 13,20 mmol) in DMF (20 mL) agitata per 35 minuti a temperatura
ambiente è stato addizionato (-)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-
((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbossammide (**222j**) (2,206 g, 4 mmol) in DMF (20 mL). La miscela è stata agitata a
20 temperatura ambiente per 16 ore. La miscela è stata versata in un imbuto separatore contenente
100 mL di cloruro di ammonio acquoso e 100 mL di EtOAc. Lo strato acquoso è stato separato
ed estratto con EtOAc (100 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄
anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante
cromatografia su colonna flash (prima colonna: gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di
25 etilacetato in esani; seconda colonna: gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-50% di CMA80 in

cloroformio; terza colonna: gel di silice 40 g) a fornire (-)-1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**222k**) (0,221 g, resa del 10%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,51 (m, 4H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 6,59 (s, 2H, D $_2$ O scambiabile), 4,82 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,89 (td, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 0,45 - 0,27 (m, 2H), 0,03 (dt, J = 5,0, 2,7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ 60,59, -123,45; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 565,5 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-)$ 8,3 [0,265, CH $_3$ OH].

Schema 223



Preparazione di 1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**223f**)

Fase 1: Preparazione di 5-(ammino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223b**)

Il composto (R)-N-((3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfnammide (**223a**) è stato ottenuto dal liquido madre dalla cristallizzazione di una miscela di diastereoisomeri di (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfnammide (**222b**) e (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-

solfinammide (**222c**) nello schema 222. Il composto **223b** è stato preparato da (R)-N-((3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**223a**) (27,8 g, 87 mmol) utilizzando la procedura riportata nella fase 3 dello schema 222 a fornire 5-(ammino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223b**) (14 g, 75%) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (ddd, *J* = 7,6, 6,7, 1,2 Hz, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,54 (ddd, *J* = 8,3, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 2,13 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138,30; MS (ES) 215,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (223c) e 5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (223d).

I composti **223c** e **223d** sono stati preparati da 5-(ammino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223b**) (1,081 g, 5,00 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 4 dello schema 222 a fornire:

1. N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223c**) (0,194 g, 0,598 mmol, resa dell'11,96%) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 2H), 6,56 (ddd, *J* = 8,2, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 5,29 (td, *J* = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,94 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 3H), 1,10 - 0,97 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,40 (m, 4H), 0,21 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137,78; MS (ES+) 325,3 (M+1); (ES-) 323,2 (M-1).

2. 5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223d**) (0,795 g, 2,94 mmol, resa del 58,8%) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (tt, *J* = 6,6, 0,9 Hz, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 2H), 6,54 (ddd, *J* = 8,3, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 3H), 0,91 (m, 1H), 0,44 -

0,30 (m, 2H), 0,09 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137,95; MS (ES⁺) 271,2 (M+1).

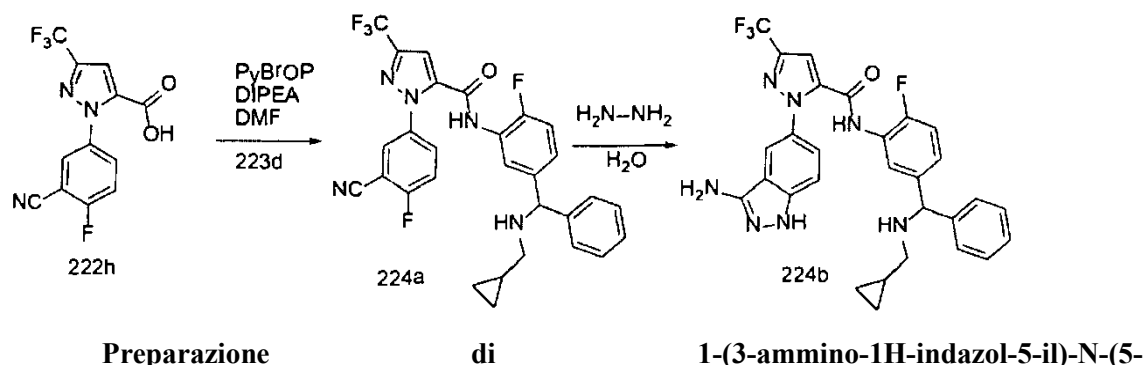
Fase 3: Preparazione di acido 1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (223e)

5 Il composto **223** e è stato preparato da acido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**222h**) (2 g, 6,68 mmol) utilizzando la procedura riportata nella fase 8 dello schema 222 a fornire acido 1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**223e**) (1,823 g, resa dell'87%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H),
10 6,57 (s, 2H, D₂O scambiabile); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,63; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 313,2 (M+1), MS (ES⁻) 311,1 (M-1), 623,3 (2M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (223f)

15 Il composto **223f** è stato preparato da acido 1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**223e**) (0,577 g, 1,849 mmol) e 5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223d**) (0,5 g, 1,849 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 a fornire 1-(3-amminobenzo[d]isossazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**223f**) (0,171 g, resa del 16%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,37 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,80 (m, 4H), 7,72 - 7,42 (m, 7H),
20 6,88 (s, 2H), 5,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,53 (d, J = 2,4 Hz), -123,40; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 565,4 (M+1).

25 Schema 224



5 **Fase 1: Preparazione di 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (224a)**

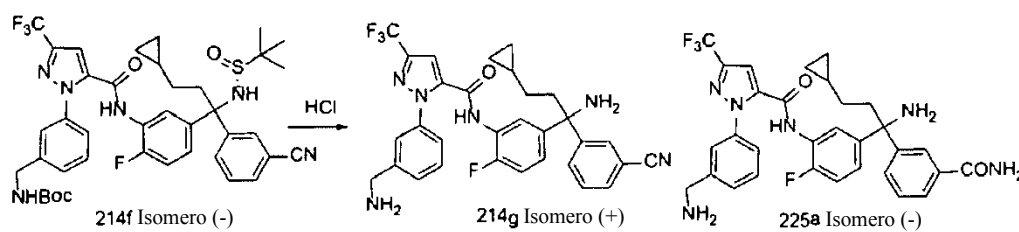
Il composto **224a** è stato preparato da acido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**222h**) (1,217 g, 4,07 mmol) e 5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223d**) (1,1 g, 4,07 mmol) come riportato nella fase 3 dello schema 208 a fornire 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**224a**) (1,38 g, 2,502 mmol, resa del 61,5%) come un solido bianco che è stato usato tale nella fase successiva; MS (ES+) 552,4 (M+1); MS (ES-) 550,3 (M-1).

15 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-ammino-1H-indazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (224b)**

A una soluzione agitata di 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**224a**) (0,7 g, 1,269 mmol) in n-butanolo (20 mL) è stato aggiunto idrazina idrato (1,539 mL, 31,7 mmol) e riscaldato a riflusso per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura

ambiente e fatta evaporare sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 24 g, eluendo con CMA80 in cloroformio, 0-100%] a dare 1-(3-ammino-1H-indazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**224b**) (0,197 g, resa del 27%)
5 come un solido giallo chiaro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,69 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,90 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 5H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,25 (m, 2H), 0,97 - 0,80 (m, 1H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,62, -123,79; MS (ES^+): MS (ES^+) 564,4 (M+1); MS (ES^-) 562,3 (M-1).

Schema 225



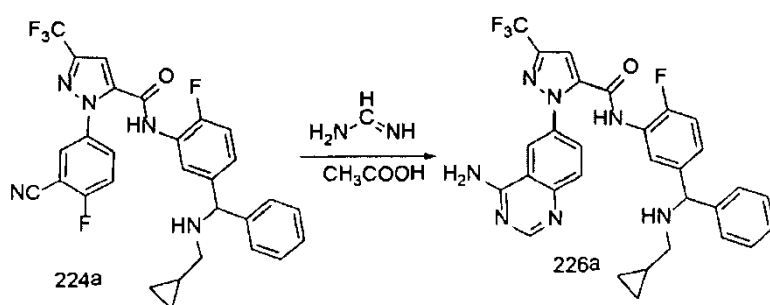
Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (225a**)**

A una soluzione agitata di terz-butile 3-(5-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**214f**) (7,268 g, 9,31 mmol) in etanolo (70 mL) è stato addizionato HCl concentrato (7,80 mL, 94 mmol) e riscaldato a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a ottenere un solido bianco (7,173 g). Il solido bianco è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 24 g eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 100%) a ottenere (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**214g**) contaminata con NH_4Cl . Questo è stato ripurificato mediante
20

cromatografia flash su colonna (gel di silice, 24 g eluendo con metanolo in cloroformio da 0 a 50%) a ottenere **214g** (4,567 g) base libera come un solido bianco.

La base libera di (**214g**) (4,45 g) è stata disciolta in metanolo (150 mL) ed è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 8,0 mL) seguito dalla concentrazione nel vuoto fino a essiccazione a fornire (**214g**) (4,622 g) un solido bianco come sale HCl contaminato con, (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**225a**) a causa dell'uso di HCl diluito; il solido è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 120 g eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 100%) a fornire (**214g**) (3,8 g) base libera seguito da (**225a**) (150 mg, 0,252 mmol, resa del 3,64%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,05 - 7,84 (m, 2H), 7,66 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,02 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,04 - -0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,72, -124,42; MS (ES+) 595,5 (M+1), 617,5 (M+Na), (ES-) 593,4 (M-1); Analisi calcolata per C₃₁H₃₀F₄N₆O₂·H₂O: C, 61,23; H, 5,22; N, 13,82; Trovato: C, 61,29; H, 5,40; N, 13,82; Rotazione ottica: [α]_D = (-) 0,54 [1,15, metanolo].

Schema 226



Preparazione

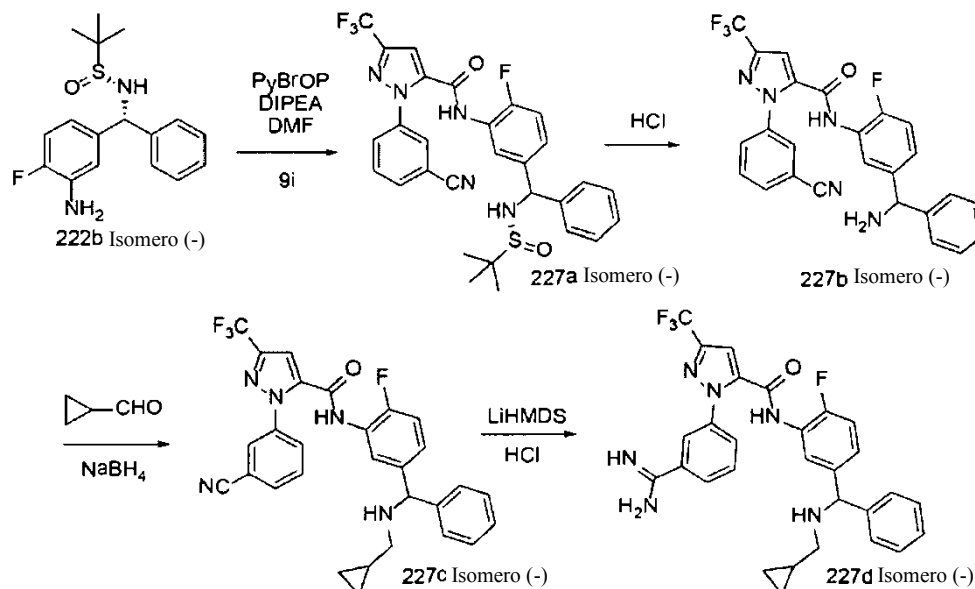
di

1-(4-amminochinazolin-6-il)-N-(5-

((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**224b**)

A una soluzione agitata di 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-
((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbrossammide (**224a**) (0,7 g, 1,269 mmol) in N, N-dimetilacetammide (20 mL) è stato
addizionato formimidammide acetato (1,321 g, 12,69 mmol) e riscaldato a riflusso per una
5 notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con acqua (50
mL) ed estratta con etilacetato (2 × 50 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su
MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato
mediante cromatografia su colonna flash [prima colonna: gel di silice 24 g, eluendo con CMA80
in cloroformio, 0-100%; seconda colonna: gel di silice 24 g, eluendo con etilacetato/metanolo
10 (9:1) in esani dallo 0-100%] a fornire 1-(4-amminochinazolin-6-il)-N-(5-
((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
carbrossammide (**224b**) (0,113 g, resa del 15%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,97 (s, 2H, D₂O
scambiabile), 7,83 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 7,5, 2,2 Hz,
15 1H), 7,38 (dt, *J* = 6,5, 1,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,43
(s, 1H), 2,25 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,45 - 0,25 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz,
DMSO-*d*₆) δ -60,76, -123,39; MS (ES+) 576,4 (M+1); MS (ES-) 574,4 (M-1).

Schema 227



Preparazione di (-)-1-(3-carbamimidofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (227d)

5 **Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (227a)**

A una soluzione di (-)-N-((R)-3-ammino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-solfonammide (**222b**) (0,872 kg, 2,72 mol) in DMF (10 mL) è stato addizionato acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (0,765 kg, 2,72 mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (2,37 L, 13,61 mol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 1,4 kg, 2,99 mol) e agitato a temperatura ambiente per 24 ore .
Ulteriore (**9i**) (153 g, 0,54 mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (470 mL) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 280 g), DMF (500 mL) è stato addizionato e
agitato a temperatura ambiente per 24 ore. Ulteriore (**9i**) (77 g, 0,274 mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (470 mL) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato

(PyBrOP, 140 g), DMF (500 mL) e agitato a temperatura ambiente per 24 ore. Dopo 72 ore di agitazione a temperatura ambiente la reazione è stata diluita con etilacetato (8 L), lavata con acqua (14 L), soluzione salina, essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

- 5 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227a**) (3108,6 g) come un solido bianco sporco, che era sufficientemente puro per essere portato alla fase successiva. Un campione analitico è stato preparato disciogliendo (1,6 gm) di grezzo in isopropanolo (24 mL) mediante riscaldamento. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente per una notte con agitazione e il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione lavato con isopropanolo ed
- 10 essiccato sotto vuoto per una notte a fornire 0,6 gm di composto **227a** come un solido bianco;
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,18 (m, 7H), 6,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156,11, 152,88, 142,57, 140,13, 140,09, 139,81, 138,41, 132,99, 130,48, 130,35,
- 15 129,27, 127,66, 127,18, 126,71, 126,61, 125,31, 123,85, 123,68, 117,76, 115,93, 115,66, 111,83, 108,09, 61,71, 55,55, 22,75; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,99, -122,46; MS (ES+) 584,1 (M+1); (ES-) 582,2 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-)$ 49,20 (1,065, metanolo); Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 59,68; H, 4,32; N, 12,00; Trovato: C, 59,37; H, 4,61; N, 11,96.

Fase 2: Preparazione di (-)-N-(5-(ammino(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide cloridrato (227b**)**

- 20 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227a**) (550 g, 942 mmol) in MeOH (6 L) è stato addizionato goccia a goccia a temperatura ambiente cloruro di idrogeno (0,415 L, 1659 mmol, 4 N in 1,4-diossano) per un
- 25 periodo di 30 minuti e agitato per 30 minuti. Ulteriore cloruro di idrogeno (70 mL, 4 N in 1,4-

diossano) e (65 mL, 4 N in 1,4-diossano) è stato addizionato in un intervallo di 30 minuti sotto agitazione a temperatura ambiente. La miscela di reazione dopo il completamento (1 ora) è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato triturato con esani (2 L) e il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione, lavato con esani ed essiccato sotto vuoto per
5 ottenere (-)-N-(5-(ammino(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide cloridrato (**227b**) (489,3 g). Un campione analitico è stato preparato mediante ricristallizzazione da isopropanolo a fornire (**227b**) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 9,02 (s, 3H), 8,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,0
10 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 7H), 5,70 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,99, -120,98; MS (ES+) 480,2 (M+1); (ES-) 478,2 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 3,60 [1,11, CH₃OH], analisi calcolata per C₂₅H₁₇F₄N₅O.HCl.1,25H₂O: C, 55,77; H, 3,84; Cl, 6,58; N, 13,01; Trovato: C, 55,87; H, 3,98; Cl, 6,46; N, 12,91.

**Fase 3: Preparazione di (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-
15 ((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (227c)**

A una soluzione agitata di (-)-N-(5-(ammino(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227b**) [(50,52 g, 105 mmol), che è stata convertita in base libera utilizzando NaHCO₃ acquoso, estrazione con etilacetato ed
20 essiccazione sotto vuoto prima dell'uso nella reazione)] in metanolo (530 mL) è stata addizionata ciclopropancarbaldeide (9,84 mL, 132 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è stata spenta con boroidruro di sodio (8,14 g, 211 mmol) accuratamente con raffreddamento con ghiaccio/acqua (la temperatura interna era compresa tra 6 °C e 10 °C durante l'addizione) seguita da agitazione a temperatura ambiente per 60 minuti. Il
25 metanolo è stato fatto evaporare sotto vuoto e il residuo è stato trattato con acqua (1 L) ed

estratto con etilacetato (2 x 1 L, 0,5 L). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 2 kg, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-60%) a dare (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227c**) (39,85 g, resa del 71%) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,97 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,12 (m, 7H), 4,83 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,26 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,45 - 0,28 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,86, -123,17; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 534,2 (M+1); 532,2 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 7,83 [0,23, MeOH].

Fase 4: Preparazione di (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (227d)

A una soluzione di (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227c**) (1,0 g, 1,874 mmol) in THF (15 mL) è stato addizionato LiHMDS (1 M in THF, 4,00 mL, 4,00 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 24 ore. Ulteriore LiHMDS (1 M in THF, 4,00 mL, 4,00 mmol) è stato addizionato e la reazione è stata riscaldata a riflusso per 5,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato acidificato con KHSO₄ 1N (15 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con CMA80 in CHCl₃ dallo 0 al 100%) fino a (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227d**) (0,205 g, resa del 20%) base libera come

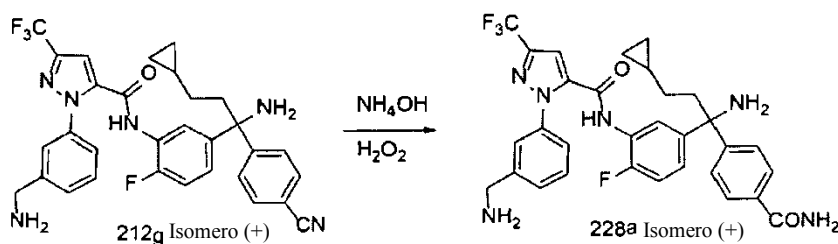
un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 (dt, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 15,0$, 7,7 Hz, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 2,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); MS (ES⁺): 551,4 (M+1); 549,4 (M-1).

5 **Preparazione di sale HCl di (-)-1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (227d)**

A una soluzione agitata di base libera di **227d** (0,152 g, 0,276 mmol) in etanolo (5 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,115 mL, 1,380 mmol) e agitato in ambiente per 10 minuti. La soluzione è stata fatta evaporare fino a essiccazione a ottenere (-)-1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227d**) (0,165 g, 0,248 mmol, resa del 90%) sale cloridrato come un solido giallo.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (s, 1H, D_2O scambiabile), 10,20 (s, 2H, D_2O scambiabile), 9,53 (s, 2H, D_2O scambiabile), 9,29 (s, 2H, D_2O scambiabile), 8,03 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,97 (dt, $J = 8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 9,2$, 7,3, 2,1 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 4H), 7,50 - 7,32 (m, 4H), 5,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,18 - 1,13 (m, 1H), 0,65 - 0,45 (m, 2H), 0,30 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,87, -120,21; MS (ES⁺) 551,4 (M+1); MS (ES⁻) 549,34 (M-1), 585,36 (M+Cl); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 1,57$ [0,51, CH_3OH]; Analisi calcolata per $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: C, 52,46; H, 4,93; N, 12,66; Trovato: C, 52,62; H, 4,89; N, 12,27.

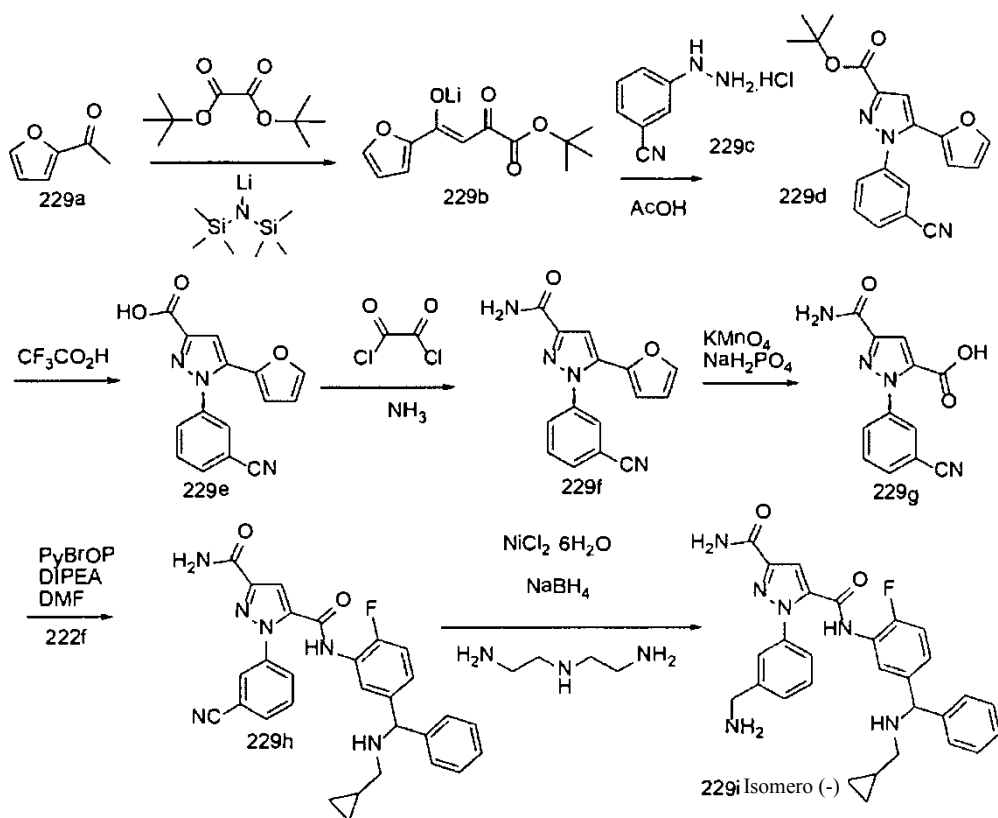
Schema 228



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (228a)

A una soluzione agitata di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (212g) (80 mg, 0,123 mmol) in etanolo (10 mL) è stato addizionato idrossido di ammonio (10 mL, 257 mmol) perossido di idrogeno (1 mL, 32,6 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. È stato addizionato ulteriore perossido di idrogeno (1 mL, 32,6 mmol) alla miscela di reazione e l'agitazione è stata continuata per 24 ore. La reazione è stata concentrata nel vuoto; l'acqua residua è stata rimossa mediante distillazione azeotropica con etanolo (50 mL). Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio) a dare (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (228a) (32 mg, 0,054 mmol, resa del 43,7%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 4H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 7,16 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,32 - 2,11 (m, 4H), 1,13 - 0,90 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,42 - 0,25 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,72 , -124,35 (q, J = 9,8, 7,8 Hz); MS (ES+) 595,5(M+1), 617,5 (M+Na); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 8,57 [0,21, CH₃OH].

Schema 229



Preparazione di ((ciclopropilmetilammino)(fenil)-metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (229i)

5 Fase 1: Preparazione di litio (Z)-4-terz-butossi-1-(furan-2-il)-3,4-diossobut-1-en-1-olato (229b)

A LiHMDS (134 mL, 134 mmol, 1 M soluzione in THF) in dietilere (410 mL) raffreddato a -78 °C è stato addizionato 1-(furan-2-il)etanone (**229a**) (14 g, 127 mmol) in una porzione e mescolato per 5 minuti. A questo è stata addizionata una soluzione di di-terz-butilossalato (25,7 g, 127 mmol) in dietilere (100 mL). La miscela di reazione è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente per una notte. La miscela è stata filtrata e il solido giallo risultante è stato lavato con etere (100 mL), essiccato nel vuoto a dare litio (Z)-4-terz-butossi-1-(furan-2-il)-3,4-diossobut-1-en-1-olato (**229b**) (23,6 g, 97 mmol, resa del 76%) che è stato

utilizzato come tale nella fase successiva; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,75 (dd, $J = 1,7$, 0,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 3,4$, 0,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 3,4$, 1,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 1,46 (s, 9H); MS (ES-) 237,059 (M-1).

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilato (229d)

Al litio (Z)-4-*terz*-butoossi-1-(furan-2-il)-3,4-diossobut-1-en-1-olato (**229b**) (21,59 g, 88 mmol) e 3-idrazinilbenzonitrile cloridrato (**229c**) (15 g, 88 mmol) è stato addizionato AcOH (400 mL) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela è stata concentrata nel vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 300 g, eluendo con il 25% di etilacetato in esano) a fornire *terz*-butile 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**229d**) (24,658 g, 73,5 mmol, resa dell'83%) come un olio giallo, che si è solidificato a riposo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,88 - 7,72 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,56 (dd, $J = 3,5$, 1,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 3,4$, 0,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H); MS (ES+) 358,3 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di acido 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilico (229e)

A una soluzione di *terz*-butile 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**229d**) (23 g, 68,6 mmol) in diclorometano (250 mL) è stato addizionato acido trifluoroacetico (211 mL, 2743 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 5 ore. La reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a fornire acido 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilico (**229e**) (19,0 g, 68,0 mmol, resa del 99%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,87 - 7,71 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,58 (dd, $J = 3,5$, 1,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 3,5$, 0,8 Hz, 1H); MS (ES+) 280,3 (M+1); 302,2 (M+Na).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossammide (229f)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilico (**229e**) (13 g, 46,6 mmol) in diclorometano (75 mL) è stato addizionato ossalilcloruro (soluzione 2 M in diclorometano, 46,6 mL, 93 mmol) seguito da DMF (10 gocce). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato disciolto in diclorometano (250 mL), ammoniacca aggiunta in diossano (soluzione 0,5 M, 233 mL, 116 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo è stato versato in acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (3 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (100 mL), essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto a dare 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossammide (**229f**) (10,2 g, 36,7 mmol, resa del 79%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (ddd, *J* = 2,2, 1,6, 0,6 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 4H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,58 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 3,5, 0,8 Hz, 1H); MS (ES+) 279,3 (M+1); 301,3 (M+Na); (ES-) 277,4 (M-1).

Fase 5: Preparazione di acido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (229g)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossammide (**229f**) (7,5 g, 27,0 mmol) in acqua (150 mL) e t-BuOH (150 mL) è stato addizionato sodio diidrogeno fosfato (acquoso al 5%, 105 mL, 53,6 mmol). La soluzione risultante è stata riscaldata a 60 °C ed è stato addizionato permanganato di potassio (20,31 g, 129 mmol) in piccole porzioni per un periodo di 30 minuti. La sospensione è stata agitata per 30 minuti, raffreddata a 0 °C e spenta con bisolfito di sodio acquoso saturo (428 mL, 2142 mmol). La miscela risultante è stata filtrata, lavata con acqua (300 mL) e il filtrato è stato acidificato con HCl concentrato. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione a fornire all'essiccazione acido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**229g**) (2,48 g, 9,68 mmol, resa del 45,2%) come un

solido bianco. Lo strato acquoso è stato concentrato nel vuoto a circa 50 mL ed estratto con etilacetato (5 × 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto a dare acido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**229g**) (2,9 g, 11,32 mmol, resa del 52,8%) come un secondo raccolto che era sufficientemente puro per essere
5 utilizzato nella fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,01 - 7,86 (m, 3H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H); MS (ES-) 255,1 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (229h**)**

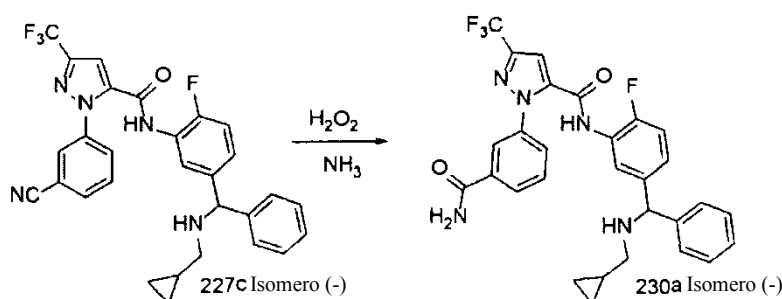
10 Il composto **229h** è stato preparato da acido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**229g**) (0,606 g, 2,364 mmol) e (-)-5-((ciclopropilmetilammino)-(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (0,581 g, 2,149 mmol) come descritto nella fase 3 dello schema 208 a dare 1-(3-cianofenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (**229h**) (0,706 g, resa del 65%) come uno sciroppo giallo che è stato utilizzato
15 come tale nella fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,44 - 7,13 (m, 7H), 4,84 (s, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 1,02 - 0,85 (m, 1H), 0,51 - 0,28 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,18; MS (ES+): 509,4.

Fase 7: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilammino)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (229i**)**

Il composto **229i** è stato preparato da 1-(3-cianofenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (**229h**) (0,681 g, 1,339 mmol) secondo la procedura riportata per la preparazione del composto **15g**
25 nella fase 6 dello schema 15 a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N5-(5-((ciclopropil-

metilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (**229i**) (89 mg, resa del 13%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,42 (s, 1H, D_2O scambiabile), 7,79 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 5H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,18 (td, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,27 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,47 - 0,27 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -123,40; MS (ES+) 513,4 (M+1); MS (ES-) 511,5 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 4,17$ [0,24, CH_3OH]; Analisi calcolata per: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 64,55; H, 5,98; F, 3,52; N, 15,57; Trovato: C, 64,34; H, 5,95; F, 4,40; N, 15,62.

Schema 230



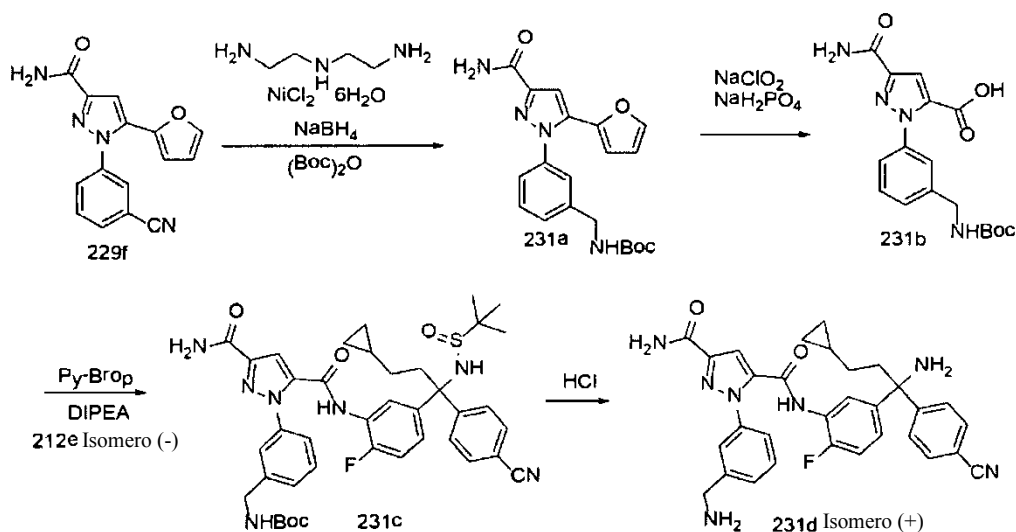
Preparazione di (-)-1-(3-carbamoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (230a)

A una soluzione agitata di (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227c**) (1,067 g, 2,0 mmol) in etanolo (50 mL) è stato addizionato idrossido di ammonio (19 mL, 257 mmol) perossido di idrogeno (0,700 mL, 7,92 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 22 ore. La reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio) a dare (-)-1-(3-carbamoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**230a**) (108 mg, 0,196 mmol, resa del 9,79%) come un solido bianco; ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,70-7,52 (m, 5H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,13 (m, 5H), 4,83 (s, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H), 0,97 - 0,78 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,07-0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,63 , -123,40; MS (ES⁺): 552,4 (M + H); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-)$ 6,51 (0,215, metanolo); Analisi calcolata per

5 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$: C, 63,15; H, 4,57; N, 12,70. Trovato: C, 62,97; H, 4,57; N, 12,72.

Schema 231



Preparazione di (+)-N⁵-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (231d)

Fase 1 Preparazione di *terz*-butile 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (231a)

10 il)benzilcarbammato (231a)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossammide (229f) in metanolo (100 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato aggiunto cloruro di nichel (II) esaidrato (0,322 g, 1,353 mmol) e anidride Boc (3,14 mL, 13,53 mmol) seguita dall'addizione in porzioni di boroidruo di sodio (2,56 g, 67,6 mmol) per un periodo di 15 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore e spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (4,38 mL, 40,6 mmol) seguita da agitazione per ulteriori 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con acqua

(50 mL) ed estratto con etilacetato (2×100 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 25 g, eluendo con metanolo in cloroformio dallo 0 al 25%) a fornire *terz-butile* 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**231a**) (1,8 g, 4,71 mmol, resa del 69,6%) come un solido incolore. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J* = 9,0, 6,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H). Fase 2

Preparazione di acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-carbamoil-1H-pirazolo-5-carbossilico (**231b**)

A una soluzione a fornire *terz-butile* 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**231a**) (0,65 g, 1,70 mmol), sodio diidrogeno fosfato (1,02 g, 8,50 mmol) in acetonitrile (10 mL) e acqua (2 mL) è stata addizionata una soluzione di clorito di sodio (1,537 g, 17,00 mmol) in acqua (10,00 mL) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato trattato con NaHCO₃ saturo, estratto con cloroformio (2×50 mL). Le sostanze organiche combinate sono state essiccate, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash {gel di silice 24 g, eluendo con CMA80 in cloroformio, 0-100%) a ottenere acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-carbamoil-1H-pirazolo-5-carbossilico (**231b**) (225 mg, 0,624 mmol, resa del 36,7%) come un solido bianco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,49 (td, *J* = 18,8, 17,7, 8,7 Hz, 3H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+) 383,3 (M+Na), (ES-) 359,3 (M-1).

Fase 3 Preparazione di *terz-butile* 3-(3-carbamoil-5-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-

pirazolo-1-il)benzilcarbammato (231c)

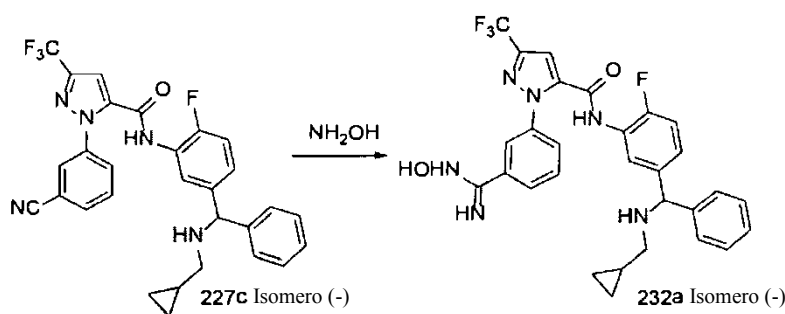
A una soluzione di acido 1-(3-(((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-carbamoil-1H-pirazolo-5-carbossilico (**231b**) (210 mg, 0,582 mmol) in N,N-dimetilformammide (4,10 mL, 52,9 mmol) è stato addizionato (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfinaammide (**212e**) (219 mg, 0,529 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (0,461 mL, 2,65 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop) (296 mg, 0,635 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (40 mL) ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con lo 0-100% etilacetato in esani) a fornire *terz*-butile 3-(3-carbamoil-5-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**231c**) (78 mg, 0,103 mmol, resa del 19,49%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 7,48 - 7,27 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,71 - 2,39 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,35 - 1,13 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,98 - 0,77 (m, 1H), 0,72 - 0,51 (m, 1H), 0,42 - 0,25 (m, 2H), -0,03 - -0,19 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -122,74; MS (ES+) 778,6 (M+Na)

Fase 4 Preparazione di (+)-N⁵-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (231d)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(3-carbamoil-5-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**231c**) (70 mg, 0,093 mmol) in etanolo (5 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,077 mL, 0,924 mmol), agitato per 1 ora e concentrato sotto vuoto fino a

essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice) a dare **231d** (50 mg, 0,091 mmol, resa del 98%) base libera come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (s, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 6,3, 4,1 Hz, 3H), 7,27 (ddt, J = 15,5, 4,7, 2,4 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,06 - 0,89 (m, 2H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -123,86; MS (ES-) 550,4, 551,5 (M-1). A una soluzione di base libera era in etanolo (5 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,077 mL, 0,924 mmol), agitato per 5 minuti e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua (1 mL) ed essiccato sotto vuoto a fornire (+)-N⁵-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-1H-pirazolo-3,5-dicarbossammide (**231d**) (0,046 g, 0,074 mmol, resa dell'80%) cloridrato come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 9,48 (s, 3H), 8,48 (s, 3H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 8H), 7,43 - 7,26 (m, 2H), 4,09 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 1,26 - 0,95 (m, 2H), 0,77 - 0,60 (m, 1H), 0,47 - 0,27 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120,20; MS (ES+) 552,5 (M+1); (ES-) 550,3 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)18,67$ [0,225, MeOH].

Schema 232



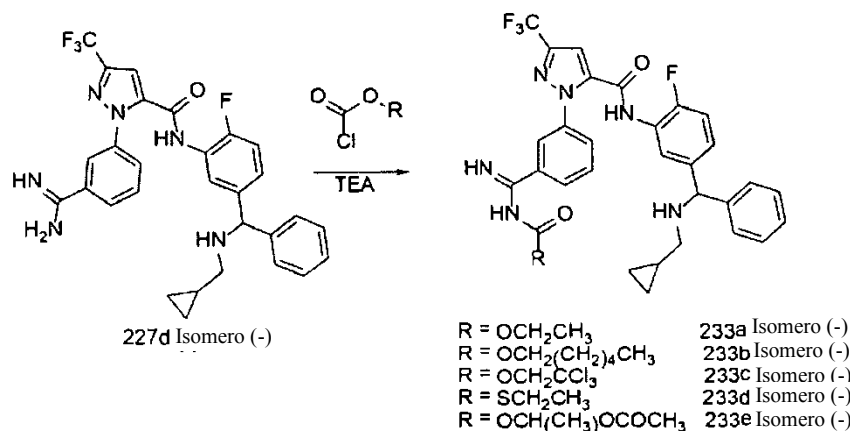
Preparazione di (-)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(N-idrossicarbammimmidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (232a**)**

A una soluzione agitata di (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**227c**) (1 g, 1,874 mmol) in etanolo (15 mL) è stata addizionata idrossilammina (1,10 mL, 18,65 mmol) e riscaldata a riflusso per 1 ora. La reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare il composto **232a** (873 mg, 1,1541 mmol, resa dell'82%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,80 (td, *J* = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,13 (m, 7H), 5,93 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 0,98-0,80 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), 0,10 - -0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,61 , -123,51; MS (ES+) 567,4 (M+1), 565,3 (M-1).

A una soluzione di base libera di **232a** (400 mg, 0,71 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl acquoso 4 N (acquoso 0,71 mL) ed è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione a dare (-)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(N-idrossicarbamimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**232a**) (427 mg, resa dell'89,53%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 10,14 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,80 - 7,66 (m, 5H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 2H), 1,23 - 1,09 (m, 1H), 0,62 - 0,47 (m, 2H), 0,37 - 0,23 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,70 , -120,13; MS (ES-) 565,4 (M-1), 601,3 (M+Cl); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 0,38 (0,52, metanolo); Analisi calcolata per C₂₉H₂₆F₄N₆O₂·2HCl·2H₂O: C: 51,56; H: 4,77; N: 12,44; Trovato C: 51,21; H: 4,82; N: 12,00.

Schema 233



Preparazione di (-)-etile (3-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immينو)metilcarbammato (233a)

5 A una soluzione di (-)-1-(3-carbammimmidoifenil)-N-(5-
 ((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
 carbossammide (**227d**) (200 mg, 0,363 mmol) in acetonitrile (10 mL) è stata addizionata
 trietilammina (0,160 mL, 1,148 mmol), etilcarbonocloridato (0,036 mL, 0,363 mmol) ed è stata
 agitata a temperatura ambiente per 14 ore. La reazione è stata diluita con etilacetato (120 mL)
 10 lavata con acqua (60 mL). Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con etilacetato (60
 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (60 mL), essiccati su
 MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante
 cromatografia flash su colonna [gel di silice, 12 g eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a
 ottenere il composto **233a** (130 mg, 0,209 mmol, 57,5%) base libera come un solido bianco
 15 sporco. Il solido (55 mg, 0,088 mmol) è stato disciolto in metanolo (8 mL) è stato addizionato
 HCl acquoso 4 N (0,088 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (-)-etile (3-(5-
 (5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-
 pirazol-1-il)fenil)(immينو)metilcarbammato (**233a**) (60 mg, 92,23%) come un solido bianco

sporco ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,29 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 10,67 - 10,36 (m, 2H), 10,18 (d, 2H), 8,05 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,3, 2,2$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 4H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 5,68 - 5,62 (m, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,76-2,63 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 - 1,02 (m, 1H), 0,66 - 0,45 (m, 2H), 0,30 (dt, $J = 6,1, 4,4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,86, -120,22; MS (ES $^+$): 623,5 (M + 1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 13$ [0,2, CH $_3$ OH]; Analisi calcolata per C $_{32}$ H $_{30}$ F $_4$ N $_6$ O $_3$ ·2HCl·2,25H $_2$ O: C, 52,22; H, 5,00; Cl, 9,63; N, 11,42; Trovato C: 52,29; H: 4,85 N: 11,66; Cl 9,27.

Preparazione di (-)-esile (3-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immينو)metilcarbammato (233b).

A una soluzione di (-)-1-(3-carbammimmidoifenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (227d) (150 mg, 0,27 mmol) in acetonitrile anidro (10 mL) è stata addizionata trietilammina (88 mg, 0,87 mmol) seguita da una soluzione di esilcloroformiato (45 mg, 0,27 mmol) in acetonitrile anidro (3,0 mL). La miscela di reazione è stata agitata per 11 ore a temperatura ambiente, diluita con EtOAc (40 mL) e lavata con acqua (20 mL). Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con EtOAc (20 mL) e gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO $_4$, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% (etilacetato/MeOH (9:1, v/v) in esani) a ottenere una base libera di **233b** come base libera. La base libera è stata disciolta con MeOH è stato addizionato HCl 3 N in MeOH (5,0 mL), è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto a fornire (-)-esile (3-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)-(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immينو)metilcarbammato (**233b**) (126 mg, resa del 59%) cloridrato come un solido bianco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

10,85 (s, 1H), 10,23 (d, $J = 23,1$ Hz, 2H), 8,05 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,98 - 7,69 (m, 7H), 7,53 - 7,27 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,46 - 1,22 (m, 6H), 0,93 - 0,79 (m, 3H), 0,62 - 0,47 (m, 2H), 0,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 0,00 (s, 2H); MS (ES+) 304,9 (M/2-2H₂O), 340,4 (M/2+1), 679,5 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 7,77$ [0,515, CH₃OH]; Analisi calcolata per C₃₆H₃₈F₄N₆O₃·2HCl·2,25H₂O: C, 54,89; H, 5,63; Cl, 9,00; N, 10,67; Trovato: C, 54,92; H, 5,51; Cl, 8,80; N, 10,60.

Preparazione di (-)-2,2,2-tricloroetile ((3-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)(fenil)metil)-2-fluoro-fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metil)carbammato (233c)

10 A una soluzione di (-)-1-(3-carbammimmidoifenil)-N-(5-(((ciclopropilmetilammino)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227d**) (150 mg, 0,27 mmol) in acetonitrile anidro (10 mL) è stata addizionata trietilammina (88 mg, 0,87 mmol) seguita dall'addizione di una soluzione di 2,2,2-tricloroetilcloroformiato (57,6 mg, 0,27 mmol) in acetonitrile anidro (3,0 mL). La miscela di reazione risultante è stata agitata per 11 ore a
15 temperatura ambiente. Work up, purificazione e conversione in sale cloridrato come riportato nella preparazione del composto **233b** hanno dato (-)-2,2,2-tricloroetile ((3-(5-(((ciclopropilmetil)ammino)-(fenil)metil)-2-fluoro-fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metil)carbammato (**233c**) (106 mg, resa del 54%) sale cloridrato come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ una goccia di D₂O) δ 8,22 - 7,96 (m, 2H), 7,87 (dq, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 6H), 7,40 (dt, $J = 13,3, 7,7$ Hz, 4H), 5,64 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 2,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,19 - 1,02 (m, 1H), 0,67 - 0,41 (m, 2H), 0,37 - 0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,63, -60,65, -120,48; MS (ES+) 727,4 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 12,63$ [0,285, CH₃OH]; Analisi calcolata per C₃₂H₂₇Cl₃F₄N₆O₃·1,1HCl·2H₂O: C, 46,44; H, 3,99; Cl, 20,56; N, 10,15; Trovato: C, 46,39; H, 4,0; Cl, 20,60; N, 10,16.

Preparazione di (-)-S-etil((3-(5-((5-(((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metil)carbammotioato (233d)

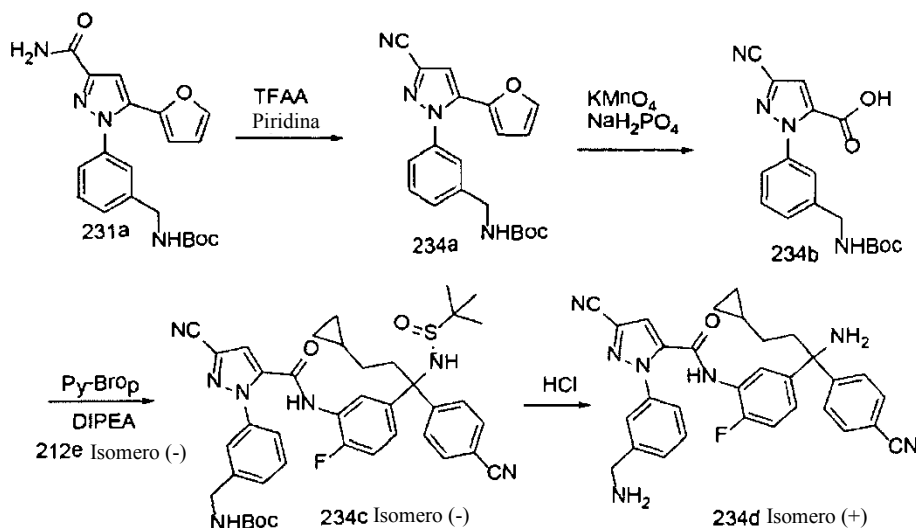
Il composto **233d** è stato preparato da (-)-1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-
5 ((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227d**) (220,0 mg, 0,40 mmol) ed etile clorotioformiato (49,8 mg, 0,40 mmol) secondo la procedura descritta nella preparazione del composto **233b** ha dato (-)-S-etil((3-(5-((5-(((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil) carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metil)carbammotioato (**233d**) (120 mg, resa del 47%) sale cloridrato
10 come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 10,29 (bs, 2H), 8,137,98 (m, 2H), 7,92 - 7,62 (m, 7H), 7,49 - 7,30 (m, 4H), 5,77 - 5,52 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,772,59 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 3H), 1,22 - 1,11 (m, 1H), 0,64 - 0,42 (m, 2H), 0,40 - 0,17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,66, -60,68, -120,13; MS (ES+) 639,4 (M+1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 5,44 [0,515, CH₃OH]; Analisi calcolata per
15 C₃₂H₃₀F₄N₆O₃S.2HCl.2H₂O: C, 51,41; H, 4,85; Cl, 9,48; N, 11,24; S, 4,29; Trovato: C, 51,33; H, 4,76; Cl, 9,21; N, 11,41; S, 4,15.

Preparazione di (-)-1-((3-(5-(5-((-)-ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbamoilossi)etilacetato (233e)

20 A (-)-1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**227d**) (245 mg, 0,445 mmol) è stato addizionato a NaOH (0,1 N, 5,3 mL) e la miscela risultante è stata agitata per 10 minuti a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo ottenuto è stato disciolto in HMPA (10 mL). Alla soluzione è stato addizionato 1-((4-
25 nitrofenossi)carbonilossi)etilacetato [preparato come riportato da Rahmathullah, Syed M. et al

in Journal of Medicinal Chemistry, 42(19), 3994-4000; 1999), 240 mg, 0,89 mmol] ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata spenta con acqua ed estratta con EtOAc (3 x 30 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione salina (20 mL), essiccati e concentrati nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante
5 cromatografia su colonna flash (gel di silice, eluendo con lo 0-100% di EtOAc in esano) a dare (-)-1-((3-(5-(5-((-)-(ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamoilossi)etilacetato (**233e**) (212 mg, 0,311 mmol, resa del 70,0%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,47 - 9,34 (m, 2H), 8,218,08 (m, 2H), 7,82 - 7,54 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,28
10 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,77 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,43 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 0,88 (m, 1H), 0,43 - 0,26 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,64, -123,32; MS (ES⁺) 681,5 (M+1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 5,37 [0,335, MeOH].

Schema 234



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossammide (234d)

Fase 1 Preparazione di terz-butile 3-(3-ciano-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-

il)benzilcarbammato (234a)

A una soluzione di fornire *terz*-butile 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**231a**) (200 mg, 0,523 mmol) in THF (4 mL) è stata addizionata goccia a goccia piridina (0,085 mL, 1,046 mmol), anidride 2,2,2-trifluoroacetica (0,089 mL, 0,628 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La reazione è stata spenta con acqua (1 mL) e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Al residuo è stato addizionato NaHCO₃ acquoso saturo (20 mL) ed è stato estratto con cloroformio (2 x 30 mL). Gli strati di cloroformio combinati sono stati lavati con soluzione salina (30 mL), essiccati su MgSO₄ filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esano dallo 0 al 100%) per fornire *terz*-butile 3-(3-ciano-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**234a**) (120 mg, 0,329 mmol, 63,0%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (dd, J= 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,57-7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ES⁺): 387,3 (M+Na).

Fase 2 Preparazione di acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossilico (234b)

Il composto **234b** è stato preparato da *terz*-butile 3-(3-ciano-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**234a**) (115 mg, 0,316 mmol) come descritto nella fase 5 dello schema 229 a fornire acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossilico (**234b**) (135 mg) come un solido giallo, che è stato usato come tale per la fase successiva; MS (ES⁻) 341,3 (M-1), 683,3 (2M-1).

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(3-ciano-5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (234c)

Il composto **234c** è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-

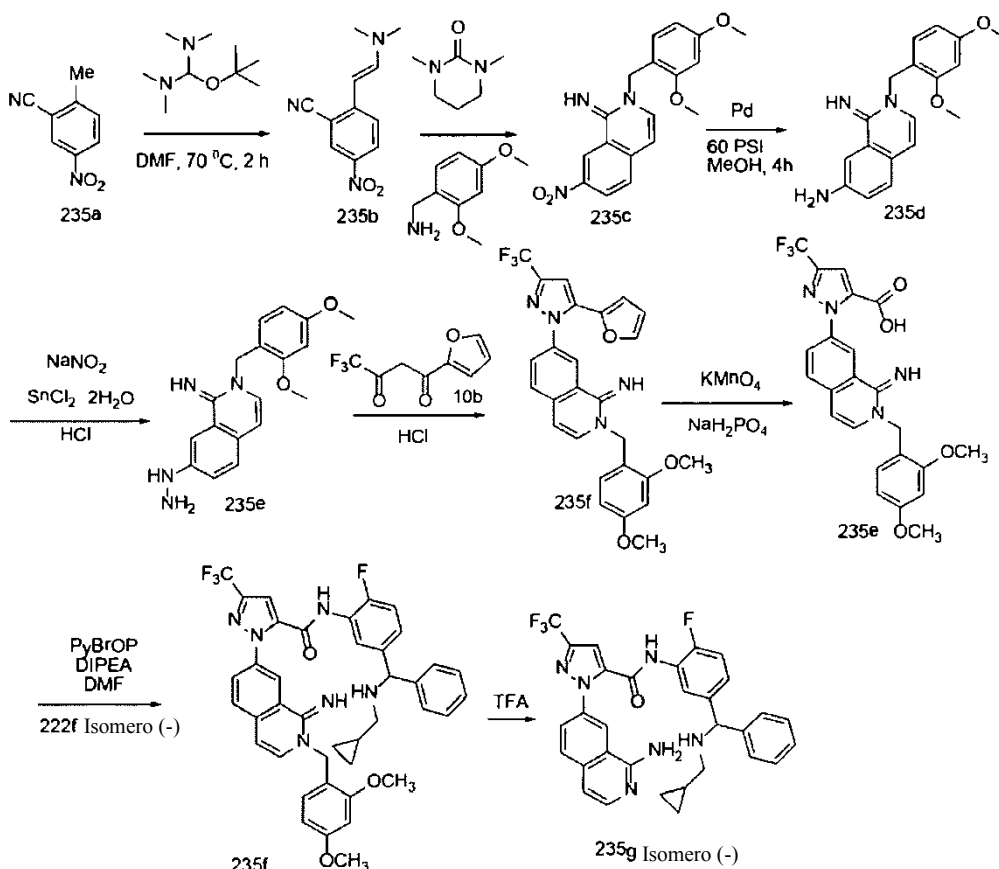
butossicarbonilammينو)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossilico (**234b**) (0,117 g, 0,341 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-solfinaamide (**212e**) (0,103 g, 0,249 mmol) come descritto nella fase 3 dello schema 208 a fornire *terz*-butile 3-(3-ciano-5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**234c**) (90 mg, 0,122 mmol, 49,0%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,81 - 7,32 (m, 11H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,08 - 0,76 (m, 2H), 0,63 (s, 1H), 0,39-0,30 (m, 2H), -0,02 - -0,21 (m, 2H); MS (ES⁺): 760,6 (M+Na); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 43,81 [0,105, MeOH].

Fase 4: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossammide (234d)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(3-ciano-5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**234c**) (78 mg, 0,106 mmol) in etanolo (10 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,090 mL, 1,078 mmol) riscaldato a riflusso per 1 ora e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato due volte mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, prima colonna, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 3:1), seconda colonna eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a ottenere **234d** (25 mg, 0,047 mmol, resa del 44,3%) base libera come un solido bianco sporco; la base libera (25 mg, 0,047 mmol) è stata disciolta in etanolo (3 mL), è stato addizionato HCl concentrato (acquoso 0,020 mL) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in 3 mL di acqua e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a fornire (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossammide (**234d**) (28 mg, 95,69%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H),

9,33 (s, 3H), 8,31 (s, 3H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,90 - 7,20 (m, 10H), 4,17-4,07 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,35 - 0,93 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,04- -0,06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -120,21; MS (ES+): 534,5 (M +1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)15,85$ [0,265, MeOH].

Schema 235



Preparazione di (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamide (235)

Fase 1: Preparazione di (E)-2-(2-(dimetilammino)vinil)-5-nitrobenzonitrile (235b)

10 Una miscela di 2-metil-5-nitrobenzonitrile (**235a**) (5 g, 30,8 mmol) e 1-terz-butossi-N,N,N',N'-tetrametilmetandiammina (reagente di Bredereck) (10,19 mL, 49,3 mmol) in DMF secca (10 mL) è stata riscaldata a 70 °C per 2 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura

ambiente. E concentrata nel vuoto; il prodotto grezzo è stato triturato con 120 mL di esani/etilacetato (5:1), e agitato per 10 minuti. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione lavato con esani (2 x 75 mL), essiccato sotto vuoto a dare (E)-2-(2-(dimetilammino)vinil)-5-nitrobenzonitrile (**235b**) (6,07 g, resa del 91%) come un solido marrone chiaro; ¹H NMR: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 9,2, 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 6H); MS (ES-) 252,1 (M+Cl).

Fase 2: Preparazione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-nitroisochinolin-1(2H)-immina (235c)

Una miscela di (E)-2-(2-(dimetilammino)vinil)-5-nitrobenzonitrile (**235b**) (6,01 g, 27,7 mmol) e (2,4-dimetossifenil)metanamina (5,45 mL, 34,6 mmol) in 1,3-dimetiltetraidropirimidin-2(1H)-one (DMPU) (10 mL, 80 mmol) è stata riscaldata a 140 °C per 3 ore. Il solvente è stato rimosso mediante distillazione sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 120 g, eluendo con metanolo in cloroformio, 0-100%] a fornire 2-(2,4-Dimetossibenzil)-7-nitroisochinolin-1(2H)-immina (**235c**) (4,26 g, resa del 45%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); MS (ES'): MS (ES+) 340,27 (M+1).

Fase 3: Preparazione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-diidroisochinolin-7-ammina (235d)

A una soluzione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-nitroisochinolin-1(2H)-immina (4,18 g, 12,32 mmol) in metanolo (50 mL) è stato aggiunto palladio (10% di Pd su carbonio; 0,787 g). La miscela di reazione è stata idrogenata a 60 psi per 4 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un piccolo tampone di Celite risciacquata con

metanolo (2 x 75 mL) e concentrata a pressione ridotta a dare 2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immينو-1,2-diidroisochinolin-7-ammina (**235d**) (3,786 g, resa del 99%) come un solido marrone; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H, D₂O scambiabile), 4,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 310,3 (M+1).

Fase 4: Preparazione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-idrazinilisochinolin-1(2H)-immina cloridrato (235e)

A una sospensione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immينو-1,2-diidroisochinolin-7-ammina (**235d**) (3,21 g, 10,38 mmol) in HCl concentrato (9,51 mL, 114 mmol) a 0 °C è stata addizionata goccia a goccia una soluzione di nitrito di sodio (0,716 g, 10,38 mmol) in acqua (15 mL). La miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti a 0 °C ed è stata addizionata a 0 °C una soluzione di cloruro di stagno(II) diidrato (7,02 g, 31,1 mmol) in HCl 12 N (6,05 mL, 72,6 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 0 °C per 10 minuti e posta in frigorifero per una notte. Il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione, lavato con soluzione salina fredda, acqua fredda ed esani. Il solido è stato essiccato su P₂O₅ a dare 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-idrazinilisochinolin-1(2H)-immina cloridrato (235e) come un solido marrone chiaro che è stato utilizzato come tale per la fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 3H, D₂O scambiabile), 9,15 (d, *J* = 29,9 Hz, 3H, D₂O scambiabile), 8,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 325,3 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1(2H)-immina (235f)

A una soluzione di 2-(1,4-dimetossibenzil)-7-idrazinilisochinolin-1(2H)-immina

cloridrato (**235e**) (3,59 g, 11,07 mmol) in etanolo (50 mL) e HCl concentrato (2,77 mL, 33,2 mmol) è stato addizionato 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-dione (2,509 g, 12,17 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo è stato trattato con NaHCO₃ saturo, estratto con cloroformio (2 x 150 mL). Le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione a dare 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1(2H)-immina (**235f**) (2,582 g, resa del 47%) come un solido ceroso giallo scuro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,32 - 6,19 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,60; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 495,3 (M+1).

Fase 6: Preparazione di acido 1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-diidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (235e)

A una sospensione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1(2H)-immina (**235f**) (15,13 g, 30,6 mmol) in *terz*-BuOH (200 mL) contenente il 5% di diidrogenofosfato di sodio acquoso (6,98 g, 58,2 mmol) in acqua (140 mL) è stato addizionato lentamente permanganato di potassio solido (4,84 g, 30,6 mmol) in porzioni ed è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. È stato addizionato ulteriore permanganato di potassio (4,84 g, 30,6 mmol) e la miscela di reazione è stata agitata per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con 2-propanolo (250 mL), agitata per 6 ore, filtrata attraverso un tampone di Celite, lavata con 2-propanolo e acetone. I solventi in eccesso sono stati fatti evaporare e lo strato acquoso è stato acidificato con KHSO₄ 1 M, il prodotto grezzo è stato estratto con etilacetato (2 x 300 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato

mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 120 g, eluendo con CMA80 in cloroformio, 0-100%] a fornire **235e** (1,103 g, 2,335 mmol, resa del 7,63%) come un solido giallo. Il composto **235e** è stato disciolto in cloroformio (50 mL) e trattato con 30 mL di (KHSO₄ 1 M), il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione ed essiccato sotto vuoto a dare acido 1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-diidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**235e**) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,19 - 7,96 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,67; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 473,3 (M+1); MS (ES⁻) 471,3 (M-1); Analisi calcolata per: C₂₃H₁₉F₃N₄O₄·0,5KHSO₄·0,5KHSO₄·1,5H₂O: C, 48,68; H, 4,00; N, 9,87; Trovato: C, 48,96; H, 4,09; N, 9,91.

Fase 7: Preparazione di N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-diidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (235f)

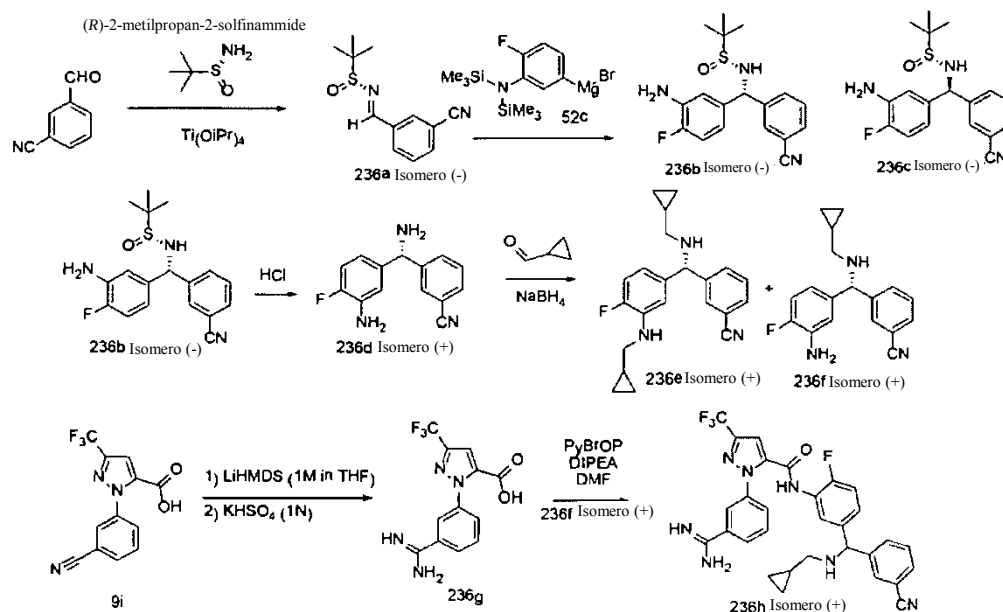
Il composto **235f** è stato preparato da acido 1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-diidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**235e**) (0,269 g, 0,569 mmol) e (-)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (0,185 g, 0,683 mmol) utilizzando la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 a fornire N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-diidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**235f**) (0,118 g, 0,163 mmol, resa del 28,6%) come un solido ceroso giallo che è stato usato come tale nella fase successiva; MS (ES⁺): 725,5 (M+1), MS (ES⁻): 723,3 (M-1).

Fase 8: Preparazione di (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (235)

(1448) A una soluzione di N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immuno-1,2-diidroisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**235f**) (0,113 g, 0,156 mmol) in anisolo (2 mL) è stato addizionato acido trifluoroacetico (0,120 mL, 1,559 mmol) ed è stata riscaldata a 90 °C per 6 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato sospeso in acqua (50 mL) basificato con NaHCO₃ acquoso saturo a pH 8,0 ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [prima colonna: gel di silice 12 g, eluendo con CMA80 in cloroformio; seconda colonna: gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/metanolo (9:1) in esani dallo 0-100%] a fornire (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**235**) (4 mg, resa del 4%) come un solido incolore; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,22 - 7,02 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 2,34 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,03 - 0,84 (m, 1H), 0,53 - 0,35 (m, 2H), 0,04 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64,53, -128,12; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 575,4 (M+1); MS (ES⁻) 573,3 (M-1), 609,3 (M+Cl); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 0,21 [0,095, MeOH].

Schema 236



Preparazione di (+)-1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (236h)

5 Fase 1: Preparazione di (-)-N-(3-cianobenzilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (236a)

A una soluzione agitata di 3-formilbenzonitrile (45,4 g, 347 mmol) in tetraidrofurano (460 mL) sono stati addizionati (R)-2,4,6-triisopropilbenzensolfinammide (35 g, 289 mmol), tetraisopropossititanio (173 mL, 578 mmol) e riscaldati a riflusso per 10 ore. Il work up è stato eseguito come riportato nella fase 1 dello schema 222 a fornire dopo cromatografia su colonna (gel di silice 1,5 kg, eluendo con il 20% di etilacetato in esano) (-)-N-(3-cianobenzilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**236a**) (37,4 g, 160 mmol, resa del 55,3%) come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 1,9, 1,3$ Hz, 1H), 8,28 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,07 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,21 (s, 9H); MS (ES+) 257,2 (M+Na); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 83,21$ [2,55, CHCl_3].

Fase 2: Preparazione di (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (236b) e (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(3-

cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (236c)

Il composto **236b** è stato preparato da (-)-N-(3-cianobenziliden)-2-metilpropan-2-solfinammide (**236a**) (72 g, 307 mmol) e 3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (**52c**) (430 mL, 430 mmol) come descritto nella fase 2 dello schema 222 per la
5 preparazione dei composti **222d** e **222c** a fornire una miscela di diastereoisomeri **236b** e **236c**. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 4,5 kg, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-60%] a ottenere;

1. (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**236b**) (47,32 g, resa del 45%) isolata come un solido bianco sporco; ¹H
10 NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,57 (ddd, *J* = 8,4, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -136,86; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 346,3 (M+1), 368,3
15 (M+Na); MS (ES⁻) 725,3 (M+Cl); Metodo HPLC chirale: Colonna AD-H; Solvente 90:10:1,0 (esano/isopropanolo/TEA), 25 °C, 1,0 ml/min, UV = 260 nm; R_t = 26.207 (picco 1 per composto **236b**) > 99,99; Rotazione ottica: [α]_D = (-) 52,31 [0,845, MeOH]; Analisi calcolata per C₁₈H₂₀FN₃OS: C, 62,59; H, 5,84; N, 12,16; Trovato: C, 62,44; H, 5,90; N, 11,93.

2. (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**236c**) (13,51 g, resa del 13%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz,
20 DMSO-*d*₆) δ 7,88 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,50 (ddd, *J* = 8,4, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,15 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282
25 MHz, DMSO-*d*₆) δ -136,88; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 346,3 (M+1), 368,2 (M+Na), MS (ES⁻)

344,2 (M-1); HPLC: Metodo HPLC chirale: Colonna AD-H; Solvente 90:10:1,0
(esano/isopropanolo/TEA), 25 °C, 1,0 ml/min, UV = 260 nm; R_t = 26,497 (picco 1 per
composto **236b**, 2,5953%), R_t = 28,253 (picco 2 per composto **236c**, 97,4047%); 94,8094%
ee. Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-)$ 77,82 [1,19, MeOH]; Analisi calcolata per $C_{18}H_{20}FN_3OS$: C
5 62,59, H 5,84, N 12,16, S 9,28. Trovato: C, 62,58; H, 5,71; N, 12,15; S, 9,20.

**Fase 3: Preparazione di (+)-3-(ammino(3-ammino-4-fluorofenil)metil)benzonitrile
(236d)**

Il composto (**236d**) è stato preparato da (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(3-
cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-solfammide (**236b**) secondo la procedura riportata nella
10 fase 3 dello schema 222 come descritto per la preparazione del composto **222d** ha dato (+)-3-
(ammino(3-ammino-4-fluorofenil)metil)benzonitrile (**236d**) sale cloridrato come un solido
bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 - 9,10 (m, 3H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,45 - 7,34
(m, 3H), 7,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H); ^{19}F
NMR (282 MHz, DMSO) δ -129,75; MS (ES-) 240,2 (M-1). Il suddetto solido è stato disciolto
15 in acqua, basificato mediante addizione di NaOH (3 N). estratto con etilacetato. Lo strato
organico è stato lavato con soluzione salina, essiccato, filtrato e concentrato nel vuoto a fornire
(+)-3-(ammino(3-ammino-4-fluorofenil)metil)benzonitrile (**236d**) base libera come un olio
marrone; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (t, J
= 1,7 Hz, 1H), 7,66 (ddt, J = 7,7, 6,2, 1,4 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,5,
20 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,4, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H),
5,00 (s, 1H), 2,27 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138,23; ^{19}F NMR (282 MHz,
DMSO- d_6) δ -137,59; purezza HPLC chirale 99,8838% ee; MS (ES-) 240,3 (M-1), 276,1
(M+Cl); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)$ 27,99 [1,665, MeOH].

**Fase 4: Preparazione di (-+)-3-((ciclopropilmetilammino)(3-
25 (ciclopropilmetilammino)-4-fluorofenil)metil)benzonitrile (236e) e (+)-3-((3-ammino-4-**

fluorofenil)(ciclopropil metilammino)metil)benzonitrile (236f)

A una soluzione agitata di (+)-3-(ammino(3-ammino-4-fluorofenil)metil)benzonitrile (**236d**) (8,321 g, 34,5 mmol) base libera in MeOH (20 mL) è stata addizionata ciclopropancarbossaldeide (3,25 mL, 43,1 mmol) a 0 °C e agitata per 30 minuti. A questa
5 boroidruo di sodio (2,61 g, 69,0 mmol) è stato addizionato e agitato a 0 °C per 1 ora. La reazione è stata concentrata nel vuoto per rimuovere il metanolo e il residuo è stato disciolto in etilacetato (200 mL), lavato con acqua (2 × 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccato e concentrato. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani allo 0-100%) a ottenere

10 1. (+)-3-((ciclopropilmetilammino)(3-(ciclopropilmetilammino)-4-fluorofenil)metil)benzonitrile (**236e**) (1,087 g, 3,11 mmol, resa del 9,02%) come uno sciroppo incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 11,9, 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,57 (ddd, *J* = 8,2, 4,5, 2,0 Hz, 1H), 5,34 (td, *J* =
15 6,0, 2,4 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,98 - 0,84 (m, 1H), 0,40 (m, 4H), 0,26 - 0,17 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137,04; MS (ES-) 348,4 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 17,96 [0,245, MeOH].

20 2. (+)-3-((3-ammino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)benzonitrile (**236f**) (7,891 g, 26,7 mmol, resa del 77%) come uno sciroppo incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,56 (ddd, *J* = 8,3, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,42 - 0,34 (m, 2H), 0,09 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-
25 *d*₆) δ 137,18 ; MS (ES+) 296,3 (M+1), (ES-) 294,3 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+)

22,05 [0,88, CHCl₃].

Fase 5: Preparazione di acido 1-(3-carbammimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (236g)

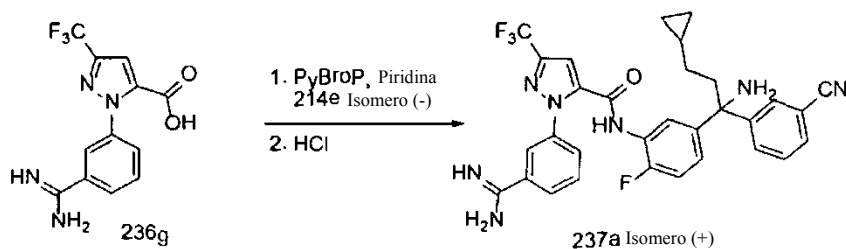
A una soluzione agitata di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (1,0 g, 3,55 mmol) in THF (10 mL) è stato addizionato LiHMDS (14 mL, 1M in THF) e riscaldato a riflusso per una notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e il pH è stato regolato a 2~3 utilizzando KHSO₄ (soluzione acquosa 1 N). Il solvente organico è stato rimosso sotto vuoto e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (5 × 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, eluendo con CMA-80 in cloroformio allo 0-100%, seguito dallo 0-100% di cloroformio in CMA 50) a dare acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**236g**) (250mg, 23%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 - 8,88 (m, 4H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,87 (dt, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H); MS (ES+) 299,3 (M+1); 297,3 (M-1).

Fase 6: Preparazione di (+)-1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (236h)

A una soluzione di acido 1-(3-carbammidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico cloridrato (**236g**) (200 mg, 0,671 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 375 mg, 0,805 mmol), piridina (265 mg, 3,35 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. Alla miscela di reazione è stato addizionato (+)-3-((3-ammino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)benzonitrile (**236f**) (198 mg, 0,671 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte in atmosfera di azoto. La reazione è stata spenta

con HCl acquoso (6 N, 20 mL) e lavata con etilacetato (4 × 50 mL). Lo strato acquoso è stato basificato a pH 9 utilizzando NaOH 1N ed estratto con etilacetato (4 × 40 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a fornire il composto **236h** come base libera. La base libera è stata disciolta in diossano (5 mL) è stato addizionato HCl (4 N in diossano, 4 mL) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione è stata concentrata ed essiccata sotto vuoto fino a (+)-1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**236h**) (74 mg, 0,129 mmol, resa del 19,17%) sale come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 10,43 (s, 2H), 9,51 (s, 2H), 9,31 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 - 7,69 (m, 6H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,97 - 5,59 (m, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 1,32 - 1,01 (m, 2H), 0,99 - 0,72 (m, 1H), 0,66 - 0,43 (m, 2H), 0,41 - 0,16 (m, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 576,4 (M+1); Rotazione ottica: [α]_D = (+)2,31 [0,26, MeOH].

Schema 237

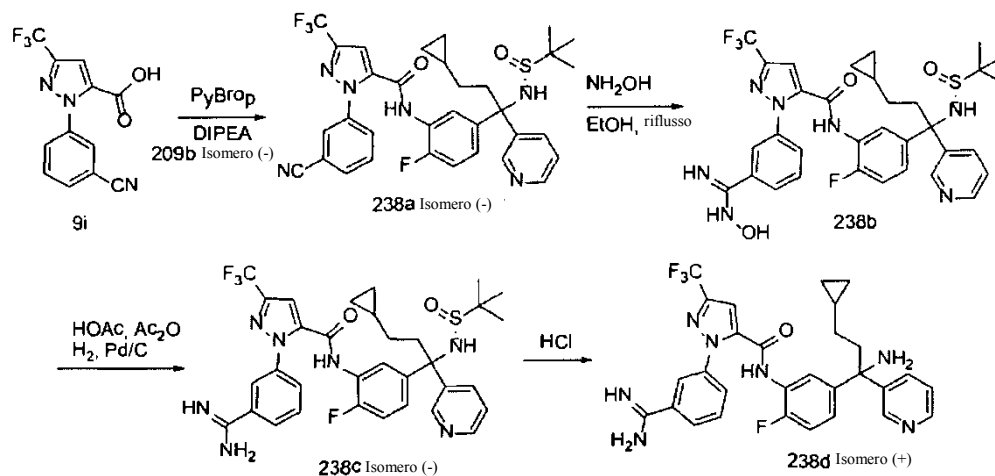


Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbammimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**237a**)

A una soluzione di acido 1-(3-carbammimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**236g**) (300 mg, 1,006 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato bromo-trispirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 563 mg, 1,207 mmol), piridina (398 mg, 5,03

mmol) è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti ed è stato addizionato ((R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfonammide (**214e**) (416 mg, 1,006 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte, spenta con HCl acquoso (6 N, 20 mL) e lavata con etilacetato (4 × 30 mL). Lo strato acquoso è stato basificato a pH 9 utilizzando NaOH 1 N ed estratto con etilacetato (4 × 40 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a fornire **237a** base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 9,64 - 9,38 (m, 2H), 9,22 (s, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,79 - 7,64 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,37 - 7,16 (m, 2H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 1,15 - 0,90 (m, 2H), 0,72 - 0,55 (m, 1H), 0,41 - 0,28 (m, 2H), 0,01 - -0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,84, -123,70; MS (ES+) 590,5 (M+1); IR (KBr) 2235 cm⁻¹; Rotazione ottica: [α]_D = (+) 6,53 (0,245, metanolo); la base libera è stata disciolta in diossano (5 mL) è stato addizionato HCl (4 N in diossano, 10 eq) e agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione è stata concentrata ed essiccata sotto vuoto a dare fornire (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbammimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**237a**) (60 mg) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,54 (s, 5H), 9,33 (s, 3H), 8,12 - 7,06 (m, 12H), 3,77 - 3,58 (m, 2H), 2,74 - 2,21 (m, 2H), 0,78 - 0,51 (m, 1H), 0,47 - 0,22 (m, 2H), -0,00 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,84, -123,62; MS (ES+) 590,5 (M+1), (ES-) 624,5 (M+Cl); IR (KBr) 2232 cm⁻¹.

Schema 238



Preparazione di 1-(3-carbammimmidoifenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (238c)

5 Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (238a)

Il composto **238a** è stato preparato da acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (**209b**) (3 g, 7,70 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 a dare dopo cromatografia su colonna flash [gel di silice 80 g, eluendo con lo 0-50% di etilacetato/metanolo (9:1) in esani] 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**238a**) (3,518 g, resa del 69,9%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 - 8,45 (m, 1H), 8,40 (td, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 2H), 10,58 (s, 1H), 8,11 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 0,98 - 0,78 (m, 1H), 0,73 - 0,51 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR

(282 MHz, DMSO) δ -60,78, -122,81; MS (ES+) 653,5 (M+1); (ES-) 651,5 (M-1); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (-) 21,82$ [0,55, MeOH].

Fase 2: Preparazione di 1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (238c)

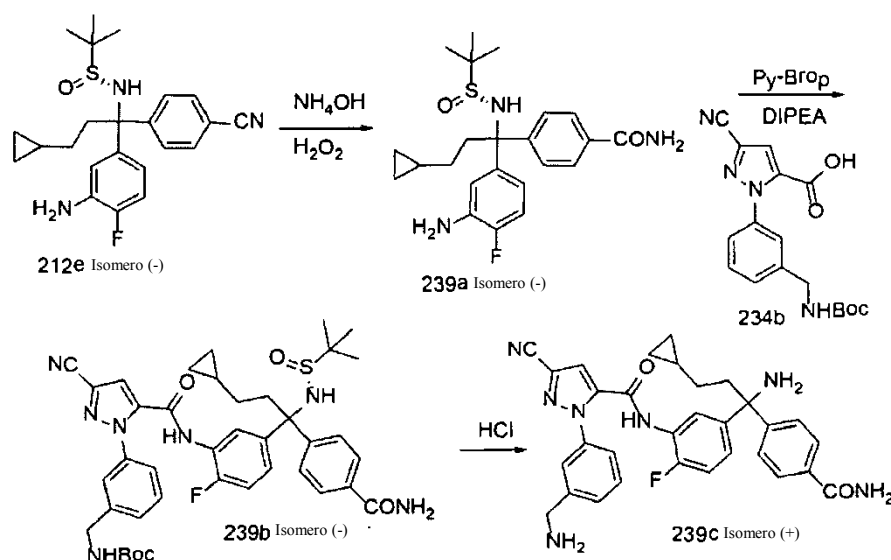
A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**238a**) (490 mg, 0,751 mmol) in etanolo (50 mL) è stata addizionata idrossilammina (124 mg, 3,75 mmol) e riscaldata a riflusso per una notte. La reazione è stata
10 raffreddata a temperatura ambiente e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo di N-(5-(3-ciclopropil-1-((-)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(N-idrossicarbammimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**238b**) è stato disciolto in acido acetico (50 mL) ed è stato addizionato Ac_2O (10 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore, è stato addizionato Pd/C (200 mg) ed è stata
15 idrogenata a 65 psi per 12 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un tampone di Celile e il filtrato è stato concentrato nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12g eluendo con CMA80/ CHCl_3 , 0-100%) a fornire 1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**238c**) (256 mg, 0,382 mmol, resa del 50,9%) come un solido
20 bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s, 4H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 2,76 - 2,54 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,09 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -
25 60,65, -122,63; MS (ES+) 670,5 (M+1), (ES-) 668,5 (M-1); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (-) 63,85$

[0,26, MeOH]. Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbammimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide

(238d)

A una soluzione di 1-(3-carbammidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(238c)** (100 mg, 0,149 mmol) in MeOH (5 mL) è stato addizionato HCl (0,070 mL, 0,280 mmol, 4 N in 1,4-diossano) e agitato a temperatura ambiente per 2 ore. È stato addizionato ulteriore HCl (4 N in 1,4-diossano, 0,12 mL) e l'agitazione è stata continuata fino al completamento della reazione. La miscela di reazione è stata concentrata fino a essiccazione e purificata due volte mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 0:1)] a ottenere il composto **238d** (30 mg, 0,053 mmol, 35,5%) base libera come un olio. La base libera (30 mg, 0,053 mmol) è stata disciolta in metanolo (8 mL) è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,053 mL) e concentrato nel vuoto a fornire (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbammimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(238d)** (35 mg, 92,8%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,58 (s, 3H), 9,52 (s, 3H), 9,27 (s, 2H), 8,70-8,60 (m, 2H), 8,06 - 7,93 (m, 3H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,77-0,57 (m, 1H), 0,44-0,30 (m, 2H), 0,08 to -0,08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,50 , -119,76; MS (ES⁻): 564,5 (M-1); Rotazione ottica [α]_D = (+) 2,22 [0,18, MeOH].

Schema 239



Preparazione di: (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossammide (239c)

Fase 1: Preparazione di 4-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)benzammide (239a)

A una soluzione di (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfonammide (**212e**) (1,41 g, 3,41 mmol) in etanolo (80 mL) è stato addizionato NH_4OH concentrato (30 mL) perossido di idrogeno (1,200 mL, 13,59 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 22 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e purificata mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] a ottenere 4-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)benzammide (**239a**) (335 mg, 22,77%) come un solido marrone. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,48 (ddd, $J = 8,5, 4,2, 2,3$ Hz, 1H), 5,14-4,98 (m, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 0,97-0,80 (m, 1H), 0,72-0,55 (m, 1H), 0,42-0,29 (m, 2H), 0,07 - -0,20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,75; MS (ES⁺): 432,4 (M + 1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 77,82$ [0,275, MeOH].

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (239b)

Il composto **239b** è stato preparato da 4-((-)-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)benzammide (**239a**) (275 mg, 0,636 mmol) e acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossilico (**234b**) (240 mg, 0,7 mmol) utilizzando la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 fornita dopo la purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-(1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**239b**) (188 mg, 39,1%) come un solido bianco sporco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 3H), 7,61 - 7,14 (m, 11H), 5,39 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,18-1,02 (m, 1H), 0,98-0,78 (m, 1H), 0,72-0,55 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), 0,08 to 0,20 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,20; MS (ES⁺): 756,6 (*M* + 1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 62,04 [0,245, MeOH].

Fase 3: (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossammide (239c)

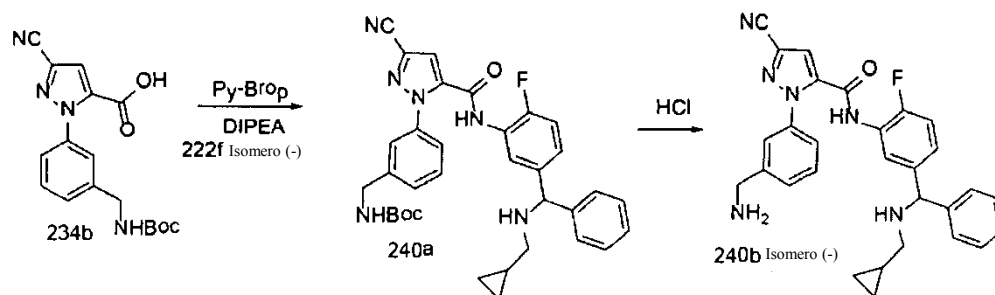
A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-(1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**239b**) (161 mg, 0,213 mmol) in etanolo (15 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,180 mL, 2,162 mmol) riscaldato a riflusso per 1 ora, raffreddato a temperatura ambiente e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1) per la prima colonna e cloroformio/metanolo (da 1:0 a 3:1) per la seconda colonna] a

ottenere **239c** (50 mg, 33,7%) base libera come un solido bianco. La base libera (46 mg, 0,083 mmol) è stata disciolta in etanolo (5 mL) è stato addizionato HCl concentrato (acquoso 0,035 mL) e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in 5 mL di acqua e concentrato a dare (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-

1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossammide (**239c**) (58 mg, 91,85%) sale cloridrato come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,25 (s, 3H), 8,36 (s, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 - 7,25 (m, 9H), 4,12 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,20-0,95 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,49 - 0,28 (m, 2H), 0,03- -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -120,45; MS (ES⁺): 574,5

(M+Na); Rotazione ottica: [α]_D = (+)12,5 [0,24,MeOH].

Schema 240



Preparazione

di:

(-)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-N-(5-

((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**240b**)

Fase

1:

Preparazione

di

terz-butile

3-(3-ciano-5-(5-

((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-

il)benzilcarbammato (**240a**)

Il composto **240a** è stato preparato da (-)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (147 mg, 0,545 mmol) e acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)-fenil)-3-ciano-1H-pirazolo-5-carbossilico (**234b**) (205 mg, 0,6 mmol) utilizzando la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 a dare dopo la purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] terz-butile 3-(3-ciano-

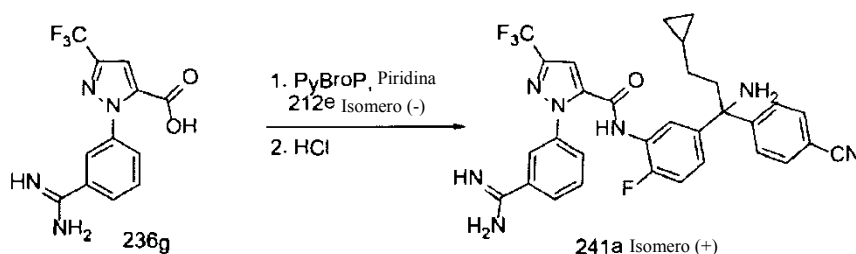
5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-

il)benzilcarbammato (**240a**) (161 mg, 49,6%) come una gomma gialla. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,12 (m, 12H), 4,83 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97-0,83 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,08 to -0,08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,61; MS (ES⁺): 595,5 (M+1).

Fase 2: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (240b**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(3-ciano-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**240a**) (150 mg, 0,252 mmol) in etanolo (15 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,210 mL, 2,52 mmol) riscaldato a riflusso per 1 ora, raffreddato a temperatura ambiente e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1) per la prima colonna e cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1) per la seconda colonna] a ottenere (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-ciano-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**240b**) (44 mg, 35,3%) base libera come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,65 - 7,12 (m, 12H), 4,83 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 0,90 (s, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,12 - -0,06 (m, 2H); (ES⁺): 517,5 (M+Na); IR 2244 cm⁻¹; Rotazione ottica: [α]_D = (-) 7,62 [0,105, CH₃OH].

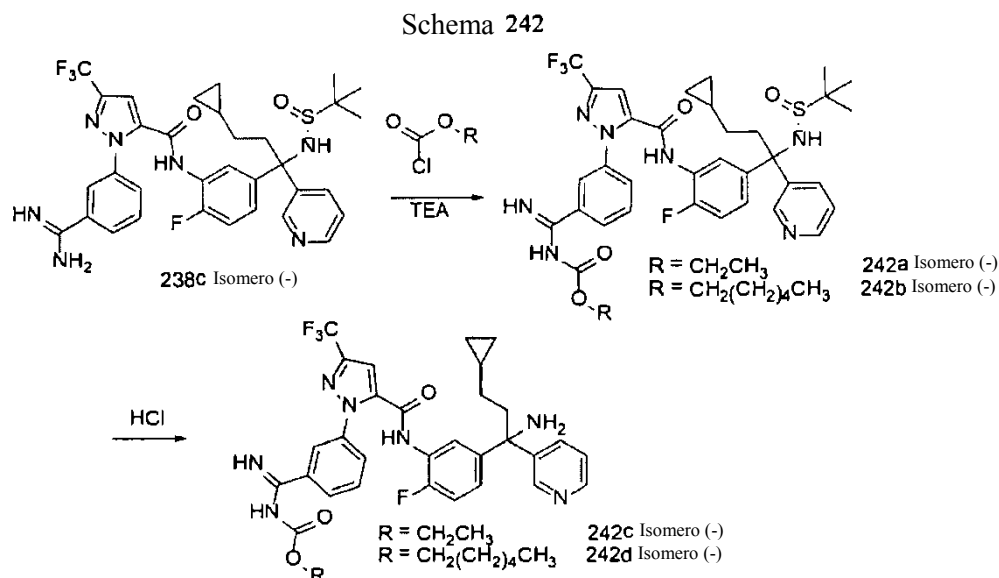
Schema 241



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-

**fluorofenil)-1-(3-carbammimmidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
(241a)**

Il composto **241a** è stato preparato da acido 1-(3-carbammimmidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico cloridrato (236g) (500 mg, 1,677 mmol) e (R)-N-((5-
5)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-
solfinammide (**212e**) (693 mg, 1,677 mmol) secondo la procedura descritta nello schema 237
per la preparazione del composto **237a** ha dato dopo la purificazione mediante cromatografia su
colonna flash (gel di silice, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) il composto
241a (235 mg, 0,399 mmol, resa del 23,77%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300
10 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 4H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,81 (m, 8H), 7,55
(m, 1H), 7,45 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 1,42 - 1,19 (m, 2H), 0,90 (m,
1H), 0,70 - 0,46 (m, 2H), 0,19 (m, 2H). La base libera è stata disciolta in diossano (5 mL) è stato
addizionato HCl (4 N in diossano, 0,4 mL) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora.
La soluzione è stata concentrata ed essiccata sotto vuoto a dare (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-
15 cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3 -carbammimmidoilfenil)-3-(trifluorometil)-
1H-pirazolo-5-carbossammide (**241a**) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,50 (s, 3H), 9,22 (s, 2H), 8,10 - 7,68 (m, 7H), 7,54 (t, *J* = 7,6
Hz, 3H), 7,33 (s, 2H), 1,20 - 0,94 (m, 2H), 0,71 - 0,57 (m, 1H), 0,36 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), -0,00 -
-0,14 (m, 2H); MS (ES⁺): 590,5 (M+1); IR (KBr) 2233 cm⁻¹; rotazione ottica (+) 14,81 (0,27,
20 metanolo).



Preparazione di (-)-etile (3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (242c)

5 **Fase 1: Preparazione di etile (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (242a)**

Il composto **242a** è stato preparato da 1-(3-carbammimmidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-

10 (trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**238c**) (109 mg, 0,163 mmol) ed etile carbonocloridato (0,016 mL, 0,163 mmol) secondo la procedura riportata per la preparazione del composto **233a** nello schema 233 a fornire dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] etil(3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-

15 fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbammato (**242a**) (50 mg, 0,067 mmol, 41,4%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,15 (t, $J = 1,9$ Hz,

1H), 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 - 7,53 (m, 5H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 - 0,81 (m, 1H), 0,70-0,52 (m, 1H), 0,40 - 0,22 (m, 2H), -0,02 to -0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,62 , -122,82; MS (ES+): 742,6 (M+1););

5 Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 68,09$ [0,235, MeOH].

Fase 2: Preparazione di (-)-etile (3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (242c)

A una soluzione di etile (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (**242a**) (48 mg, 0,065 mmol) in MeOH (5 mL) è stato addizionato HCl (0,065 mL, 0,259 mmol, 4 N in 1,4-diossano) agitato a temperatura ambiente e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/CMA80 (da 1:0 a 2:1)] a ottenere il
10 composto **242c** (24 mg, 0,038 mmol) base libera come uno sciroppo bianco. La base libera è stata disciolta in metanolo (8 mL) è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,038 mL) e concentrato nel vuoto fino a essiccazione a dare (-)-etile (3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbammato (**242c**) (38 mg) cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR
20 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,61 (s, 3H), 8,73 - 8,56 (m, 2H), 8,06 - 7,85 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,05 to -0,04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,71 , -119,86; MS (ES+): 638,5 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 9,78$ [0,225, MeOH].

25 **Preparazione di (-)-esile (3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-**

**fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato
(242d)**

Fase 1: Preparazione di esile (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (242b)

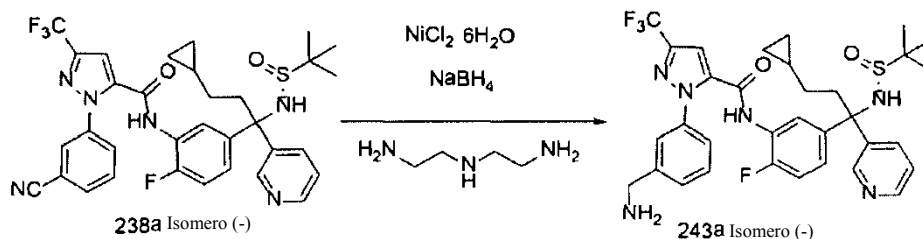
Il composto **242b** è stato preparato da 1-(3-carbammimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**238c**) (80 mg, 0,119 mmol) ed esilcloroformiato (19,7 mg, 0,119 mmol) secondo la procedura riportata per la preparazione del composto **233b** nello schema 233 a fornire dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12g, eluendo con CMA80/CHCl₃, 0-60%) esile (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (**242b**) (88 mg, resa del 92,68%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 3H), 8,33 - 8,15 (m, 1H), 8,16 - 7,88 (m, 2H), 7,86 - 7,62 (m, 2H), 7,20 - 6,99 (m, 2H), 4,24 (td, J = 7,0, 5,1 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,50 - 1,22 (m, 16H), 1,07 - 0,92 (m, 6H), 0,80 - 0,63 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), -0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62,20, -129,62; MS (ES+): MS (ES+) 798,6 (M+1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 59,59 [0,245, CH₃OH]. Fase 2: Preparazione di (-)-esile (3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (**242d**)

A una soluzione di esile (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (**242b**) (70,0 mg, 0,09 mmol) in diossano anidro (3,0 mL) a temperatura ambiente è stato addizionato HCl (0,1 mL, 4 N in diossano). La miscela risultante è stata agitata per 1 ora e concentrata nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato due volte

mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, prima colonna (12 g) eluendo con CMA-80 in CHCl_3 allo 0-100%, seconda colonna (4 g) MeOH in cloroformio allo 0-40%) a fornire **242b** come base libera. La base libera è stata disciolta in MTBE (4 mL), è stato addizionato HCl (HCl 4 N in diossano, 0,5 mL) ed è stata agitata per 30 minuti a temperatura ambiente.

- 5 L'impasto è stato concentrato sotto vuoto ed essiccato a fornire (-)-esile (3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (**242d**) (45 mg, 74%) come un solido bianco sporco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,44 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,60 (s, 3H), 8,66 (m, 2H), 8,06 - 7,96 (m, 3H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,44 - 1,21 (m, 8H), 1,20 - 1,03 (m, 3H), 0,68 (s, 1H), 0,49 - 0,31 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,63, -119,82; MS (ES+) 694,6 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-)10,0$ [0,26, MeOH].

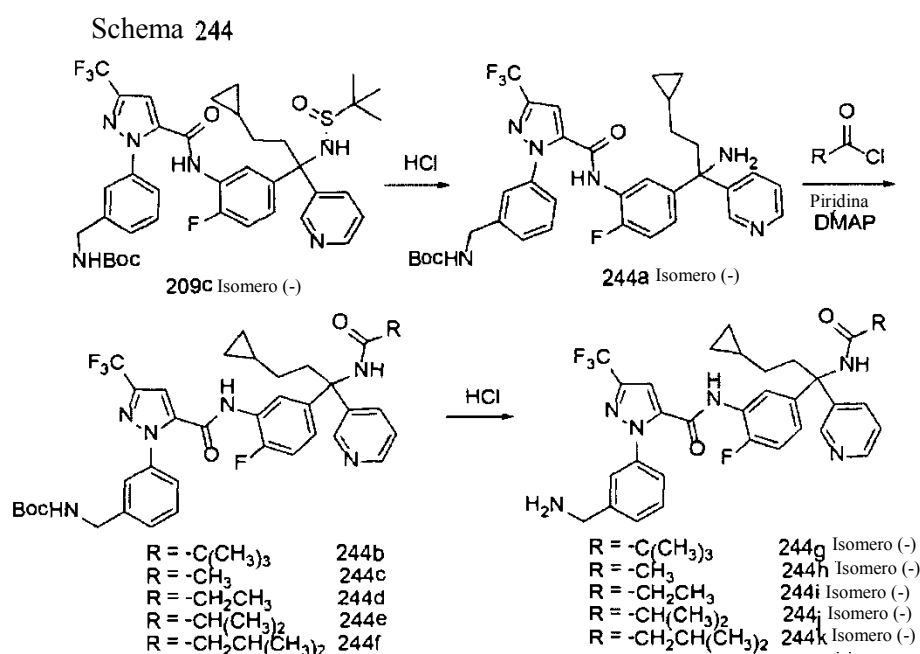
Schema 243



- 15 **Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (243a)**

- 20 Il Composto **243a** è stato preparato da 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**238a**) (40 mg, 0,061 mmol) secondo la procedura riportata per la preparazione del composto **15g** nella fase 6 dello schema 15 a fornire dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-

(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**243a**) (13 mg, 32,3%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,60 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 - 7,18 (m, 9H), 5,57 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,98 - 0,79 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,28 (m, 2H), 0,02 - -0,20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,54, -122,96; MS (ES⁺): 679,7 (M+Na); Rotazione ottica $[\alpha]_D = (-) 81,90$ [0,105, MeOH].



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-pivalammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (244g**)**

Fase 1: Preparazione di (-)-terz-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (244a**)**

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**209c**) (1,603 g, 2,118 mmol) in metanolo (18 mL) raffreddata a

0 °C è stato addizionato acido cloridrico 4 N in diossano (1,60 mL, 6,40 mmol) e agitato a 0 °C per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,10 mL, 7,89 mmol) e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a fornire (-)-terz-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244a**) (658 mg, 47,6%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,46 - 8,38 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,32 (m, 8H), 7,25 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,19 - 1,02 (m, 2H), 0,78 - 0,61 (m, 1H), 0,50 - 0,34 (m, 2H), 0,04 - -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,60, 123,99; MS (ES⁺) 653,3 (M+1), (ES⁻) 651,5 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 1,45 [0,275, CH₃OH].

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-pivalammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (244b**)**

A una soluzione di (-)-terz-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244a**) (132 mg, 0,202 mmol) in piridina (5 mL) è stata addizionata N,N-dimetilpiridin-4-ammina (30,0 mg, 0,246 mmol), cloruro di pivaloile (0,030 mL, 0,243 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 5 ore. È stato addizionato ulteriore cloruro di pivaloile (0,060 mL) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 22 ore. È stato addizionato ulteriore cloruro di pivaloile (0,060 mL) e riscaldato a 70 °C per 15 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, spenta con metanolo (5 mL) e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato diluito con etilacetato (150 mL), lavato con acqua (75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccato su MgSO₄, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato

mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)]
a fornire *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-pivalammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-
fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244b**) (29 mg,
19,5%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),
5 8,38 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,16 (m, 12H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H),
1,38 (s, 9H), 1,11 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 2H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), -0,05 to -
0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,60, -123,86; MS (ES+) 759,7 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-pivalammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (244g)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-pivalammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244b**)
(26 mg, 0,035 mmol) in etanolo (6 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,030 mL, 0,360
mmol) e riscaldato a riflusso per 1 ora. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente e
15 concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-pivalammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-
5-carbossammide (**244g**) (24 mg, 0,034 mmol, 96%) come un solido bianco. ¹H NMR (300
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 8,65-8,58 (s, 2H), 8,33 (s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,75 - 7,45 (m,
8H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,11 (s, 9H), 1,02-0,84
20 (m, 2H), 0,70-0,56 (m, 1H), 0,40 - 0,28 (m, 2H), -0,06 to -0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz,
DMSO-*d*₆) δ -60,62, -123,06; MS (ES+): 637,5 (M + 1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 0,39 [1,55,
CH₃OH].

Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-
1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244h**)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(1-acetammido-3-ciclopropil-1-(piridin-

**3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato
(244c)**

A una soluzione di (-)-*terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244a**) (170 mg, 0,260 mmol) in piridina (5 mL) è stata addizionata N,N-dimetilpiridin-4-ammina (38,0 mg, 0,311 mmol), anidride acetica (0,030 mL, 0,313 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 5 ore. È stata addizionata ulteriore anidride acetica (0,060 mL) e agitata a temperatura ambiente per 22 ore. È stata addizionata ulteriore anidride acetica (0,060 mL) e agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La reazione è stata spenta con metanolo (5 mL) e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato diluito con etilacetato (150 mL), lavato con acqua (75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccato su MgSO₄, filtrato e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 19:1)] a ottenere *terz*-butile 3-(5-(5-(1-acetammido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244c**) (53 mg, 29,3%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 - 7,17 (m, 11H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,65-02,40 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,05-0,80 (m, 2H), 0,70-0,50 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), -0,05 to -0,17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,62 , -123,29; MS (ES⁻): 693,6 (M-1).

Fase 2: preparazione di (-)-N-(5-(1-acetammido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (244h)

Il composto **244h** è stato preparato da *terz*-butile 3-(5-(5-(1-acetammido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244c**) (45 mg, 0,065 mmol) e HCl concentrato (0,054 mL, 0,648 mmol)

utilizzando la procedura descritta per la preparazione del composto **244g** nella fase 3 dello schema 244 a fornire (-)-N-(5-(1-acetammido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244h**) (44 mg) sale cloridrato come un solido bianco sporco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,70 - 8,62 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (bs, 3H), 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,21 (m, 9H), 4,12 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,11 - 0,77 (m, 2H), 0,70--0,54 (m, 1H), 0,41 - 0,23 (m, 2H), -0,04 to -0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,63, -122,26; MS (ES⁺): 595,4 (M+1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 1,51 [0,265, CH₃OH].

Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-propionammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244i**)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-propionammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (244d**)**

A una soluzione di (-)-*terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244a**) (175 mg, 0,27 mmol) in piridina anidra/THF (10 mL, 1:1, v/v) è stata addizionata DMAP (33,0 mg, 0,27 mmol), seguita dall'addizione di isobutirilcloruro (142,8 mg, 1,34 mmol, 5,0 equivalenti) in THF anidro (2,0 mL). La miscela di reazione risultante è stata agitata per 11 ore a temperatura ambiente e concentrata nel vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in EtOAc (100 mL), lavato con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina, essiccato su MgSO₄, filtrato e concentrato. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 12g, eluendo con EtOAc/MeOH (9:1) ed es, 0-50%) a fornire *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-propionammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244d**) (150 mg, resa del 78,47%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J*

= 7,8, 2,2 Hz, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 5H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 2,74 - 2,53 (m, 2H), 2,28 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,05 (m, 3H), 0,95 - 0,82 (m, 2H), 0,69 - 0,61 (m, 1H), 0,42 - 0,34 (m, 2H), -0,03 - -0,12 (m, 2H); MS (ES+) 709,5 (M+1).

Fase 2: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-propionammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (244i)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-propionammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244d**) (150 mg, 0,211 mmol) in etanolo (20 mL) è stato addizionato HCl (4 N in diossano, 0,35 mL, 10 equivalenti) ed è stata riscaldata a riflusso per 2 ore. La reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con CHCl_3 in CMA-80 allo 0-60%) a fornire il composto **244i** (71 mg) base libera come un solido bianco. La base libera è stata disciolta in metanolo (5 mL), è stato addizionato HCl (0,2 mL, 4 N in diossano) a temperatura ambiente ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua (2 mL) e due gocce di acetonitrile, liofilizzato a fornire (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-propionammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244i**) (72 mg, 84%) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,82 (s, 1H), 8,80 - 8,66 (bs, 2H), 8,60 (bs, 3H), 8,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 4H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 4,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,24 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,92 (m, 5H), 0,70 - 0,55 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,77, -122,21; MS (ES+): MS (ES+) 609,5 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 1,57$ [0,255, CH_3OH].

Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-isobutirrammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244j**)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-isobutirrammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (244e)

Il composto **244e** è stato preparato da (-)-*terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244a**) (175 mg, 0,27 mmol) e isobutirilcloruro (142,8 mg, 1,34 mmol, 5,0 equivalenti) utilizzando la procedura descritta per la preparazione del composto **244d** nello schema 244 a fornire dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, colonna da 12 g, eluizione con EtOAc/MeOH (9:1) ed esano allo 0-50%] *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-isobutirrammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244e**) (150 mg, resa del 76,86%) come un solido bianco; MS (ES+) 723,5 (M+1); (ES-) 721,5 (M-1).

Fase 2: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-isobutirrammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (244j)

La base libera di composto **244j** è stata preparata da *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-isobutirrammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244e**) (150 mg, 0,208 mmol) e HCl (4N in diossano, 0,35 mL, 10 eq) utilizzando la procedura descritta per la preparazione della base libera del composto **244i** nello schema 244 per dare dopo la purificazione mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con CHCl₃ in CMA-80 allo 0-60%) **244j** (63mg) base libera come un solido bianco. La base libera è stata convertita in sale cloridrato come descritto nella preparazione di sale cloridrato del composto **244i** dalla sua base libera nello schema 244 a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-isobutirrammido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244j**) (64 mg) sale cloridrato

come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,75 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,48 (m, 3H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,67 - 7,47 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 4,11 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 8H), 0,64 (m, 1 H), 0,39 - 0,29 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,79, -122,69; MS (ES+) 623,5 (M+1); 621,9 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 0,73$ [0,055, CH_3OH]; Analisi calcolata per $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 3,5\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: C, 48,73; H, 5,51; Cl, 15,26; N, 10,33; Trovato: C, 48,32; H, 5,79; Cl, 15,29; N, 10,73.

Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244k**)

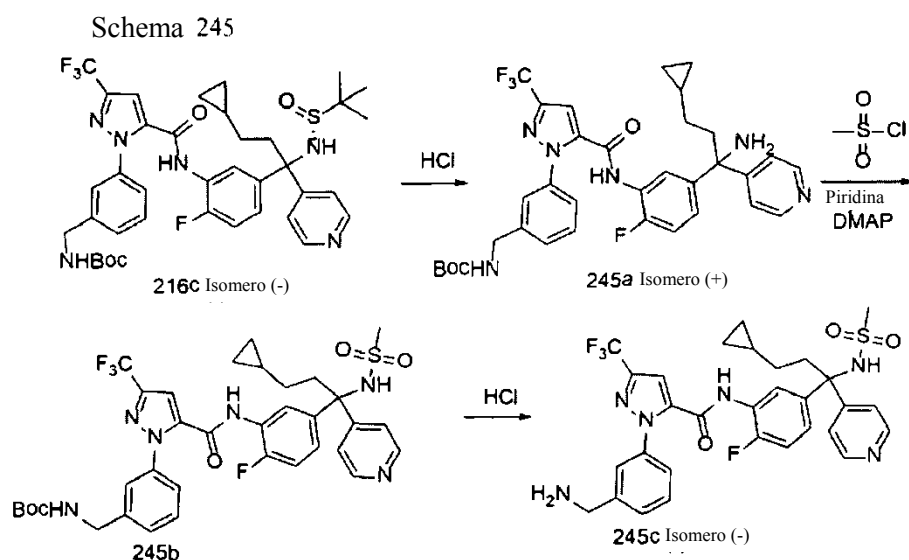
Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (244f**)**

Composto **244f** è stato preparato da (-)-*terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244a**) (175 mg, 0,27 mmol) e isovalerilcloruro (139 mg, 1,149 mmol) utilizzando la procedura descritta per la preparazione del composto **244d** nello schema 244 per fornire *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**244f**) (190 mg); MS (ES+) 737,6 (M+1), (ES-) 735,5 (M-1).

Fase 2: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (244k**)**

La base libera di composto **244k** è stata preparata da *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**244f**) (190 mg) e HCl (4 N in diossano, 0,35 mL) utilizzando la procedura descritta per la preparazione della base libera del composto **244i** nello schema 244 a dare dopo la purificazione mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con CHCl_3 in CMA-80 allo 0-60%) (44 mg) base libera di **244k** come un solido bianco. La base libera è stata convertita nel sale cloridrato come descritto nella preparazione del sale cloridrato del composto **244i** dalla sua base libera nello schema 244 a dare (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanammido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**244k**) (46 mg, 31% per 2 fasi) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,72 - 8,62 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (bs, 3H), 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,73 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,40 - 7,01 (m, 3H), 4,11 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,79 (m, 6H), 0,61 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), -0,05 - 0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80, -122,48; MS (ES+) 637,6 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 2,61$ [0,23, CH_3OH]; Analisi calcolata per $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,11; H, 5,74; Cl, 9,40; N, 11,14; Trovato: C, 53,98; H, 5,70; Cl, 9,78; N, 11,09.



Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**245c**)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (245a**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoile)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**216c**) (893 mg, 1,180 mmol) in MeOH (15 mL) raffreddata a 0 °C è stato addizionato HCl (0,89 mL, 3,56 mmol, 4 N in 1,4-diossano) e agitato a circa 0 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (0,610 mL, 4,38 mmol) a 0 °C e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1), poi cloroformio/CMA80 1:1] a dare *terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**245a**) (140 mg, 18,2%) come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 - 8,40 (m, 2H), 7,64 - 7,25 (m, 10H), 7,18 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,15-0,90 (m, 2H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), -0,04 to -0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,63 , -123,81; MS (ES⁺): 653,5 (M+1)

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (245b**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**245a**) (126 mg,

0,193 mmol) in piridina (5 mL) è stata addizionata N,N-dimetilpiridina-4-ammina (24,00 mg, 0,196 mmol), metansolfonilcloruro (0,018 mL, 0,232 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 19 ore. Ulteriore metansolfonilcloruro (0,03 mL, 0,03 mL, 0,08 mL, 0,15 mL, 0,15 mL) è stato addizionato ogni giorno per cinque giorni consecutivi e il riscaldamento è stato continuato

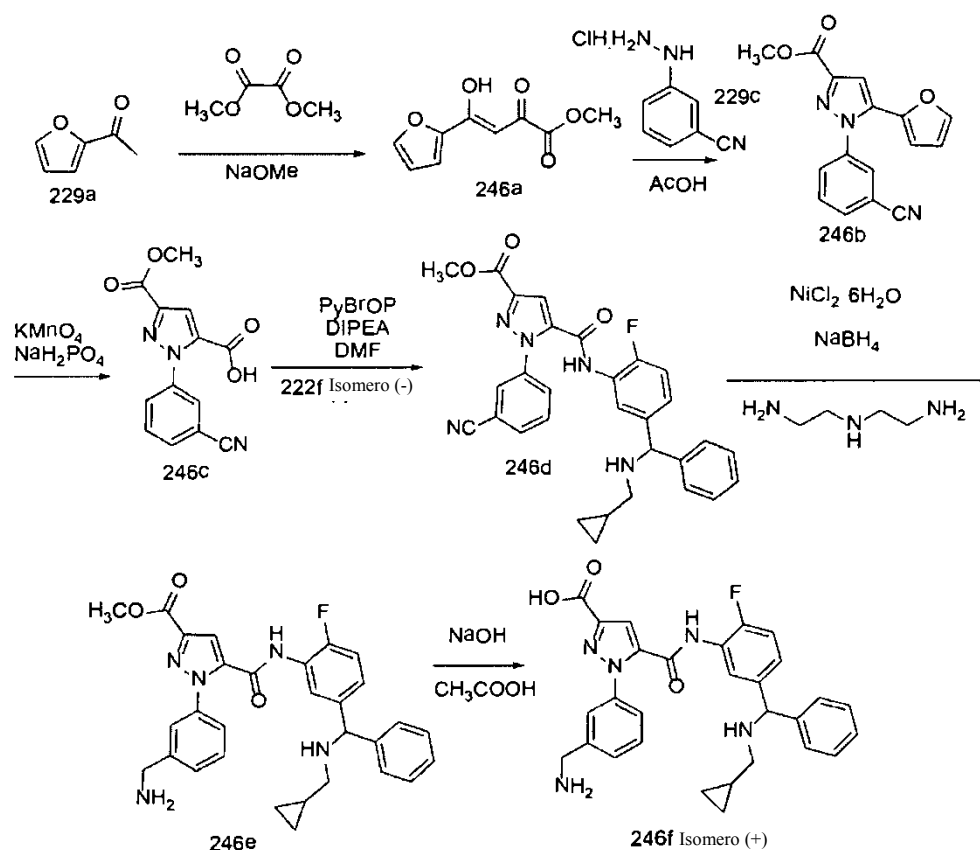
a 70 °C durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (120 mL), lavata con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**245b**) (30 mg, 21,3%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,54 - 8,50 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 - 7,17 (m, 11H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,65-2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,15 - 0,90 (m, 1H), 0,93 - 0,71 (m, 1H), 0,64-0,48 (m, 1H), 0,39 - 0,20 (m, 2H), 0,03 - 0,21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,80 , -121,96; MS (ES⁺): 753,4 (M+23)

Fase 3: Preparazione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (245c**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**245b**) (27 mg, 0,037 mmol) in etanolo (6 mL) è stato addizionato HCl concentrato (0,03 mL, 0,366 mmol) e riscaldato a riflusso per 45 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**245c**) (23 mg, 88%) sale cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,39 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,77 - 7,45 (m,

8H), 7,33 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 4,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,76-2,25 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,15-0,95 (m, 1H), 0,90-0,70 (m, 1H), 0,65-0,50 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), -0,01 - -0,20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 60,79 , -121,16; MS (ES⁺): 631,4 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 7,62$ [0,105, CH_3OH]; Analisi calcolata per

5 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 48,72; H, 4,91; N, 11,36; Trovato: C, 48,61; H, 4,91; N, 10,99.
Schema 246



Preparazione di acido (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilico (246f)

10 **Fase 1: Preparazione di metile 4-(furan-2-il)-4-idrossi-2-ossobut-3-enoato (246a)**

A una soluzione di 1-(furan-2-il)etanone (229a) (13,76 g, 125 mmol) e dimetilossalato (14,76 g, 125 mmol) in THF (500 mL) è stato addizionato goccia a goccia metossido di sodio

(25% in metanolo, 29,7 g, 137 mmol). La sospensione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con etere a dare metile 4-(furan-2-il)-4-idrossi-2-ossobut-3-enoato (**246a**) (11,7 g, 59,6 mmol, resa del 47,7%) come un solido marrone, che è stato preso come tale per la fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H).

Fase 2: Preparazione di metile 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilato (246b)

A metile 4-(furan-2-il)-4-idrossi-2-ossobut-3-enoato (**246a**) (4 g, 20,39 mmol) e 3-idrazinilbenzonitrile cloridrato (**229c**) (2,94 g, 17,33 mmol) è stato addizionato AcOH (40 mL) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela è stata concentrata nel vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 300 g, eluendo allo 25% di etilacetato in esano) a fornire metile 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**246b**) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); MS (ES+) 294,2 (M+1), 316,2 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(metossicarbonil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (246c)

Il composto **246c** è stato preparato mediante ossidazione di metile 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**246b**) (2 g, 6,82 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 5 dello schema 229 a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 25 g, eluendo con CMA80 in cloroformio allo 0-100%) acido 1-(3-cianofenil)-3-(metossicarbonil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**246c**) (0,753 g, resa del 41%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 2H), 7,72 - 7,59 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,83 (s, 3H); MS (ES+): MS (ES+) 272,2 (M+1), 294,2 (M+Na), 565,3

(2M+Na); MS (ES-) 270,2 (M-1), 541,3 (2M-1).

Fase 4: Preparazione di metile 1-(3-cianofenil)-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (246d)

- 5 Il composto **246d** è stato preparato da acido 1-(3-cianofenil)-3-(metossicarbonil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**246c**) (0,706 g, 2,60 mmol) e (-)-5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (0,844 g, 3,12 mmol) come descritto nella fase 3 dello schema 208 a fornire metile 1-(3-cianofenil)-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**246d**) che è stato utilizzato come tale senza purificazione nella fase successiva; MS (ES+) 524,4 (M+1); MS (ES-) 522,5 (M-1).

Fase 5: Preparazione di metile 1-(3-(amminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (246e)

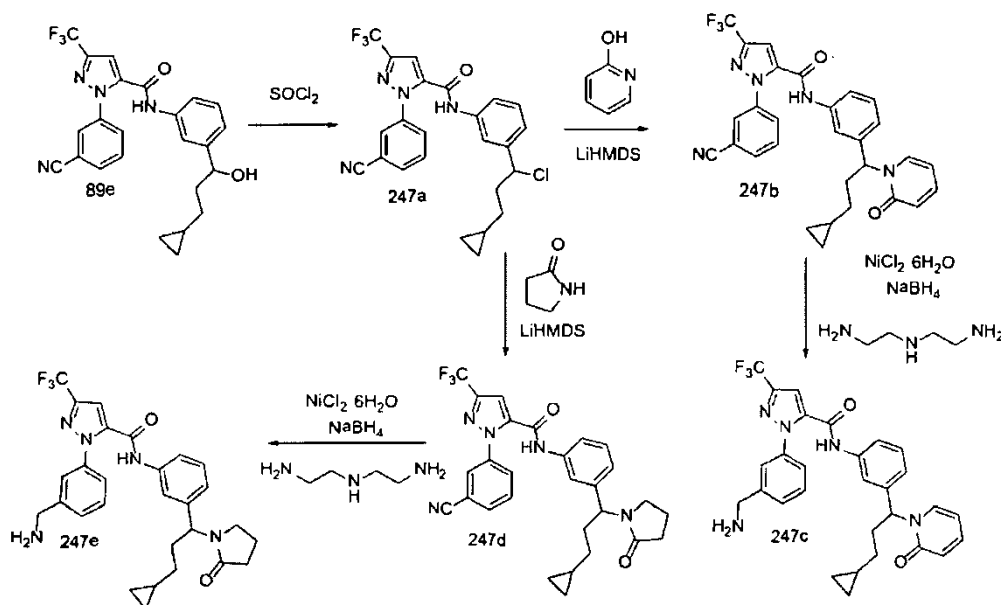
- 15 Il composto **246e** è stato preparato da metile 1-(3-cianofenil)-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**246d**) (1,66 g, 3,17 mmol) secondo la procedura riportata per la preparazione del composto **15g** nella fase 6 dello schema 15 a fornire dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%) metile 1-(3-(amminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**246e**) (0,126 g, resa dell'8%) come un solido bianco; MS (ES+): MS (ES+) 528,4 (M+1); MS (ES-) 526,5 (M-1).

Fase 6: Preparazione di acido (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilico (246f)

25

A una soluzione di metile 1-(3-(amminometil)fenil)-5-(5-
((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilato
(**246e**) (0,119 g, 0,226 mmol) in metanolo (2,4 mL) e THF (2,4 mL) a temperatura ambiente è
stato addizionato idrossido di sodio acquoso (2,256 mL, 2,256 mmol) e agitato a temperatura
5 ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata spenta con acido acetico (0,155 mL, 2,71
mmol), agitata per 10 minuti e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato
purificato due volte mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 25 g, eluendo con
CMA80 in cloroformio, 0-100%, seconda colonna: gel di silice 12 g, eluendo con metanolo in
cloroformio dallo 0-100%] fino ad acido (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-5-(5-
10 ((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazolo-3-carbossilico
(**246f**) (19 mg, resa del 16%) come un solido incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,37
(s, 1H, D_2O scambiabile), 8,13 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,44 - 7,09 (m, 12H), 4,81
(s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,90 (dq, $J = 13,0, 6,9, 6,0$ Hz, 1H), 0,42 - 0,28
(m, 2H), 0,03 (dt, $J = 5,0, 2,7$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,25; MS (ES^+):
15 MS (ES^+) 514,4 (M+1); MS (ES^-) 512,4 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)2,86$ [0,07, MeOH].

Schema 247



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (247c)

Fase 1: Preparazione di N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (247a)

5 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**89e**) (200 mg, 0,440 mmol) in diclorometano (12 mL) a 0 °C è stato addizionato dicloruro solforoso (0,070 mL, 0,946 mmol) ed è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata nel vuoto a fornire N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-
10 1H-pirazolo-5-carbossammide (**247a**) che è stata utilizzata come tale senza ulteriore purificazione.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (247b)

15 A una soluzione di piridin-2-olo (216 mg, 2,200 mmol) in THF (5 mL) è stata addizionata litio bis(dimetilsilil)ammide (2,20 mL, 2,200 mmol, 1 M in THF) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. A questa è stata addizionata una soluzione di N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247a**) in DMF (10 mL) ed è stata riscaldata a 70 °C per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con
20 acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata su MgSO₄ filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a ottenere 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247b**) (49 mg, 21%) come un solido bianco sporco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H),
25

7,79 - 7,60 (m, 4H), 7,55 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,44 - 6,38 (m, 1H), 6,23 (td, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,13 - 6,05 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,29 - 0,92 (m, 2H), 0,80 - 0,61 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), 0,06 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,76; MS (ES $^{+}$): 532,5 (M+1).

5 **Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (247c)**

Il composto **247c** è stato preparato da 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247b**) (44 mg, 0,083 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 6 dello schema 89 per il composto

10 **89f** a fornire dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247c**) (25 mg, 56,4%) base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,27 (m, 5H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,43 - 6,37 (m, 1H),

15 6,27 - 6,20 (m, 1H), 6,08 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,27 - 0,93 (m, 2H), 0,77-0,60 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,05 to 0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,51; MS (ES $^{+}$) 536,5 (M+1).

La base libera di composto **247c** (18 mg, 0,034 mmol) è stata disciolta in metanolo (1 mL), è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,034 mL) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a

20 essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua (0,5 mL) seguita da liofilizzazione a ottenere 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247c**) cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,31 (s, 3H), 7,71 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,65 - 7,51 (m, 5H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 9,0, 1,4$ Hz, 1H),

25 6,23 (td, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,21 (m, 2H),

1,09 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,60; MS (ES+) 536,5 (M+1), (ES-) 534,5 (M-1), 570,5 (M+Cl). Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247e**)

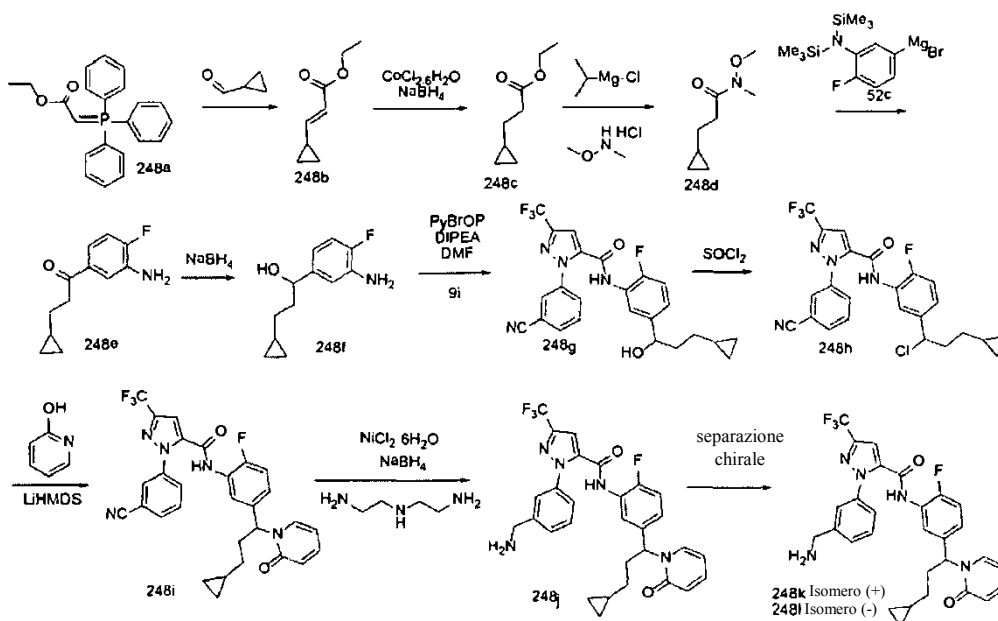
5 **Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (247d)**

Il composto **247d** è stato preparato da N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247a**) (0,44 mmol) e pirrolidin-2-one (0,169 mL, 2,200 mmol) secondo la procedura riportata per il composto **247b** nella
10 precedente fase 2 di questo schema a fornire dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)]. Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247d**) (11 mg, 4,8%) come una gomma incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,18 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H),
15 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 2,07 - 1,70 (m, 6H), 1,24 - 0,98 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,51 - 0,24 (m, 2H), 0,12 - -0,15 (m, 2H); MS 522,4 (M+1), 544,5 (M+Na); (ES-) 520,4 (M-1). Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247e**)
20

Il composto **247e** è stato preparato da 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247d**) (10 mg, 0,019 mmol) secondo la procedura ripostata nella fase 6 dello schema 89 per il composto **89f** a fornire dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con
25 cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-

ossopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**247e**) (3 mg) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,55 - 7,35 (m, 6H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 5,24 - 5,13 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,45 - 3,30 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,32 (m, 2H), 2,09 - 1,84 (m, 2H), 1,26 - 1,05 (m, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,80 - 0,65 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,06 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64,55; MS (ES+) 526,4 (M+1).

Schema 248



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248j**)

Fase 1: Preparazione di (E)-etile 3-ciclopropilacrilato (**248b**)

A una soluzione di 1-(trifenilfosforaniliden)pentan-2-one (**248a**) (994 g, 2853 mmol) in diclorometano (3000 mL) è stata addizionata ciclopropancarbaldeide (200 g, 2853 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 20 ore. La miscela di reazione è stata concentrata a 1/3 del volume diluita con esano (1000 mL) e concentrata sotto vuoto. La miscela di reazione è stata diluita con esano (3000 mL) agitata per 10 minuti. Il solido ottenuto dall'ossido di trifenilfosfina è stato rimosso mediante filtrazione. Il filtrato è stato concentrato a dare (E)-etile 3-

ciclopropilacrilato (**248b**) (410 g, 2925 mmol, resa del 103%) come un olio incolore, che è stato utilizzato come tale per la fase successiva senza purificazione; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,38 (dd, $J = 15,4, 10,2$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,64 (dt, $J = 10,2, 8,0, 4,6$ Hz, 1H), 1,19 (td, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 3H), 0,98 — 0,82 (m, 2H), 0,75 — 0,62 (m, 2H).

Fase 2: Preparazione di etile 3-ciclopropilpropanoato (**248c**)

A una soluzione di (E)-etile 3-ciclopropilacrilato (**248b**) (290 g, 2069 mmol) in metanolo (2000 mL) raffreddata a 5 °C è stato addizionato cloruro di cobalto (II) esaidrato (24,61 g, 103 mmol) seguito dall'addizione goccia a goccia di una soluzione di sodio tetraidroborato (157 g, 4138 mmol) in DMF (500 mL) a una velocità tale che la temperatura interna non poteva salire oltre i 10 °C. La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora a 5 °C, versata in acqua (5000 mL) e agitata per 15 minuti. La risultante soluzione sospesa nera è stata filtrata su un tampone di celite, lavata con diclorometano (3×800 mL). Lo strato acquoso è stato separato ed estratto con diclorometano (2×600 mL). Gli strati di diclorometano sono stati combinati, lavati con acqua (2 x 1500 mL), soluzione salina, essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto con temperatura del bagno al di sotto di 40 °C a dare etile 3-ciclopropilpropanoato (**248c**) (260 g, resa dell'88%) come un liquido incolore; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,03 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,75 - 0,59 (m, 1H), 0,40 - 0,31 (m, 2H), 0,06 - -0,06 (m, 2H).

Fase 3: Preparazione di 3-ciclopropil-N-metossi-N-metilpropanammide (**248d**)

A una soluzione di etile 3-ciclopropilpropanoato (**248c**) (260 g, 1828 mmol) in THF (2000 mL) raffreddata a -10 °C è stato addizionato N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (268 g, 2743 mmol), seguito dall'addizione goccia a goccia di isopropilmagnesio cloruro (2743 mL, 5485 mmol, 2 M in THF). La miscela è stata agitata a -10 °C per due ore, spenta con soluzione di NH_4Cl saturo (4000 mL) e lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Lo strato di THF è

stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2×1000 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina, essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati nel vuoto a dare 3-ciclopropil-N-metossi-N-metilpropanammide (**248d**) (240 g, 1527 mmol, resa dell'83%) come un liquido arancione; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,66 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,39 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,08 - -0,09 (m, 2H).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (248e)

A una soluzione di 3-ciclopropil-N-metossi-N-metilpropanammide (**248d**) (240 g, 1527 mmol) in THF (2000 mL) raffreddata a 5°C è stata addizionata goccia a goccia una soluzione preparata fresca di (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro (52c) (1908 mL, 1527 mmol, 1 M in THF) mantenendo la temperatura interna intorno ai 5°C durante l'addizione. La reazione è stata agitata a 5°C per 2 ore, spenta con HCl 3 N (1000 mL) e agitata per 2 ore. La miscela è stata basificata con NaHCO_3 solido ed estratta con etilacetato (2×500 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su MgSO_4 , filtrati e concentrati sotto vuoto a dare il grezzo **248e**. Il materiale grezzo è stato disciolto in isopropanolo (150 mL) e agitato per una notte. Il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione lavato con isopropanolo ed essiccato a fornire 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**248e**) (90 g, 28,46% prima raccolta) come un solido bianco. Il filtrato è stato concentrato, tenuto a temperatura ambiente per 6 ore e il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione a dare 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**248e**) (50 g, 15,81%, seconda raccolta) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (ddd, $J = 8,4, 4,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 11,1, 8,4$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,82 - 0,65 (m, 1H), 0,41 - -0,33 (m, 2H), 0,10 - -0,02 (m, 2H); MS (ES+) 208,2 (M+1), (ES-) 206,2 (M-1); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ -128,24;

Fase 5: Preparazione di 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-olo (248f)

A una soluzione di 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**248e**) (13,63 g, 65,8 mmol) in THF (150 mL) e metanolo (300 mL) a 0 °C è stato addizionato boroidruro di sodio (5,08 g, 132 mmol) e agitato a 0 °C per 1 ora. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (800 mL), neutralizzata con acido acetico, lavata con acqua (2 x 300 mL), soluzione salina (300 mL), essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 4:1)] a dare 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-olo (**248f**) (11,47 g, 53,8 mmol, resa dell'83%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,86 (dd, J = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 2H), 1,26 - 1,01 (m, 2H), 0,73 - 0,54 (m, 1H), 0,45 - 0,24 (m, 2H), 0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO$) δ -138,16; MS (ES+) 210,1 (M+1); (ES-) 208,1 (M-1).

Fase 6: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (248g)

A una soluzione di acido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**9i**) (2,419 g, 8,60 mmol) in DMF (40 mL) è stato addizionato 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-olo (**248f**) (1,5 g, 7,17 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (7,50 mL, 43,1 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP, 4,02 g, 8,60 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 19 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con acqua (200 mL) ed estratta con etilacetato (2x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina

(50 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 4:1)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248g**) (2,22 g, 66%) come un solido giallo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,13 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 5,22 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,52 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,73 - 1,55 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,72 - 0,54 (m, 1H), 0,41 - 0,28 (m, 2H), -0,02 - -0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,94, -124,07; MS (ES-) 471,5 (M-1).

Fase 7: N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (248h)

A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248g**) (645 mg, 1,365 mmol) in diclorometano (36 mL) a 0 °C è stato addizionato dicloruro solforoso (0,220 mL, 2,98 mmol) e lasciato riscaldare a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto a fornire N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248h**) che è stata utilizzata come tale senza ulteriore purificazione.

Fase 8: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (248i)

A una soluzione di piridin-2-olo (669 mg, 6,83 mmol) in THF (15 mL) è stata addizionata Litio bis(dimetilsilil)ammide (6,90 mL, 6,90 mmol, 1 M in THF) agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. A questa è stata addizionata una soluzione di N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248h**) (1,365 mmol) in DMF (10 mL) e

riscaldata a 70 °C per 14 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata su MgSO₄ filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a fornire 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248i**) (81 mg, 0,147 mmol, 10,8%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 3H), 6,42-6,37 (m, 1H), 6,24 (td, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 6,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,32 - 0,92 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,43-0,30 (m, 2H), -0,05 to -0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,95, -121,40; MS (ES⁺) 550,3 (M+1), 572,3 (M+Na), 548,3 (M-1).

Fase 9: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (248j**)**

Il composto **248j** è stato preparato da 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248i**) (45 mg, 0,082 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 6 dello schema 89 per il composto **89f** a fornire dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248j**) (28 mg, 0,051 mmol, 61,8%) base libera come una gomma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 18,6 Hz, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 6,43 - 6,35 (m, 1H), 6,23 (td, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 6,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,31 - 2,07 (m, 2H), 1,21 - 0,90 (m, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 1H), 0,44 - 0,22 (m, 2H), 0,10 - -0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,72, -

121,87.

La base libera è stata disciolta in metanolo (5 mL) è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,050 mL) e concentrato nel vuoto a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide

5 **(248j)** (29 mg, 89%) cloridrato come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,80 - 7,26 (m, 10H), 6,43 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,25 (q, J = 8,2, 6,8 Hz, 2H), 1,25-0,95 (m, 2H), 0,80-0,65 (m, 1H), 0,45-0,35 (m, 2H), 0,13 - -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,63, -121,38; MS (ES⁺): 554,4 (M+1). Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(248k)**, (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(248l)** 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide racemica **(248j)** (350
10 mg) è stato separato utilizzando il metodo di SFC preparativa.

Colonna: ChiralPak AD-H 2,1 x 25 cm di Chiral Technologies; CO₂ Co-solvente (solvente B) isopropanolo con 1% di isopropilammina; Metodo isocratico: 25% Co-solvente a 80 g/min; Pressione di sistema 100 bar; Temperatura della colonna 40 °C; diluenti campione metanolo, a fornire:

20 1. Picco 1 corrispondente a (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il) propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide **(248l)** (91,4 mg, > 99,99) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 9,1, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 6,35 (td, J = 6,8, 1,4 Hz, 1H), 6,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,35 - 2,13 (m, 2H), 1,36 - 0,97 (m, 2H),
25

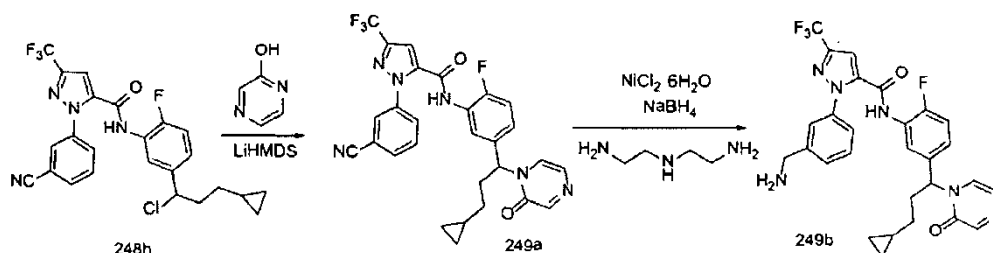
0,79 - 0,62 (m, 1H), 0,49 - 0,31 (m, 2H), 0,01 - -0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64,56, -126,36; MS (ES+) 554,3 (M+1); (ES-) 552,3 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_{\text{D}} = (-)$ 138,95 (MeOH, 0,535). La base libera di composto (**248l**) (87 mg, 0,157 mmol) è stata disciolta in metanolo (10 mL), filtrata, è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,16 mL) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua (5 mL) e liofilizzato a fornire il sale HCl (59 mg) come un solido bianco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,30 (s, 3H, D₂O scambiabile), 7,77 - 7,65 (m, 3H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 6,39 (dd, $J = 9,2, 1,4$ Hz, 1H), 6,24 (td, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,01 - -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,83, -121,63; MS (ES+) 554,3 (M+1); MS (ES-) 588,3 (M+Cl); Purezza chirale > 99,99% ee;

2. Il picco 2 corrispondente a (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**248k**) (89,4 mg, 98,2% ee); ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 - 7,23 (m, 6H), 7,17 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 6,39 - 6,30 (m, 1H), 6,24 - 6,13 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,43 - 2,15 (m, 2H), 1,35 - 1,16 (m, 1H), 1,14 - 0,99 (m, 1H), 0,96 - 0,65 (m, 1H), 0,47 - 0,26 (m, 2H), -0,04 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64,57, -126,35; Rotazione ottica: $[\alpha]_{\text{D}} = (+)$ 144,61 (MeOH, 0,52); la base libera del composto (**248k**) (82 mg, 0,148 mmol) è stata disciolta in metanolo (10 mL), filtrata, è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,16 mL) ed è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua (5 mL), e liofilizzato a dare sale HCl (65 mg) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 7,41 - 7,25 (m, 3H), 6,39 (dd, $J = 9,1, 1,3$ Hz, 1H), 6,24 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,30 - 2,14 (m, 2H), 1,25 - 0,91 (m, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 1H), 0,46 -

0,28 (m, 2H), 0,05 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,82, -121,62; purezza
chirale 98,87% ee

Il seguente metodo analitico è stato utilizzato per verificare la purezza chirale dei
composti **248k** e **243l**; Colonna: ChiraCel AD-H 250 mm/5 μm 4,6 mm; Sistema di solvente:
80:20 di Esano/Etanol con 0,1 TEA; Portata: 1,0 mL/min; temperatura colonna: 25 $^{\circ}\text{C}$;
Volume di iniezione: 5 μL ; Rilevazione UV: 260 nm.

Schema 249



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (249b)

Fase 1: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (249a)

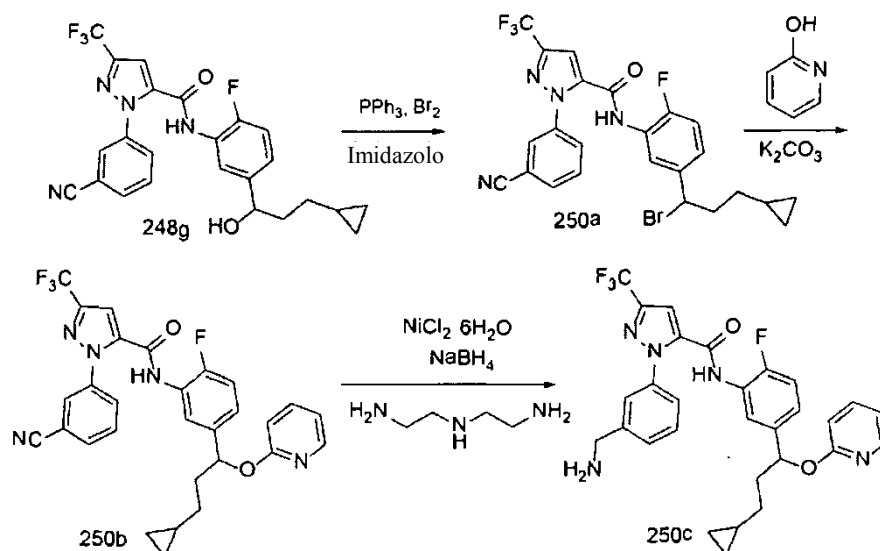
A una soluzione di pirazin-2-olo (431 mg, 4,40 mmol) in THF (10 mL) è stato
addizionato LiHMDS (4,40 mL, 4,40 mmol, 1 M in THF), agitato a temperatura ambiente per
0,5 ore e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. A questa è stata addizionata una soluzione
di N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazolo-5-carbossammide (**248h**) (0,88 mmol) in DMF (18 mL) e riscaldata a 70 $^{\circ}\text{C}$ per 14 ore.
La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato (200 mL), lavata con acqua (2 x 75 mL),
soluzione salina (75 mL), essiccata su MgSO_4 filtrata e concentrata sotto vuoto. Il prodotto
grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con
esani/etilacetato (da 1:0 a 1:1)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-
1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**249a**) (141 mg,
0,256 mmol, 29,1%) come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,62 (s,

1H), 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,027,97 (m, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 4,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 5,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,15 - 0,96 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,44 - 0,25 (m, 2H), 0,05 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,79 , -120,66;
5 MS (ES+) 551,4 (M+1); 573,4 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (249b)

Il composto **249b** è stato preparato da 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
10 (**249a**) (124 mg, 0,225 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 6 dello schema 89 per il composto **89f** a fornire dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice, eluendo con cloroformio/metanolo (da 1:0 a 9:1)] il composto **248j** (20 mg, 0,036 mmol, 16,01%) base libera come un solido marrone. La base libera è stata disciolta in metanolo (5
15 mL), è stato addizionato HCl 4 N (acquoso 0,050 mL) e concentrato nel vuoto a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**249a**) (21 mg, 92,19%) cloridrato come un solido bianco sporco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,41 (s, 3H), 8,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 4,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,48
20 (m, 4H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 5,88 (dd, $J = 9,1, 7,0$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37 - 2,13 (m, 2H), 1,21 - 0,96 (m, 2H), 0,78 - 0,60 (m, 1H), 0,45 - 0,27 (m, 2H), 0,02 - -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,84, -121,00; MS (ES+) 555,4 (M+1), (ES-) 553,4 (M-1).

Schema 250



Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-ilossi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (250b)

Fase 1: Preparazione di N-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (250a)

A una soluzione di trifenilfosfina (0,833 g, 3,18 mmol) in diclorometano (30 mL) a 0 °C è stato addizionato bromo (0,131 mL, 2,54 mmol) per un periodo di 2 minuti. Alla reazione a 0 °C è stata addizionata goccia a goccia una soluzione premiscelata di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (0,6 g, 1,270 mmol) e imidazolo (0,216 g, 3,18 mmol) in diclorometano (30 mL). La reazione è stata agitata a 0 °C per 15 minuti, lasciata riscaldare a temperatura ambiente per un periodo di 1 ora e diluita con diclorometano (100 mL). La soluzione è stata fatta passare attraverso un tampone di gel di silice eluendo con etilacetato in esani (dal 20 al 30%) a ottenere N-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**250a**) (680 mg, 1,270 mmol, resa del 100%) come un semisolido incolore.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,09 (m, 2H), 1,37 - 1,20 (m, 2H), 0,70 (m,

1H), 0,38 (m, 2H), 0,03 - -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97 , -119,88, -122,84.

Fase 2: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-ilossi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (250b)

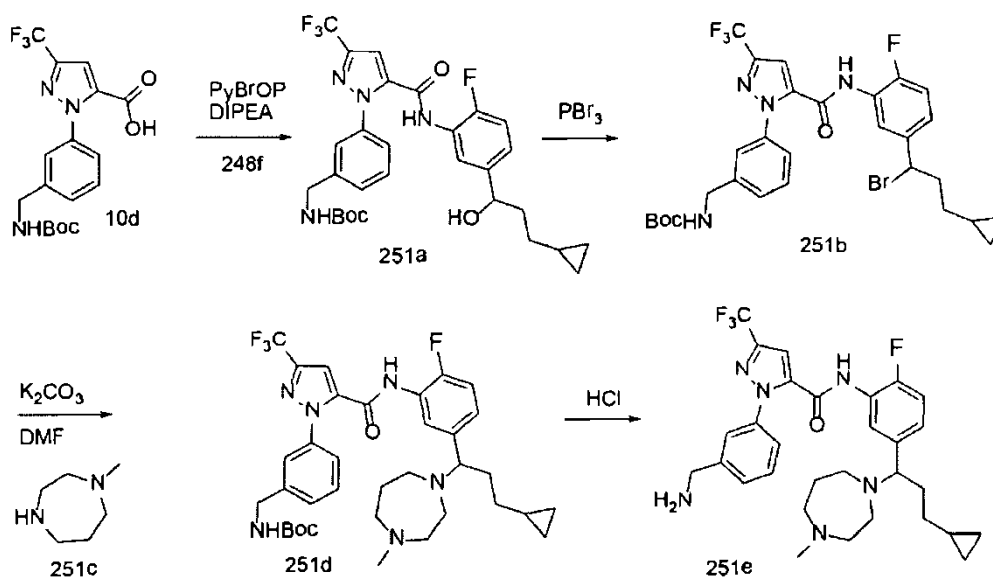
5 A una soluzione di piridin-2-olo (604 mg, 6,35 mmol) in acetonitrile (25 mL) è stato addizionato carbonato di potassio (913 mg, 6,60 mmol) e riscaldato a riflusso per 1 ora. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata addizionata una soluzione di N-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**250a**) (680 mg, 1,27 mmol) in acetonitrile (15 mL) e riscaldata a 70 °C per 8
10 ore. La miscela di reazione è stata sospesa in acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 100 mL). Gli strati di etilacetato sono stati combinati lavati con acqua (2 x 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con una miscela (9:1) di etilacetato e metanolo in esani (dallo 0 al 60%)] a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-ilossi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**250b**)
15 (151 mg, 0,275 mmol, resa del 21,64%) come uno sciroppo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (ddd, *J* = 5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,18 (m, 2H), 6,91 (ddd, *J* = 7,1, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* =
20 8,0, 5,3 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,66 (s, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,01 - -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,94, -120,42 - -124,83.

Fase 3: Preparazione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-ilossi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (250b)

25 A una soluzione di 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-ilossi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**250b**) (145 mg, 0,264 mmol) in

metanolo (5 mL) raffreddata con ghiaccio/acqua è stato addizionato cloruro di nichel (II) esaidrato (16,12 mg, 0,068 mmol), boroidruo di sodio (64,4 mg, 1,669 mmol) in porzioni seguito da agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata spenta con N1-(2-amminoetil)etan-1,2-diammina (0,064 mL, 0,609 mmol) e agitata a temperatura ambiente
5 per 0,5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto per rimuovere il metanolo. La miscela è stata sospesa in acqua (20 mL). Il solido ottenuto è stato raccolto mediante filtrazione e purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 4 g, eluendo con CMA 80 in cloroformio dallo 0 al 100%) a dare 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-ilossi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**250b**) (61 mg,
10 0,110 mmol, resa del 41,8%) come un solido giallo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,148,00 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 17,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 6,91 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 8,2, 5,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 0,79 - 0,56 (m, 1H), 0,41 - 0,24 (m, 2H), -0,02 - -0,08 (m,
15 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73, -123,02 ; MS (ES+) 554,3 (M+1), (ES-) 552,3 (M-1).

Schema 251



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (251e)

Fase 1: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (251a)

5 A una soluzione di acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (4,42 g, 11,47 mmol) in DMF (25 mL) è stato addizionato 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-olo (**248f**) (2 g, 9,56 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (8,32 mL, 47,8 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrOP) (4,92 g, 10,51 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione
10 è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore sotto un'atmosfera di azoto. La reazione è stata diluita con etilacetato (100 mL) lavata con acqua (2 x 75 mL), soluzione salina (75 mL), essiccata, filtrata e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-25%] a fornire terz-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-
15 fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**251a**) (4,04 g, 7,01 mmol, resa del 73,3%) come una schiuma bianca; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 14,3, 7,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 5,21 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,51 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 - 1,07 (m, 2H), 0,74 - 0,56 (m, 1H), 0,43 - 0,24 (m, 2H), 0,03 - 0,12 (m, 2H); ¹⁹F
20 NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,80, -124,41; MS (ES+) 599,3 (M+Na); (ES-) 575,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (251b)

A una soluzione fredda (bagno di acqua ghiacciata) di terz-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato
25 (**251a**) (2,04 g, 3,54 mmol) in THF (20 mL) è stato addizionato PBr₃ (0,112 mL, 1,185 mmol).

La miscela risultante è stata agitata per 40 min a 0 °C e spenta con acqua (50 mL). La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato (2× 25 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con soluzione acqua e soluzione salina (50 mL), essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-25%] a fornire terz-butile 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**251b**) (1,4 g, 2,189 mmol, resa del 61,9%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,07 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,34 - 1,16 (m, 2H), 0,79 - 0,57 (m, 1H), 0,47 - 0,29 (m, 2H), 0,07 - -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,82, -121,25; MS (ES+) 661,2, 663,2 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di terz-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (251d**)**

A una soluzione di terz-butile 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**251b**) (200 mg, 0,313 mmol) e N-metilomopiperazina (**251c**) (143 mg, 1,251 mmol) in N,N dimetilformammide (2 mL) è stato addizionato K₂CO₃ (173 mg, 1,251 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore, spenta con acqua (10mL) ed estratta con EtOAc (3× 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (50 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-90% di EtOAc in esano poi lo 0-40% di CMA80 in CHCl₃) a fornire terz-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**251d**)

(160 mg, 0,238 mmol, resa del 76%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 6H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,69 - 2,53 (m, 4H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,19 - 0,97 (m, 2H), 0,88 - 0,76 (m, 1H), 0,40 - 0,29 (m, 2H), -0,01 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ 60,80, -124,05.

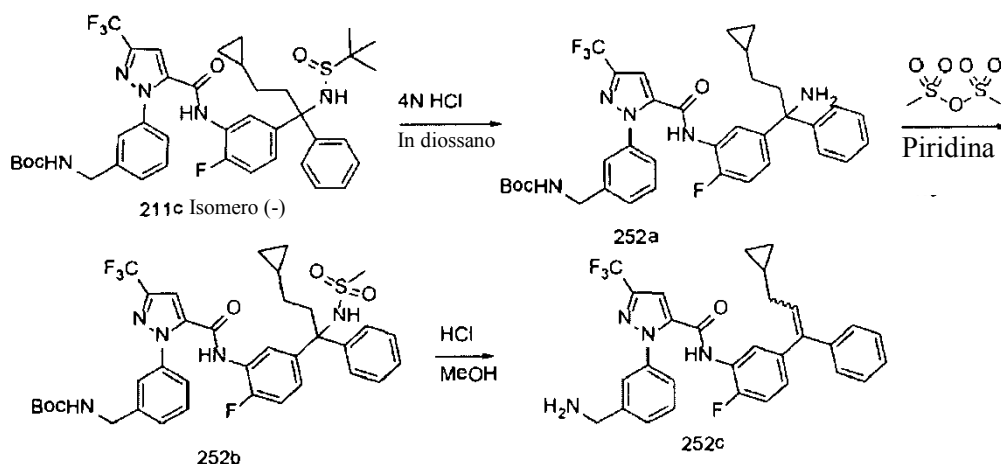
Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-1-pirazolo-5-carbossammide (251e)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)benzilcarbammato (**251d**) (156 mg, 0,232 mmol) in MeOH (3 mL) è stato addizionato HCl (3 N in MeOH, 1,546 mL, 4,64 mmol), agitato a temperatura ambiente per una notte e concentrato sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-80% di CMA80 in CHCl_3), seguito da cromatografia su colonna in fase inversa (colonna C_{18} 30 g, eluendo con lo 0-50% di MeOH in H_2O) a fornire il composto **251e** (110 mg, 0,192 mmol, resa dell'83%) base libera come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,27 - 7,09 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,33 - 3,03 (m, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,47 (m, 4H), 1,33 - 0,92 (m, 5H), 0,70 - 0,57 (m, 1H), 0,41 - 0,22 (m, 2H), -0,01 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,75, -124,00.

A una soluzione di base libera di composto **251e** (89 mg, 0,155 mmol) in MeOH (10 mL) è stato addizionato HCl (3 N in MeOH, 0,389 mL, 1,554 mmol), agitato a temperatura ambiente per 2 ore e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (10 mL, 9,5:0,5, v/v) e crioessiccato a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**251e**) (72

mg, 0,126 mmol, resa dell'81%) cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 - 11,90 (m, 1H), 11,68 - 11,29 (m, 1H), 11,07 - 10,81 (m, 1H), 8,58 (s, 3H), 7,88 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,82 7,70 (m, 3H), 7,69 - 7,50 (m, 4H), 7,52 - 7,36 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,12 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,97 - 3,48 (m, 4H), 3,47 - 3,20 (m, 3H), 2,82 - 2,62 (m, 3H), 2,45 - 2,04 (m, 3H), 1,09 - 0,89 (m, 1H), 0,81 - 0,51 (m, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H), -0,04--0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,81, -119,00; MS (ES+): MS (ES+) 573,3 (M+1).

Schema 252



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (252c)

Fase 1: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (252a)

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**211c**) (1,603 g, 2,118 mmol) in metanolo (18 mL) raffreddata a 0 °C è stato aggiunto acido cloridrico 4 N in diossano (1,6 mL, 6,40 mmol) ed è stata agitata a 0 °C per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata spenta con trietilammina (1,100 mL, 7,89 mmol) e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice, eluendo con esani/10% di metanolo in etilacetato

(da 1:0 a 1:1)] a fornire *terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**252a**) (658 mg, 47,6%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,62 - 7,07 (m, 12H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,31 - 2,07 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,11 - 0,90 (m, 2H), 0,91 - 0,74 (m, 1H), 0,71 - -0,53 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,05 - -0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,79 , -123,62; MS (ES+) 652,4 (M+1), (ES-) 650,4 (M-1).

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (252b**)**

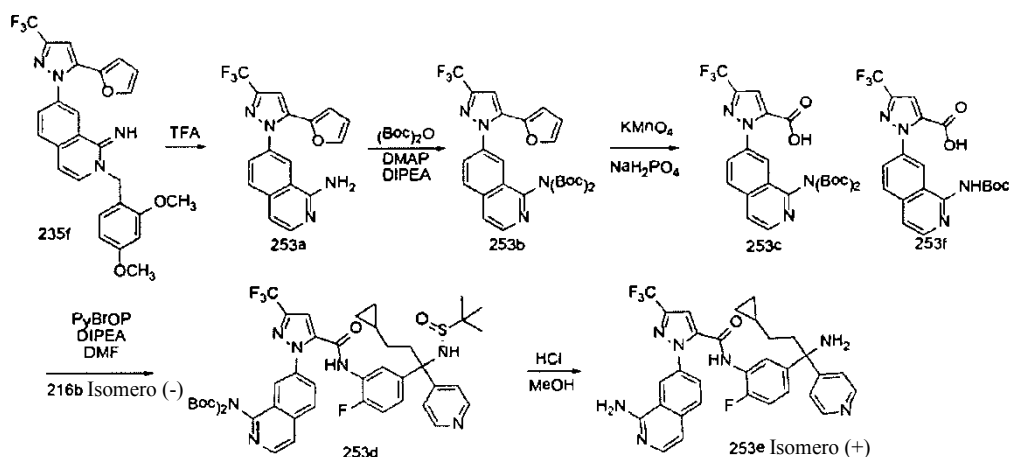
A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**252a**) (145 mg, 0,222 mmol) in diclorometano (10 mL) e piridina (70,4 mg, 0,890 mmol) a 0 °C è stata addizionata anidride metansolfonica (78 mg, 0,445 mmol). La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. È stata addizionata ulteriore DIPEA (0,078 mL, 0,445 mmol) e anidride metansolfonica (78 mg, 0,445 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (10 mL) estratta con diclorometano (3 x 10 mL). Gli strati organici sono stati combinati essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, 12 g eluendo con EtOAc/esa, 0-50%) a fornire *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**252b**) (86 mg) come un solido bianco; MS (ES+) 752,4 (M+23), (ES-) 728,5 (M-1).

Fase 3: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (252c**)**

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-

fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**252b**) (86 mg, 0,118 mmol) in metanolo (20 mL) è stato addizionato HCl (3 N anidro in MeOH, 2 mL) ed è stata riscaldata a riflusso per 30 minuti. La reazione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 12 g, eluendo con CHCl₃ in CMA-80 allo 0-60%) a fornire il composto **252c** (40mg) base libera come un solido bianco. La base libera è stata disciolta in metanolo (10 mL) ed è stato addizionato HCl (3 N anidro in MeOH, 2 mL) a temperatura ambiente. La Soluzione è stata concentrata nel vuoto fino a essiccazione e il residuo è stato disciolto in acqua (2 mL) e due gocce di acetonitrile, liofilizzato a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**252c**) (42 mg, 0,079 mmol, resa del 35,3% in 2 fasi) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (2s, 1H), 8,38 (bs, 3H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,21 (m, 7H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 6,17 (dt, J = 15,1, 7,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 1,94 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 0,87 - 0,68 (m, 1H), 0,49 - 0,29 (m, 2H), 0,14 - -0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,63, -60,64, -122,32, -122,64. (Miscela E e Z); MS (ES+): MS (ES+) 535,4 (M+1); 533,3.4 (M-1); Analisi calcolata per C₃₀H₂₆F₄N₄O.HCl.H₂O: C; 61,17, H; 4,96, N; 9,51; Trovato: C; 61,39, H; 5,02, N; 9,52.

Schema 253



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-

**fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide
(253e)**

Fase 1: Preparazione di 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ammina (253a)

5 Una soluzione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1 (2H)-immina (**235f**) (2,88 g, 5,82 mmol) in TFA (10 mL) e anisolo (5 mL) è stata riscaldata a 90°C per 19 ore, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato prelevato due volte in MeOH (50 mL) e fatto evaporare. Il pH del residuo è stato regolato a 8,0 utilizzando NaHCO₃ acquoso saturo, diluito con acqua (50 mL) ed estratto
10 con etilacetato (2 × 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato/metanolo in esani dallo 0-100%] a fornire 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ammina (**253a**) (0,994 g, resa del 49%) come un solido giallo pallido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H, D₂O scambiabile), 6,52 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 3,6, 0,8 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73; MS (ES⁻): MS (ES⁺) 345,2 (M+1); MS (ES⁻) 379,2 (M+Cl).

Fase 2: Preparazione di di-*terz*-butile 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-iliminodicarbonato (253b)

20 A una soluzione di 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ammina (**253a**) (12,177 g, 35,4 mmol) in acetonitrile (150 mL) è stato aggiunto DIPEA (14,83 mL, 85 mmol), (BOC)₂O (61,6 mL, 265 mmol) e DMAP (1,080 g, 8,84 mmol). La miscela è stata riscaldata a 50 °C per una notte, raffreddata a temperatura ambiente e
25 concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato trattato con soluzione salina/acqua (100 mL/400 mL)

ed estratto con etilacetato (2×750 mL). Gli organici combinati sono stati essiccati su MgSO_4 anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-80%) a dare di-*terz*-butile 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-iliminodicarbonato (**253b**) (13,621 g, resa del 71%) come un solido marrone; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,91 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,54 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 1,27 (s, 18H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,99.

MS (ES⁺): MS (ES⁺): 567,2 (M+Na).

Fase 3: Preparazione di acido 1-(1-(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (253c**) e acido 1-(1-(*terz*-butossicarbonilammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253f**)**

A una soluzione di *terz*-butile 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-iliminodicarbonato (**253b**) (5,70 g, 10,47 mmol) in *t*-BuOH (220 mL) è stato addizionato sodio diidrogenofosfato acquoso al 5% (2,387 g, 19,90 mmol) in acqua (50 mL) seguito da permanganato di potassio (3,31 g, 20,94 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 13 ore, spenta con 2-propanolo (350 mL) e agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Celite lavata con 2-propanolo. Il filtrato è stato fatto evaporare fino a essiccazione e purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 80 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%) a fornire il composto **253c** e **253f**. Ciascun composto è stato acidificato separatamente con KHSO_4 1 N (10 mL), estratto con etilacetato (2×30 mL), essiccato su MgSO_4 anidro, filtrato, concentrato sotto vuoto ed essiccato su P_2O_5 a dare:

1. Acido 1-(1-(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-

1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (1,161 g, 2,222 mmol, resa del 21%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 1,29 (s, 18H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,97; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 545,3 (M+Na); MS (ES⁻) 521,3 (M-1).

5 2. Acido 1-(1-(terz-butossicarbonilammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253f**) (0,481 g, resa dell'11%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 11-1), 7,60 (s, 1H), 1,46 (d, *J* = 1,7 Hz, 9H); MS (ES⁻) 421,2 (M-1), 843,2 (2M-1).

10 **Fase 4: Preparazione di-terz-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (253d)**

Il composto **253d** è stato preparato da acido 1-(1-(bis(terz-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (0,261 g, 0,500 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinaammide (216b) (0,234 g, 0,599 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per il composto **208c** ha dato dopo workup il grezzo **253d** è stato utilizzato come tale nella fase successiva; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 916,6 (M+Na); MS (ES⁻) 892,6 (M-1).

20 **Fase 5: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (253e)**

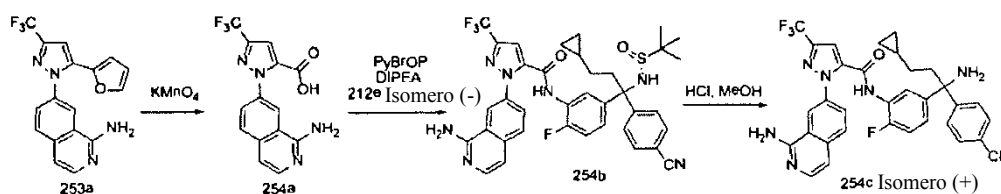
A una soluzione agitata di di-terz-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (253d) (0,671 g, 0,751 mmol) in metanolo (10 mL) è

stato addizionato HCl 3 M (in MeOH, 3,75 mL) e riscaldato a riflusso per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua (25 mL) lavato con MTBE (2 x 50 mL), lo strato acquoso è stato basificato con NaOH 1 N ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati di etilacetato sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash [gel di silice 12 g (quattro colonne separate), eluendo con CMA80 in cloroformio, 0-50%] a dare **253e** (9 mg, 2%) base libera come un solido marrone chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,50 - 8,34 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (ddd, *J* = 8,7, 4,8, 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 10,1, 8,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 3H, D₂O scambiabile, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 0,61 (m, 1H), 0,39 - 0,19 (m, 2H), -0,11 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, D₂O) δ 8,38 (td, *J* = 5,6, 5,1, 1,8 Hz, 3H), 7,90 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 9,0, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,26 - 2,07 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,57 (m, 1H), 0,41 - 0,14 (m, 2H), -0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,71, -123,61; MS (ES⁺): MS (ES⁺): MS (ES⁺) 590,4 (M+1); (ES⁻) 588,4 (M-1).

Il Composto **253e** è stato trattato con HCl 3 N metanolico che ha dato all'evaporazione e liofilizzazione (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**253e**) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,74 (s, 1H, D₂O scambiabile), 11,02 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,80 (s, 3H, D₂O scambiabile), 9,42 (s, 3H, D₂O scambiabile), 8,95 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,00 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO/D₂O-*d*₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,87 - 8,80 (m, 2H), 8,15 (d,

$J = 1,5$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,49 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,12 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,89, -119,82; Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_7\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: C, 48,86; H, 4,89; Cl, 13,96; N, 12,87; Trovato; C, 48,62; H, 4,90; Cl, 14,37; N, 12,97; Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)19,31$ [0,29, MeOH].

Schema 254



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (254c)

Fase 1: Preparazione di acido 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (254a)

Il composto **254a** è stato preparato da 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ammina (**253a**) (0,275 g, 0,799 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 2 dello schema 10 per la preparazione del composto **9i** ha dato acido 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**254a**) (0,077 g, 0,239 mmol, resa del 29,9%) come un solido bianco; MS (ES⁺) 323,2 (M+1), 321,1 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)N-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonamido)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (254b)

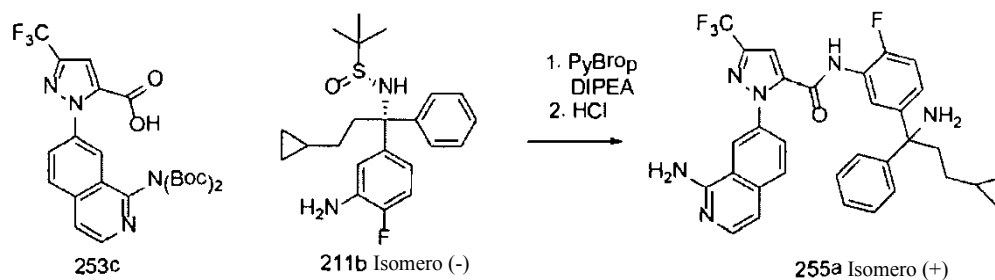
Il composto **254b** è stato preparato da acido 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**254a**) [322 mg, 0,999 mmol, che è stato convertito in sale HCl usando HCl (3 N in MeOH, 3mL) e concentrando sotto vuoto fino a essiccazione

prima dell'uso] e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-)-(4-cianofenil)-3 -ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfinammide (**212e**) (248 mg, 0,600 mmol) secondo la procedura riportata nello schema 237 per la preparazione del composto **237a** ha dato dopo il workup il grezzo **254b** che è stato utilizzato come tale per la fase successiva.

5 **Fase 3: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**254c**)**

Una soluzione del grezzo di cui sopra contenente 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**254b**) in diossano (5 ml) è stato addizionato HCl (4 N in diossano, 2 mL) e riscaldato a riflusso per 15 minuti. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo è stato prelevato in acqua lavata con EtOAc (50 mL) per rimuovere le impurità organiche. Lo strato acquoso è stato basificato con NaOH (1N) ed estratto con EtOAc (2 × 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-40% di CMA-80 in cloroformio) a fornire (+)-N-(5-(1-ammino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**254c**) (17 mg, 0,028 mmol, resa del 2,77%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 1H), 7,88 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 4H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,30 - 7,13 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 1,13 - 0,79 (m, 2H), 0,74 - 0,51 (m, 1H), 0,42 - 0,23 (m, 2H), -0,01 - -0,24 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,74, -123,59; IR (KBr) 2230 cm⁻¹; Rotazione ottica: [α]_D = (+) 11,61 (0,155, metanolo).

Schema 255

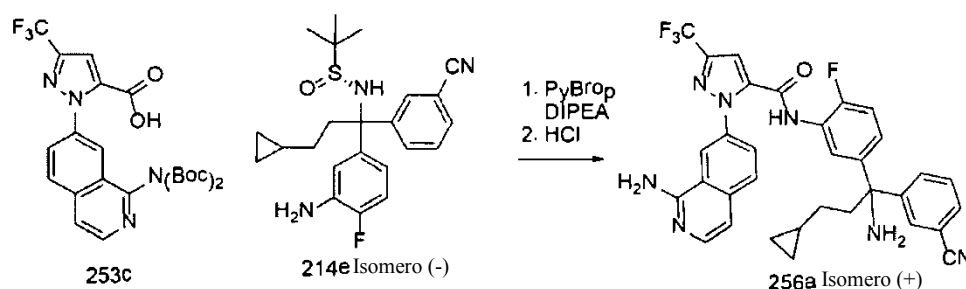


Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (255a**)**

A una soluzione di acido 1-(1-(bis(terz-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (60 mg, 0,115 mmol) in DMF (5 mL) è stato addizionato (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**211b**) (53,5 mg, 0,138 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (30,1 μ L, 0,172 mmol) e bromo-tris-pirrolidino fosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 64,2 mg, 0,138 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore e diluita con etilacetato (100 mL) lavata con acqua (2 $\times$ 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccata, filtrata e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a fornire il residuo grezzo. Il residuo è stato disciolto in diossano anidro (5 mL), è stato addizionato HCl (4N in diossano, 2 mL) e riscaldato a 60 $^{\circ}$ C per 50 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua lavato EtOAc (50 mL). Lo strato acquoso è stato basificato con NaOH (1N) ed estratto con EtOAc (2 $\times$ 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-40% di CMA-80 in cloroformio) a fornire il composto **255a** as a base libera, che è stato convertito nel sale HCl a fornire (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**255a**) (22 mg, 0,037 mmol, resa del 32,5%) sale cloridrato come un solido

bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (s, 1H), 9,22 (s, 4H), 8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 2H), 7,49 - 7,22 (m, 8H), 2,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 1,17 - 1,00 (m, 2H), 0,72 - 0,53 (m, 1 H), 0,38 - 0,23 (m, 2H), -0,03 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,70, -120,69; MS (ES+): MS (ES+) 589,4 (M+1); 587,4 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)$ 8,42 (0,285, metanolo); Analisi calcolata per: $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; C, 53,71; H, 5,07; N, 11,74; Trovato: C, 53,63; H, 4,98; N, 11,65.

Schema 256

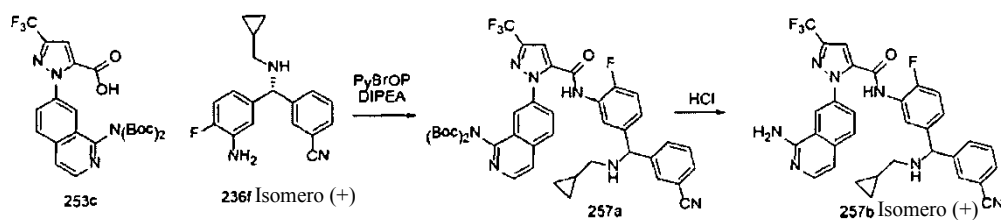


Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (256a)

A una soluzione di acido 1-(1-(bis(terz-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (253c) (40 mg, 0,077 mmol) in DMF (5 mL) è stato addizionato (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfinammide (214e) (31,7 mg, 0,077 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (13,37 μL , 0,077 mmol) e bromo-tris-pirrolidinofosfonio esafluorofosfato (PyBrop, 35,7 mg, 0,077 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore e diluita con etilacetato (100 mL) lavata con acqua (2×50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccata, filtrata e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione a fornire il residuo grezzo. Il residuo è stato disciolto in diossano anidro (5 mL), è stato addizionato HCl (4N in diossano, 2 mL) e riscaldato a 60°C per 50 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a

essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-40% di CMA-80 in cloroformio) a fornire il composto **256a** come una base libera, che è stata convertita nel sale HCl a fornire (+)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**256a**) (7 mg, 0,011 mmol, resa del 14,90%) cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,37 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,36 (s, 3H), 9,16 (s, 3H), 8,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,92 - 7,81 (m, 3H), 7,79 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 10,0, 8,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,4, 4,0 Hz, 2H), 2,61 - 2,38 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 0,31 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,69, -120,30; MS (ES+): MS (ES+) 614,4 (M+1); 612,4 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 15,38 (0,13, metanolo).

Schema 257



Preparazione di (+)-1-(1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (257b)

Fase 1: Preparazione di di-terz-butile (7-(5-((5-((3-cianofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-il)carbammato (257a)

Il composto **257a** è stato preparato da acido 1-(1-(bis(terz-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (0,839 g, 1,60 mmol) e (+)-3-((3-ammino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)benzonitrile (**236f**) (0,569 g, 1,927 mmol) secondo la

procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per il composto **208c** ha dato dopo il workup il grezzo **257a** che è stato utilizzato come tale nella fase successiva; MS (ES+) 800,4 (M+1), 822,4 (M+Na); MS (ES-) 798,4 (M-1).

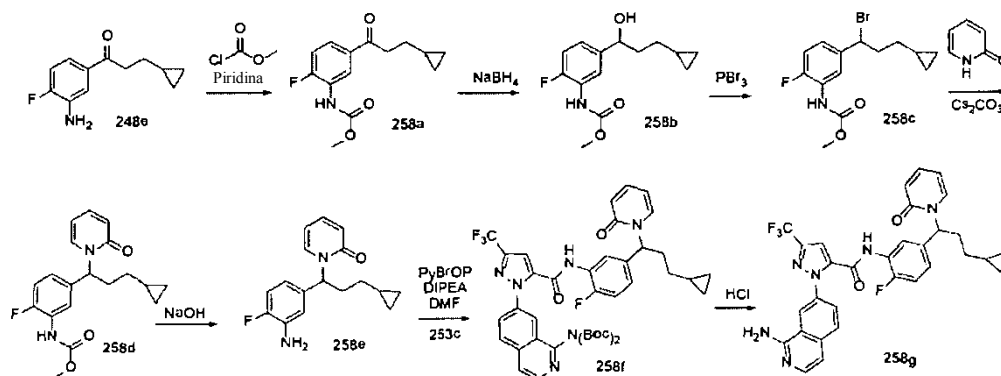
Fase 2: Preparazione di (+)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil metilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (257b)

A una soluzione agitata di di-terz-butile (7-(5-((5-((3-cianofenil)((ciclopropilmetil)ammino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-il)carbammato (**257a**)(2,58 g, 3,23 mmol) in diossano (30 mL) è stato addizionato HCl 4 M (diossano) (4,84 mL, 19,35 mmol) e riscaldato a riflusso per 1 ora. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in acqua (10 mL) lavato con MTBE (2 x 50 mL), lo strato acquoso è stato basificato con NaOH 1N ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL). Gli strati di etilacetato sono stati combinati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash [prima colonna; gel di silice 24 g, eluendo con etilacetato/metanolo (9:1) in esani allo 0-100%, seconda colonna; gel di silice 12 g, eluendo con etile CMA80 in cloroformio allo 0-100%, terza colonna; gel di silice 12 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-40%] a dare il Composto 257b (0,10 g, 0,167 mmol, resa del 5,17%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 4H), 7,59 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 6,98 (m, 3H, D₂O scambiabile, 2H), 4,91 (s, 1H), 2,69 (bs, 1H), 2,24 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,52 - 0,23 (m, 2H), 0,09 - -0,06 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ D₂O) δ 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 3H), 7,69 (m, 4H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,6, 4,8, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1

H), 4,92 (s, 1 H), 2,24 (m, 2H), 0,89 (m, 1 H), 0,49 - 0,27 (m, 2H), 0,05 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,73, -122,79; MS (ES+): MS (ES+) 600,3 (M+1); MS (ES-) 598,3 (M-1).

A una soluzione agitata di base libera di **257b** (0,093 g, 0,155 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl (3 M in metanolo) (0,517 mL, 1,551 mmol), è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora, fatta evaporare fino a essiccazione, triturrata con MTBE (50 mL), filtrata, risciacquata con MTBE ed essiccata. Il residuo è stato disciolto in acqua, filtrato, liofilizzato fino a essiccazione a dare (+)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilammino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**257b**) (0,070 g, 0,117 mmol, resa del 75%) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H, D $_2$ O scambiabile), 10,24 (s, 2H, D $_2$ O scambiabile), 9,09 (s, 2H, D $_2$ O scambiabile), 8,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,80 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,67 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,13 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 0,63 - 0,47 (m, 2H), 0,29 (h, J = 4,1 Hz, 2H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 D $_2$ O) δ 8,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,98 - 7,82 (m, 4H), 7,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,72 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,63 - 0,48 (m, 2H), 0,28 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,88 , 119,84; MS (ES+): MS (ES+) 600,3 (M+1); MS (ES-) 598,3 (M-1), 634,2 (M+Cl); Rotazione ottica: (+) 0,73 [0,275, MeOH]; Analisi: calcolata per $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 54,24; H, 4,41; Cl, 10,01; N, 13,84; Trovato: C, 54,37; H, 4,45; Cl, 9,79; N, 13,87.

Schema 258



Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (258g)

Fase 1: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropilpropanoil)-2-fluorofenilcarbammato

5 (258a)

A una soluzione di 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**248e**) (0,207 g, 1,000 mmol) in diclorometano (4 mL) a 0 °C è stata addizionata piridina (0,121 mL, 1,5 mmol) e cloroformiato di metile (0,077 mL, 1 mmol). La reazione è stata lentamente riscaldata a temperatura ambiente per una notte e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato
10 trattato con acqua (25 mL) ed estratto con etilacetato (2 x 50 mL), le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione a dare metile 5-(3-ciclopropilpropanoil)-2-fluorofenilcarbammato (**258a**) (0,254 g, resa del 96%) come un olio chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,30 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 10,6, 8,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,85 - 0,65 (m, 1H), 0,47 - 0,33 (m, 2H), 0,12 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -117,74; MS (ES⁺): 266,1 (M+1); MS (ES⁻) 264,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenilcarbammato (258b)

20 Il composto **258b** è stato preparato da metile 5-(3-ciclopropilpropanoil)-2-

fluorofenilcarbammato (258a) (2,51 g, 9,46 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 5 dello schema 248 per la preparazione del composto **248f** ha dato dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-50%] metile 5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenilcarbammato (**258b**) (2,387 g, resa del 94%)
5 come un olio incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,70 - 7,51 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 10,6, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,4, 4,9, 2,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 4,4 Hz, 1H, D₂O scambiabile), 4,60 - 4,43 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,79 - 0,57 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,11 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ - 127,49; MS (ES+): 290,2 (M+Na); MS (ES-) 266,2 (M-1).

10 **Fase 3: Preparazione di metile 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (258c)**

Il composto **258c** è stato preparato da metile 5-(3-ciclopropil-1-idrossipropil)-2-fluorofenilcarbammato (**258b**) (2,303 g, 8,62 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 2 dello schema 251 per la preparazione del composto **251b** ha dato dopo purificazione mediante
15 cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-100%] metile 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (258c) (1,289 g, 3,90 mmol, resa del 45,3%) come un olio incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,78 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 2H), 5,29 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,41 - 2,06 (m, 2H), 1,39 - 1,09 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,11 - -0,09
20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -124,45; MS (ES-) 328,1 (M-2).

Fase 4: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (258d)

A una soluzione di metile 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (**258c**) (1,21 g, 3,66 mmol) in DMF (10 mL) è stato addizionato piridin-2(1H)-one (0,418 g, 4,40 mmol) carbonato di cesio (1,791 g, 5,50 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una
25

notte. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL), estratta con etilacetato (2 x 75 mL), le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate e fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 24 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-50%] a fornire metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**258d**) (0,606 g, resa del 48,0%) come un olio incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s, 1H, D₂O scambiabile), 7,76 - 7,58 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,09 (m, 2H), 6,44 - 6,34 (m, 1H), 6,23 (td, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 6,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,26 - 0,92 (m, 2H), 0,80 - 0,63 (m, 1H), 0,46 - 0,30 (m, 2H), -0,01 - -0,03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 125,28; MS (ES⁺) 367,3 (M+Na); MS (ES⁻) 343,3 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-one (258e)

A una soluzione di metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**258d**) (0,558 g, 1,620 mmol) in metanolo (7 mL) è stato addizionato NaOH 2,5 M (6,48 mL, 16,20 mmol) ed è stata tenuta a riflusso per 13 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etilacetato (2 x 50 mL), le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-25%] a fornire 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-one (**258e**) (0,409 g, resa dell'88%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (ddd, *J* = 6,9, 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 8,8, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,53 (ddd, *J* = 8,4, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 6,44 - 6,33 (m, 1H), 6,21 (td, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 1H), 1,05 - 0,92 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,47 - 0,30 (m, 2H), 0,00 - -0,10 (m, 2H); MS (ES⁺): 309,2 (M+Na), MS (ES⁻) 285,2 (M-1), 321,2 (M+Cl).

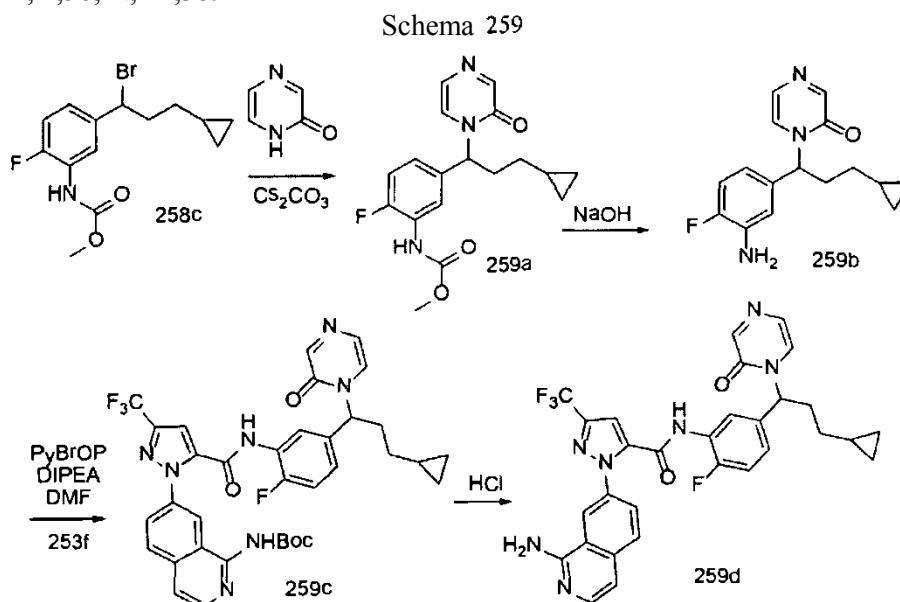
Fase 6: Preparazione di di-*terz*-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (258f)

Il composto **258f** è stato preparato da acido 1-(1-(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (281 mg, 0,538 mmol) e 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-one (**258e**) (0,154 g, 0,538 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per il composto **208c** ha dato dopo il workup di-*terz*-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (**258f**) come una cera marrone che è stata usata come tale nella fase successiva; MS (ES⁺): 813,5 (M+1).

Fase 7: Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (258g)

A una soluzione agitata di *terz*-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (**258f**) (0,801 g, 1,013 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl (3 M in metanolo) (2,026 mL, 6,08 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 1 ora. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato basificato con idrossido di ammonio acquoso e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash [gel di silice, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-100%]. Il campione è stato disciolto in una quantità minima di metanolo/HCl 1 N e purificato mediante cromatografia flash "a fase inversa" [colonna C18, eluendo con acqua (0,1% TFA) in metanolo dallo 0-100%]. Il composto isolato è stato triturato con HCl 3 N metanolico, e sonicato e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato disciolto in una quantità minima di acetonitrile e

acqua, liofilizzato a dare 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**258g**) (10 mg, resa del 2%) sale cloridrato come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,38 (s, 1H, D_2O scambiabile), 10,71 (s, 1H, D_2O scambiabile), 9,20 (s, 3H, D_2O scambiabile), 8,84 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 3H), 6,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,23 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), -0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 60,70, 121,04; MS (ES+): 591,3 (M+1); MS (ES-) 625,3 (M+C1); Analisi calcolata per $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; C, 53,23; H, 4,61; N, 12,01; Trovato: C, 53,18; H, 4,56; N, 12,38.



Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**259d**)

Fase 1: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**259a**)

A una soluzione di metile 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (**258c**) (0,925 g, 2,80 mmol) in DMF (10 mL) è stato aggiunto pirazin-2(1H)-one (0,323 g,

3,36 mmol) carbonato di cesio (0,867 g, 2,66 mmol) e agitato a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL), estratta con etilacetato (2 x 75 mL), le sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄ anidro, filtrate e fatte evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 24 g, eluendo con etilacetato/metanolo (9:1) in esani dallo 0-75%] a fornire metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**259a**) (0,304 g, resa del 31%) come una cera incolore. MS (ES⁺): 368,3 (M+Na), MS (ES⁻) 344,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirazin-

2(1H)-one (259b)

Il composto **259b** è stato preparato da metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**259a**) (301 mg, 0,872 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 5 dello schema 258 per il composto **258e** a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con etilacetato/metanolo (9:1) in esani dallo 0-75%] 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirazin-2(1H)-one (**259b**) (61 mg, resa del 24%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H, D₂O scambiabile), 2,18 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,02 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -135,69; MS (ES⁺): 310,2 (M+Na), MS (ES⁻) 286,3 (M-1), 322,2 (M+Cl).

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (259c)

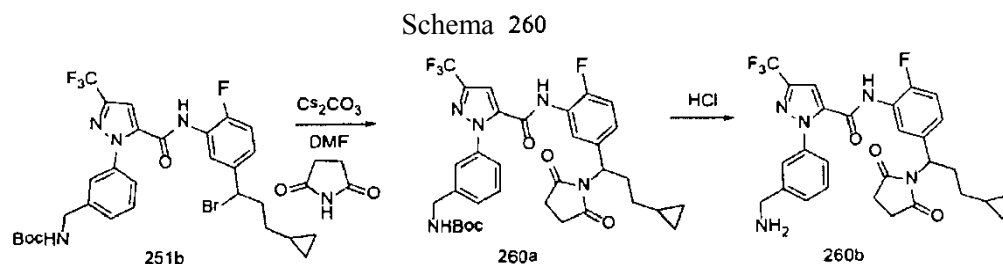
Il composto **259c** è stato preparato da e acido 1-(1-(*terz*-

butossicarbonilammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (253f)
(0,102 g, 0,242 mmol) e 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirazin-2(1H)-one
(259b) (58 mg) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per il composto
208c ha dato dopo il workup *terz-butile* 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-
5 2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato grezzo
(259c) (359 mg) come una cera marrone che è stata usata come tale nella fase successiva; MS
(ES+) 692,2 (M+1).

Fase 4: Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-
10 **carbossammide (259d)**

A una soluzione di *terz-butile* 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopirazin-1(2H)-il)propil)-
2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (259c)
(0,338 g, miscela di reazione grezza) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl metanolico 3
M (0,977 mL, 2,93 mmol) e riscaldato a riflusso per 1,5 ore. La reazione è stata raffreddata a
15 temperatura ambiente e fatta evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato basificato con
idrossido di ammonio acquoso e fatto evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato
mediante cromatografia flash [gel di silice 12 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-
100%] a ottenere il composto **259d** (12 mg, resa del 4%) base libera come un solido incolore.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, D₂O scambiabile), 8,57 - 8,38 (m, 1H),
20 8,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,69 (m, 4H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,44
- 7,30 (m, 3H), 7,10 - 6,94 (m, 3H), 5,92 (dd, *J* = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 2,41 - 2,17 (m, 2H), 1,12 (m,
2H), 0,73 (m, 1H), 0,49 - 0,31 (m, 2H), 0,04 - -0,04 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ
-60,73, -120,86; MS (ES+) 592,3 (M+1), 614,2 (M+Na); MS (ES-) 590,3(M-1), 626,3 (M+C1).



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-diossopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (260b)

5 **Fase 1: Preparazione di *terz-butile* 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-diossopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (260a)**

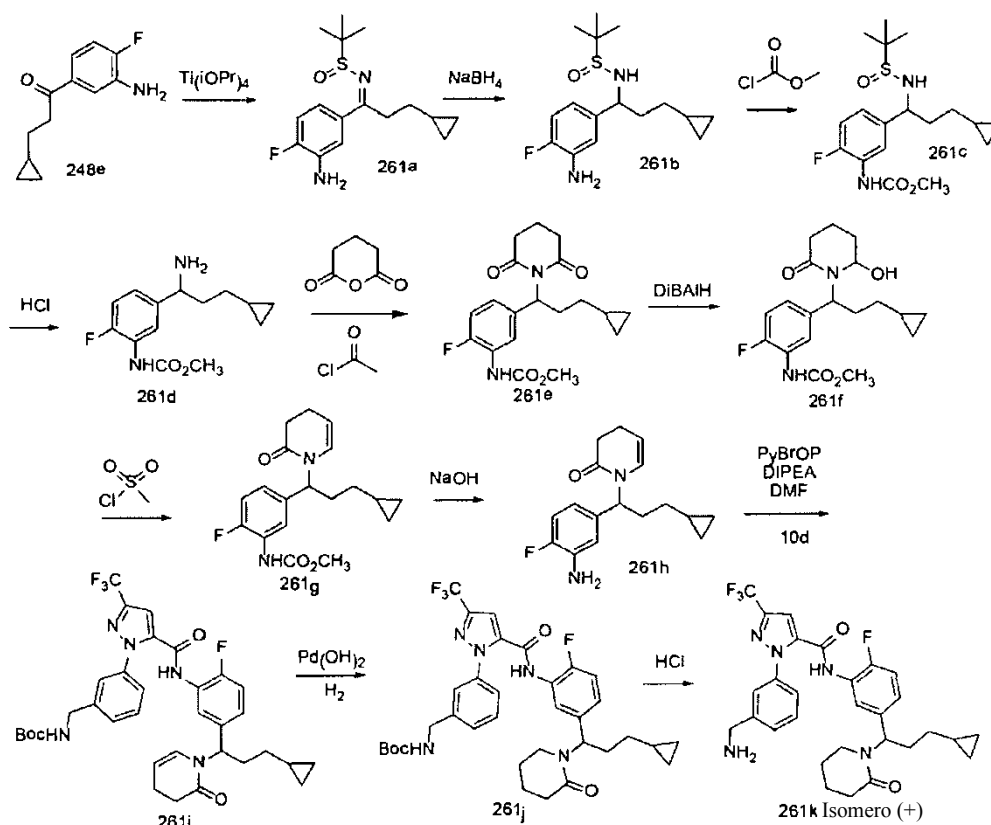
Il composto **260a** è stato preparato da *terz-butile* 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**251b**) (0,7 g, 1,09 mmol) e pirrolidin-2,5-dione (0,217 g, 2,19 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 4 dello schema 258 per la preparazione del composto **258d** ha dato dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-50%) in *terz-butile* 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5 -diossopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**260a**) (0,19 g, 0,29 mmol, resa del 26,4%) come una schiuma incolore; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,14 (m, 7H), 5,07 (dd, J = 9,5, 6,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 2,47 - 2,31 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,37 (s, 11H), 0,66 (s, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,01 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,85, - -121,00; MS (ES+) 680,3 (M+Na).

20 **Fase 2: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-diossopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (260b)**

A una soluzione di *terz-butile* 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-diossopirrolidin-1-il)propil)-

2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**260a**) (0,15 g, 0,23 mmol) in metanolo (5 mL) è stato addizionato cloruro di idrogeno in 3 M in metanolo (0,76 mL, 2,28 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 20 ore. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto e il residuo risultante è stato suddiviso tra soluzione di NaHCO₃ (40 mL) ed EtOAc (30 mL). Gli strati sono stati separati; lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (25 mL). Gli organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su MgSO₄, filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA80 in cloroformio) a dare 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-diossopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**260b**) (0,105 g, 0,188 mmol, resa dell'83%) come una schiuma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 - 7,14 (m, 9H), 5,07 (dd, J = 9,5, 6,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 2,43 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,00 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60,75, -122,08; MS (ES+) 558,3 (M+1).

Schema 261



Preparazione di (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (261k)

5 Fase 1: Preparazione di N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (261a)

Il composto **261a** è stato preparato da 1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-one (**248e**) (19,5 g, 94 mmol) e 2-metilpropano-2-solfinammide (14,83 g, 122 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 1 dello schema 208 per la preparazione del composto **208a** (tempo di reazione 62 ore) a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice con esani/etilacetato (da 1:0 a 4:1, poi 2:1, 1:1)] a dare N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-solfinammide (**261a**) (14,26 g, 48,9%) come una gomma gialla; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,10 - 7,03

(m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,32-3,04 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 0,82-0,66 (m, 1H), 0,53 - 0,27 (m, 2H), 0,15 - -0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129,99; MS (ES $^{+}$): 333,2 (M+Na).

Fase 2: Preparazione di N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-

5 metilpropano-2-solfinammide (261b)

Il composto **261b** è stato preparato da N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-solfinammide (**261a**) (4 g, 12,89 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 5 dello schema 248 per la preparazione del composto **248f** (temperatura di reazione -78 °C) a fornire N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-
10 2-metilpropan-2-solfinammide (**261b**) (4,15 g) come una gomma giallo chiaro che è stata usata come tale per la fase successiva.

Fase 3: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbammato (261c)

A una soluzione bifasica di N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-
15 metilpropano-2-solfinammide (**261b**) (4,5 g, 14,40 mmol) in etilacetato (100 mL) e NaHCO_3 acquoso saturo (100 mL) è stato addizionato metilcloroformiato (1,673 mL, 21,60 mmol) e agitato a temperatura ambiente per 16 ore. Gli strati acquosi sono stati separati, estratti con etilacetato (2x150 mL) e gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su MgSO_4 , filtrati, concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna flash a
20 dare metile 5-(3-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletilsolfinammido)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**261c**) (4,86 g, 13,12 mmol, resa del 91%) come un solido gommoso; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,30 (s, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 1H), 7,25 - 6,98 (m, 2H), 5,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,97 - 1,79 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,08 (m, 11H), 0,63 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), -0,01 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,03 (d, J = 44,3
25 Hz).

Fase 4: Preparazione di metile 5-(1-ammino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (261d)

A una soluzione agitata di metile 5-(3-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletilsolfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbammato (261c) (4,85 g, 13,09 mmol) in metanolo (100 mL) è stata addizionata una soluzione di acido cloridrico 4 N in 1,4-diossano (16,36 mL, 65,5 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato disciolto in acqua (100 mL) basificato con soluzione satura di bicarbonato di sodio ed estratto con etilacetato (3 × 100 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 50 mL), soluzione salina (50 mL), essiccati, filtrati e concentrati nel vuoto a dare metile 5-(1-ammino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (261d) (3,57 g, 13,41 mmol, resa del 102%) come uno sciroppo denso che è stato utilizzato come tale per la fase successiva; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (s, 1H), 7,75 - 7,39 (m, 1H), 7,30 - 6,85 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,27 - 1,13 (m, 1H), 1,08 - 0,91 (m, 1H), 0,73 - 0,51 (m, 1H), 0,41 - 0,24 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,68 .

Fase 5: Preparazione di metil 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-diossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (261e)

A una soluzione agitata di metile 5-(1-ammino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (261d) (3,2 g, 12,02 mmol) in diclorometano (70 mL) è stato addizionato diidro-2H-piran-2,6 (3H)-dione (1,508 g, 13,22 mmol). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, è stato addizionato acetilcloruro (17,09 mL, 240 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 2 ore. La reazione è stata concentrata nel vuoto e purificata mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 100%) a dare metile 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-diossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (261e) (4,078 g, 11,25 mmol, resa del 94%) come un solido incolore; ¹H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,25 - 6,90 (m, 2H), 5,71 (dd, $J = 9,2, 6,5$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,37 - 2,12 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,47 - 0,32 (m, 2H), 0,05 - 0,00 (m, 1H), -0,01 - -0,07 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,01 .

5 **Fase 6: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-idrossi-6-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (261f)**

A una soluzione agitata di metile 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-diossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**261e**) (3,55 g, 9,80 mmol) in diclorometano (200 mL) a -78 °C è stato addizionato diisobutilalluminio idruro (29,4 mL, 29,4 mmol) e agitato a -78 °C per 1 ora. La
10 reazione è stata spenta con metanolo (3 mL) e riscaldata a temperatura ambiente. La reazione è stata diluita con idrossido di sodio 2 N (4 mL) lavata con una soluzione satura di disodio tartarato. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano (2 x 150 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con soluzione salina (100 mL), essiccati, filtrati e concentrati a dare metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-idrossi-6-ossopiperidin-1-il)propil)-2-
15 fluorofenilcarbammato (**261f**) (3,204 g, 8,79 mmol, resa del 90%) che è stato utilizzato come tale per la fase successiva; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 - 9,07 (m, 1H), 7,68 - 7,41 (m, 1H), 7,37 - 6,95 (m, 2H), 5,58 (dd, $J = 30,4, 6,5$ Hz, 1H), 5,45 (m, 0,5H), 4,96 (m, 0,5H), 4,87 (m, 0,5 H), 4,62 (m, 0,5 H), 3,65 (2s, 3H), 2,35 - 1,99 (m, 4H), 1,81 - 1,59 (m, 2H), 1,59 - 1,36 (m, 2H), 1,27 - 1,06 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,45 - 0,25 (m, 2H), 0,05 - -0,18 (m, 2H); ^{19}F
20 NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,93

Fase 7: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-osso-3,4-diidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (261g)

A una soluzione agitata di metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-idrossi-6-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**261f**) (3,2 g, 8,78 mmol) in diclorometano (100 mL)
25 raffreddata a 0 °C sono stati addizionati trietilammina (7,34 mL, 52,7 mmol) e

metansolfonilcloruro (1,369 mL, 17,56 mmol). La reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 30 minuti. La reazione è stata diluita con diclorometano (200 mL) e acqua (50 mL). Lo strato acquoso è stato separato ed estratto con diclorometano (2 × 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati lavati con acqua (2 × 25 mL), soluzione salina (25 mL), essiccati e concentrati. Il residuo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice, 40 g eluendo con etilacetato in esani dallo 0 al 50 al 100%) a dare metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-osso-3,4-diidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**261g**) (2,35 g, 6,78 mmol, resa del 77%) come uno sciroppo chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 10,6, 8,5 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,15 (dt, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 9,9, 6,2 Hz, 1H), 5,17 (dt, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,08 - 1,80 (m, 2H), 1,25 - 1,00 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 0,45 - 0,31 (m, 2H), 0,05 (m, 1H), 0,00 - -0,08 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,28.

Fase 8: Preparazione di 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-diidropiridin-2(1H)-one (261h**)**

Il composto **261h** è stato preparato da metile 5-(3-ciclopropil-1-(2-osso-3,4-diidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**261g**) (1,2 g, 3,46 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 5 dello schema 248 per la preparazione del composto **258e** a fornire 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-diidropiridin-2(1H)-one (**261h**) (0,89 g, 3,09 mmol, resa dell'89%) come un solido bianco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,91 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,09 (dt, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,1, 5,9 Hz, 1H), 5,20 - 5,06 (m, 3H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,16 - 0,93 (m, 2H), 0,78 - 0,63 (m, 1H), 0,44 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - -0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137,03.

Fase 9: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-osso-3,4-diidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (261i)

Il composto **261i** è stato preparato da acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,53 g, 1,38 mmol) e 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-diidropiridin-2(1H)-one (**261h**) (0,4 g, 1,39 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per la preparazione del composto **208c** a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-40%) *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-osso-3,4-diidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**261i**) (0,48 g, 0,73 mmol, resa del 52,8%) come una schiuma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 26,7, 13,8, 5,9 Hz, 6H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 6,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,71 - 5,57 (m, 1H), 5,25 - 5,08 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27 (m, 1H), 1,16 - 1,01 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), - 0,00 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 122,72, -60,80.

Fase 10: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (261j)

Palladio(II)idrossido (6,43 mg, 0,023 mmol) è stato addizionato a una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-osso-3,4-diidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**261i**) (0,15 g, 0,23 mmol) in etilacetato (5 mL) e la miscela è stata idrogenata sotto un'atmosfera H₂ per 36 ore. La miscela è stata filtrata su tampone di celite, lavata con EtOAc (2x10 mL), concentrata nel vuoto e purificata mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con etilacetato

in esani dallo 0-40%) a dare *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**261j**) (0,09 g, 0,137 mmol, resa del 59,8%) come una massa gommosa; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,23 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 5,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,74 - 1,43 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,72 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), -0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,10, -60,81.

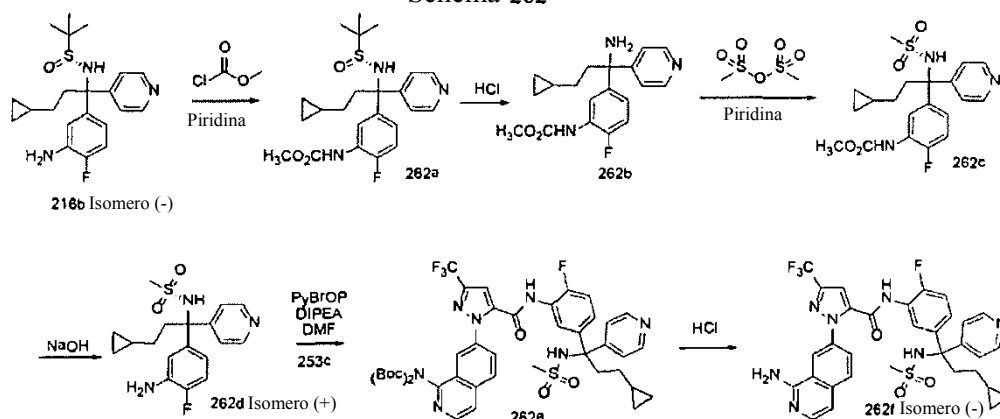
Fase 11: Preparazione di (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide

(261k)

A una soluzione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**261j**) (0,09 g, 0,137 mmol) in metanolo (4 mL) è stato addizionato HCl (0,46 mL, 1,37 mmol, 3 M in metanolo), agitata a temperatura ambiente per 20 ore e concentrata nel vuoto. Il residuo è stato suddiviso tra soluzione di NaHCO₃ (40 mL) ed EtOAc (30 mL). Gli strati sono stati separati, lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (25 mL) e le sostanze organiche combinate sono state lavate con soluzione salina, essiccate su MgSO₄, filtrate concentrate. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 12 g, eluendo con CMA80 e cloroformio dallo 0-30%] a dare (+)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-ossopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**261k**) (0,06 g, 0,11 mmol, resa del 79%) come una schiuma incolore; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 4H), 7,38 - 7,10 (m, 3H), 5,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,72 (dd, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 2,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,95 (dd, *J* = 15,5, 8,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,43 (m, 4H), 1,34 - 0,96 (m, 3H), 0,91 - 0,65 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,11 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,14, -60,74; MS(ES+) 558,3 (M+1);

MS(ES-) 556,3 (M-1), 592,3 (M+C1). Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+)49,12$ [0,285, MeOH].

Schema 262



Preparazione di (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (262f)

Fase 1: Preparazione di 5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (262a)

Il composto **262a** è stato preparato da (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfonammide (**216b**) (0,5 g, 1,284 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 1 dello schema 258 per la preparazione del composto **258a** a dare 5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**262a**) (0,573 g, resa del 100%) come un solido giallo che è stato utilizzato come tale nella fase successiva; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,71 - 2,40 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,10 - 0,85 (m, 2H), 0,73 - 0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,02 - -0,11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,83; MS (ES $^+$): MS (ES $^+$) 448,3 (M+1); MS (ES $^+$) 446,3 (M-1), 482,3 (M+C1).

Fase 2: Preparazione di metile 5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (262b)

A una soluzione agitata di 5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**262a**) (0,551 g, 1,231 mmol) in metanolo (12 mL) è stato addizionato HCl metanolico 3 M (2,462 mL, 7,39 mmol) e riscaldato a riflusso. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata nel vuoto, basificata con NaHCO₃ acquoso saturo ed estratta con etilacetato (2 × 30 mL). Lo strato organico combinato è stato essiccato su MgSO₄ anidro, filtrato, fatto evaporare fino a essiccazione a dare metile 5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**262b**) (0,418 g, 1,217 mmol, resa del 99%) come uno sciroppo giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,53 - 8,35 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,04 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,20 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,12 - 0,91 (m, 2H), 0,73 - 0,56 (m, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), -0,03 - -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 127,63; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 344,2 (M+1); MS (ES⁻) 342,2 (M-1).

Fase 3: Preparazione di metile 5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (262c)

A una soluzione agitata di metile 5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**262b**) (0,401 g, 1,168 mmol) in diclorometano (20 mL) a 0 °C è stata addizionata piridina (0,471 mL, 5,84 mmol), anidride metansolfonica (0,407 g, 2,336 mmol). La miscela risultante è stata lasciata intiepidire a temperatura ambiente per una notte. È stata addizionata piridina (0,471 mL, 5,84 mmol) e anidride metansolfonica (0,407 g, 2,336 mmol) e la miscela è stata agitata per altre 3 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con soluzione salina (20 mL), estratta con diclorometano (2 x 30 mL), gli strati organici combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati, fatti evaporare fino a essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con CMA80 in cloroformio dallo 0-75%] a ottenere metile 5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**262c**) (0,489 g, 1,160

mmol, resa del 99%) che è stato usato come tale nella fase successiva; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 444,2 (M+Na); MS (ES⁻) 456,2 (M+Cl).

Fase 4: Preparazione di (+)-N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)metanosolfonammide (262d)

5 Il composto **262d** è stato preparato da metile 5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**262c**) (0,483 g, 1,146 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 5 dello schema 258 per la preparazione del composto **258e** a dare (+)-N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)metanosolfonammide (**262d**) (0,311 g, 0,856 mmol, resa del 74,7%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 - 8,30 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,50 - 6,36 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,15 - 0,97 (m, 1H), 0,87 - 0,67 (m, 1H), 0,64 - 0,47 (m, 1H), 0,40 - 0,20 (m, 2H), -0,02 - -0,20 (m, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁻) 362,2 (M-1), 725,3 (2M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+) 21,0 [0,2, MeOH] Fase 5: Preparazione di di-*terz*-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (**262e**)

10

15

Il composto **262e** è stato preparato da acido 1-(1-(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (0,519 g, 0,994 mmol) e (+)-N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)metanosolfonammide (**262d**) (0,301 g, 0,828 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per la preparazione del composto **208c** a dare di-*terz*-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (**262e**), la miscela di reazione grezza è stata usata come tale nella fase successiva; MS (ES⁺): 868,3 (M+1).

20

25 **Fase 6: Preparazione di (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-**

(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (262f)

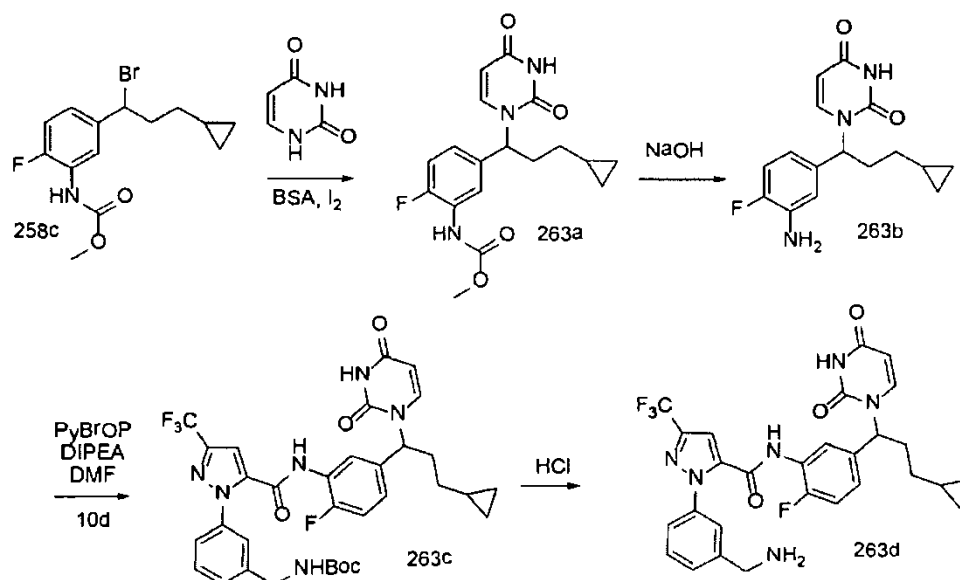
Il composto **262f** è stato preparato da di-*terz*-butile 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-

5 pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (**262e**) (1,439 g, 1,658 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 7 dello schema 258 per la preparazione del composto **258f** a dare dopo purificazione il composto **262f** (78 mg, resa del 7%) un solido giallo come base libera; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,69 - 8,45 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,98 - 7,51 (m, 6H), 7,40 - 7,14 (m, 3H), 7,10 - 6,84 (m, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,21 - 0,93 (m, 2H),
10 0,90 - 0,71 (m, 1H), 0,65 - 0,48 (m, 1H), 0,38 - 0,20 (m, 2H), 0,05 - -0,21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,70, -121,52;

A una soluzione di base libera di composto **262f** (0,069 g, 0,103 mmol) in metanolo (10 mL) è stato addizionato HCl (3 M in metanolo) (0,207 mL, 0,620 mmol), fatta evaporare fino a essiccazione, disciolta in una quantità minima di acqua e liofilizzata a dare (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsolfonammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-
15 fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**262f**) (34 mg, resa del 49%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,67 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,90 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,33 (s, 2H, D₂O scambiabile), 8,99 - 8,85 (m, 1H), 8,78 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,19 - 8,03 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,90 - 7,67 (m, 3H), 7,67 - 7,55
20 (m, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 3H), 2,76 - 2,41 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,11 - 0,95 (m, 1H), 0,88 - 0,69 (m, 1H), 0,65 - 0,50 (m, 1H), 0,38 - 0,19 (m, 2H), -0,02 - -0,21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,90, -120,70; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ 8,97 (s, 1H), 8,91 - 8,83 (m, 2H), 8,30 - 8,14 (m, 2H), 8,00 - 7,84 (m, 4H), 7,76 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 7,54 - 6,79 (m, 3H), 2,86 - 2,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,26 - 1,04 (m, 2H), 1,05 - 0,83 (m, 1H), 0,80 - 0,62 (m,
25 1H), 0,53 - 0,32 (m, 2H), 0,11 - -0,08 (m, 2H); MS (ES⁺): MS (ES⁺) 668,2 (M+1), 702,2

(M+Cl); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 2,0$ [0,1, MeOH]; Analisi calcolata per: $C_{32}H_{29}F_4N_7O_3S \cdot 2.25HCl \cdot 4.25H_2O$: C, 46,51; H, 4,85; Cl, 9,65; N, 11,87; Trovato: C, 46,66; H, 4,56; Cl, 9,27; N, 12,03.

Schema 263



Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (263d)

Fase 1: Preparazione di metile (5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)carbammato (263a)

A una sospensione di uracile (1 g, 8,92 mmol) in acetonitrile (60 mL) è stata addizionata N,O-bis trimetilsililacetammide (BSA, 4,54 g, 22,30 mmol) ed è stata agitata per 30 minuti. Alla miscela di reazione è stato addizionato metile 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbammato (**528c**) (3,54 g, 10,71 mmol), iodio (0,226 g, 0,892 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso finché tutto il materiale di partenza non è stato consumato. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata sotto vuoto, diluita con etilacetato (100 mL) e lavata con H₂O (50 mL). Lo strato organico è stato essiccato, filtrato e

concentrato nel vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-90% di EtOAc in esano) a fornire metile 5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**263a**) (785 mg, 0,498 mmol, resa del 24,4%) come un solido bianco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,33 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 5,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,24 - 2,05 (m, 2H), 1,24 - 1,02 (m, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 2H), 0,05 - -0,03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,34; MS (ES+) 362,2 (M+1), 360,2 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-dione (263b)

Il composto **263b** è stato preparato da metile 5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbammato (**263a**) (765 mg, 2,117 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 5 dello schema 258 per la preparazione del composto **258e** a dare dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-60% di etilacetato in esani] 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirimidina-2,4(1H,3H)-dione (**263b**) (450 mg, 1,484 mmol, resa del 70,1%) come un solido bianco.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,31 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,56 - 6,48 (m, 1H), 5,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,21 - 1,97 (m, 2H), 1,21 - 1,00 (m, 2H), 0,76 - 0,59 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,10 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 136,17.

Fase 3: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-((5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (263c)

Il composto **263c** è stato preparato da 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-

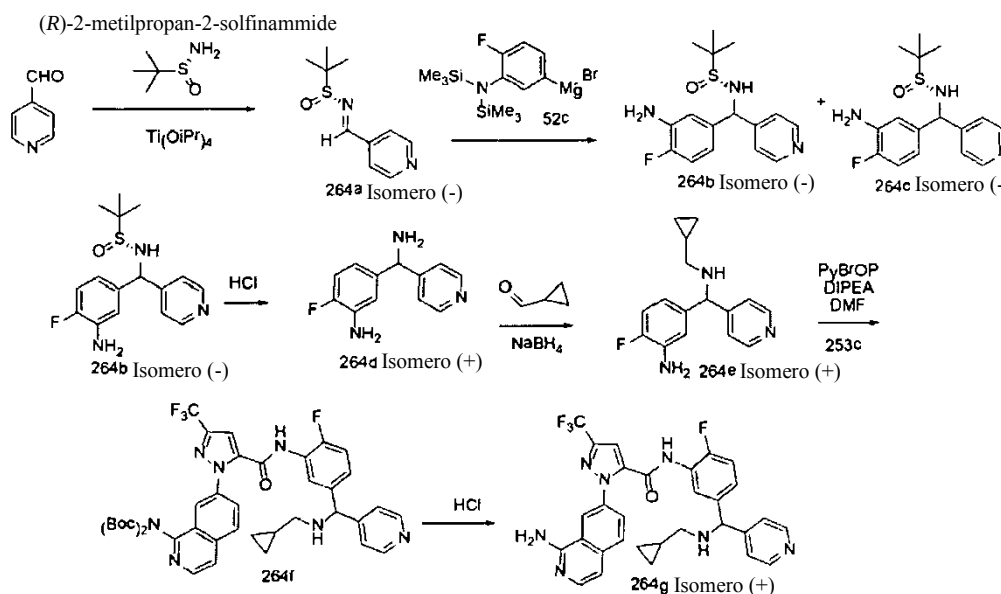
ciclopropilpropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-dione (**263b**) (410 mg, 1,352 mmol) e acido 1-(3-((terz-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (781 mg, 2,027 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per la preparazione del composto **208c** a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-90% di EtOAc/MeOH (9:1, v/v) in esano] *terz-butile* 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**263c**) (325 mg, 0,485 mmol, resa del 35,9%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,35 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,25 (m, 9H), 5,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,30 - 2,04 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,24 - 1,00 (m, 2H), 0,77 - 0,61 (m, 1H), 0,43 - 0,31 (m, 2H), 0,08 - -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -121,69; MS (ES⁺), 693,2 (M+Na); (ES⁻) 669,3 (M-1).

Fase 4: Preparazione di 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (263d**)**

A una soluzione di *terz-butile* 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**263c**) (300 mg, 0,447 mmol) in MeOH (15 mL) è stato addizionato HCl (3 N in MeOH) (1,193 mL, 3,58 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 40 minuti. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata nel vuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-60% di CMA80 in CHCl₃) a fornire 1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**263d**) (140 mg, 0,245 mmol, resa del 54,9%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 5,60 (m, 2H), 3,78 (s,

2H), 2,26 - 2,05 (m, 2H), 1,22 - 0,98 (m, 2H), 0,77 - 0,62 (m, 1H), 0,45 - 0,32 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,75, -121,72; MS (ES $^+$), 571,3 (M+1), 569,3 (M-1).

Schema 264



Preparazione di (+)-1-(α -amminoisochinolin-7-il)-N-(5-

5 ((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (264g)

Fase 1: Preparazione di (R)-2-metil-N-(piridin-4-ilmetilene)propano-2-sulfinammide (264a)

Il composto **264a** è stato preparato da isonicotinaldeide (11,67 g, 109 mmol) and (R)-2,4,6-triisopropilbenzensulfinammide (12 g, 99 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 1 dello schema 222 per la preparazione del composto **222a** a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 120 g, eluendo con etilacetato in esani dallo 0-70%) (R)-2-metil-N-(piridin-4-ilmetilene)propano-2-sulfinammide (**264a**) (15,60 g, resa del 75%) come un solido giallo pallido cristallino; ^1H NMR: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 - 8,77 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 1,21 (s, 9H); MS (ES $^+$): MS (ES $^+$): 211,2 (M+1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 99,25$ [0,935, MeOH].

Fase 2: Preparazione di (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (264b) e (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (264c)

I composti **264b** e **264c** sono stati preparati da (R)-2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propan-2-solfinammide (**264a**) (10,73 g, 51 mmol) e 3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro appena preparato (**52c**) (107 mL, 81 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 2 dello schema 222 per la preparazione del composto **222b** e **222c** a dare dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 120 g, eluendo con CMA80 in cloroformio, 0-100%] a dare:

1. (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**264b**) (6,979 g, resa del 43%) come un solido rosso chiaro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 - 8,42 (m, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,66 (m, 1H), 6,64 - 6,50 (m, 1H), 6,02 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H, D₂O scambiabile), 1,14 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -136,78; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 322,2 (M+1), 344,2 (M+Na); MS (ES⁻) 320,3 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 27,41 [0,54, MeOH].

2. (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**264c**) (5,26 g, resa del 32%) come un solido giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 - 8,44 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,58 - 6,41 (m, 1H), 6,10 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H, D₂O scambiabile), 1,14 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 136,73; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 322,2 (M+1), 344,2 (M+Na); MS (ES⁻) 320,3 (M-1), 356,2 (M+Cl); Rotazione ottica: [α]_D = (-) 77,2 [0,5, MeOH].

Fase 3: Preparazione di (+)-5-(ammino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (264d)

Il composto **264d** è stato preparato da (R)-N-((S)-(3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-

il)metil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**264b**) (2,26 g, 7,03 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 222 per la preparazione del composto **222d** a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio, 0-100%] (+)-5-(ammino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264d**) (0,344 g, resa del 22%) come un solido giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 - 8,38 (m, 2H), 7,44 - 7,23 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 6,62 - 6,48 (m, 1H), 5,06 (s, 2H, D_2O scambiabile), 4,92 (s, 1H), 2,26 (s, 2H, D_2O scambiabile); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,67; MS (ES^+): MS (ES^+) 218,2 ($\text{M}+1$); MS (ES^-) 216,1 ($\text{M}-1$); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 47,55$ [0,235, MeOH].

Fase 4: Preparazione di (+)-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (264e)

Il composto **264e** è stato preparato da (+)-5-(ammino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264d**) (0,331 g, 1,524 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 4 dello schema 222 per la preparazione del composto **222f** a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12 g, eluendo con lo 0-50% CMA80 in cloroformio in esani) (+)-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264e**) (0,326 g, 1,201 mmol, resa del 79%) come un olio giallo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 - 8,41 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 6,96 - 6,73 (m, 2H), 6,63 - 6,45 (m, 1H), 5,10 (s, 2H, D_2O scambiabile), 4,69 (s, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 1H), 0,48 - 0,31 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,28; MS (ES^+): MS (ES^+) 272,2 ($\text{M}+1$), MS (ES^-) 270,2 ($\text{M}-1$); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 41,65$ [0,485, MeOH].

Fase 5: Preparazione di bis-di-terz-butile 7-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (264f)

Il composto **264f** è stato preparato da acido 1-(1-(bis(terz-

butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (0,595 g, 1,139 mmol) e (+)-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264e**) (0,309 g, 1,139 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per la preparazione del composto **208c** a dare bis-di-*terz*-butile 7-(5-(5-
5 ((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (**264f**) come un solido ceroso marrone che è stato utilizzato come tale nella fase successiva.

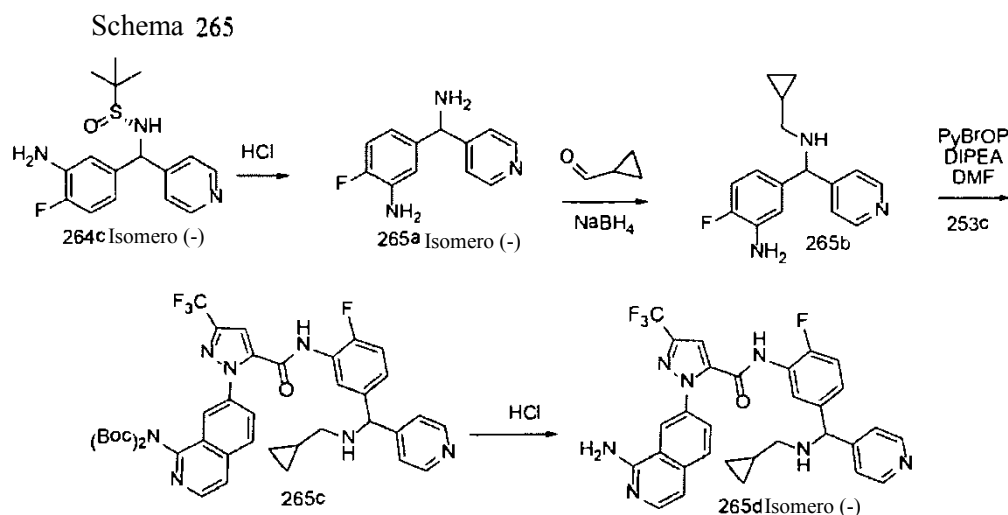
Fase 6: (+)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (264g)

10 Il composto **264g** è stato preparato da bis-di-*terz*-butile 7-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (**264f**) (1,4202 g, 1,831 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 7 dello schema 258 per la preparazione del composto **258f** a dare dopo purificazione il composto **264g** come base libera. La base libera è stata convertita in sale
15 cloridrato a ottenere dopo liofilizzazione (+)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**264g**) (64 mg, resa del 6%) sale cloridrato come un solido bianco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,74 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,96 (s, 1H, D₂O scambiabile), 10,76 (s, 1H, D₂O scambiabile), 9,55 - 9,18 (m, 2H, D₂O scambiabile), 8,99 - 8,74 (m, 3H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 - 7,66 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,36 - 1,06 (m, 1H), 0,53 (m, 2H), 0,43 - 0,10 (m, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO/D₂O-*d*₆) δ 8,92 - 8,74 (m, 3H), 8,10 (s, 2H), 7,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H),
25 2,98 - 2,68 (m, 2H), 1,19 - 1,00 (m, 1H), 0,71 - 0,52 (m, 2H), 0,31 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282

MHz, DMSO- d_6) δ -60,86, -118,92; MS (ES⁺): MS (ES+) 576,2 (M+1), 610,2 (M+Cl); HPLC: HPLC (fase inversa, assorbanza UV 260 nm; Rt = 3,010 min (98,17%)); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (+) 23,40$ [0,265, MeOH]; Analisi calcolata per: C₃₀H₂₅F₄N₇O·3HCl·4H₂O: C, 47,60; H, 4,79; Cl, 14,05; N, 12,95; Trovato: C, 47,41; H, 4,80; Cl, 13,88; N, 12,87.

5



Preparazione di (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (265d)

10

Fase 1: Preparazione di (-)-5-(ammino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (265a)

Il composto **265a** è stato preparato da (R)-N-((R)-(3-ammino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-solfonammide (**264c**) (2,61 g, 8,12 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 222 per la preparazione del composto **222d** a dare dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con metanolo in cloroformio, 0-100%] (-)-5-(ammino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265a**) (1,736 g, resa del 98%) come un olio giallo rossastro che è stato usato come tale nella fase successiva; MS (ES⁺): MS (ES+) 218,2 (M+1); MS (ES-) 216,1 (M-1); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 62,35$ [0,51, MeOH].

15

Fase 2: Preparazione di (-)-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-

fluoroanilina (265b)

Il composto **265b** è stato preparato da (-)-5-(ammino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265a**) (1,79 g, 8,24 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 4 dello schema 222 per la preparazione del composto **222f** a dare dopo purificazione mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di CMA80 in cloroformio) (-)-5-
5 ((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265b**) (0,089 g, resa del 4%) come un olio giallo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 - 8,35 (m, 2H), 7,52 - 7,28 (m, 2H), 6,99 - 6,74 (m, 2H), 6,64 - 6,44 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 2,51 - 2,36 (m, 1H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 1,00 - 0,81 (m, 1H), 0,48 - 0,32 (m, 2H), 0,11 - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282
10 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,26; MS (ES⁺): MS (ES⁺) 272,3 (M+1); MS (ES⁻) 270,3 (M-1).

Fase 3: Preparazione di bis-di-terz-butile 7-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato (265c)

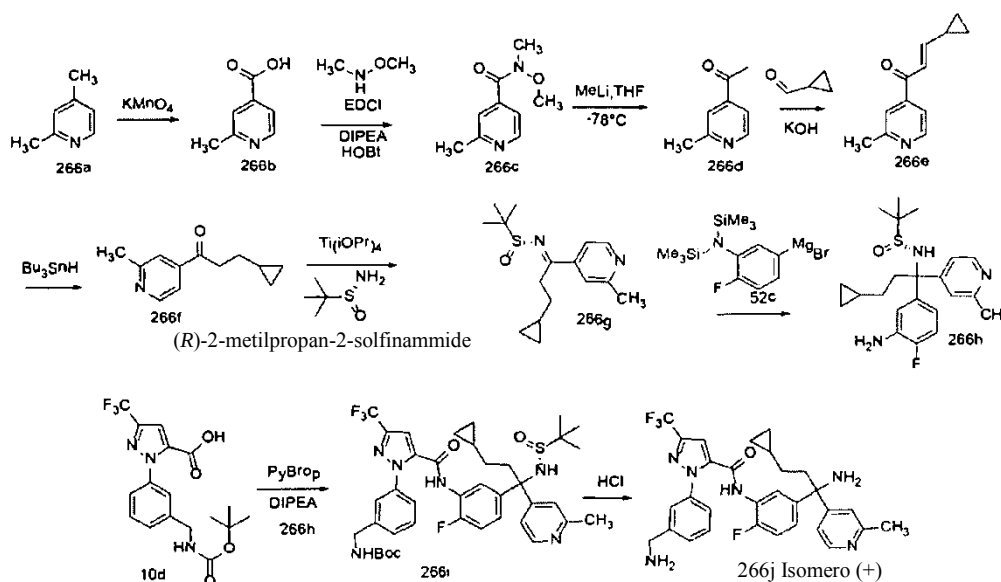
Il composto **265c** è stato preparato da acido 1-(1-(bis(terz-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**)
15 (81 mg, 0,155 mmol) e (-)-5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265b**) (50 mg, 0,186 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per la preparazione del composto **208c** a dare bis-di-terz-butile 7-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-
20 pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato grezzo (**265c**) che è stato utilizzato come tale nella fase successiva.

Fase 4: Preparazione di (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (265d)

25 A una soluzione di bis-di-terz-butile 7-(5-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-

il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isochinolin-1-ilcarbammato
grezzo (**265c**) dalla fase precedente in diossano anidro (5 mL) è stato addizionato HCl (4 N in
diossano, 2 mL) e riscaldato a 60 °C per 50 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a
temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato
5 purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-40% di
CMA-80 in cloroformio) a fornire il composto **265d** come una base libera, che è stata convertita
nel sale HCl a dare (-)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(piridin-4-
il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**265d**) (25 mg, 0,043
mmol, resa del 28,0%) cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ
10 13,50 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 10,48 (s, 2H), 9,26 (s, 2H), 8,76 - 8,69 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 8,01
- 7,84 (m, 5H), 7,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 10,3, 8,6 Hz, 1H),
7,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,83 - 2,62 (m, 2H), 1,26 - 1,05 (m, 1H), 0,65
- 0,44 (m, 2H), 0,42 - 0,21 (m, 2H); MS (ES⁺) 576,4 (M+1); 574,4 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D
= (-) 16 [0,25, MeOH]; Analisi calcolata per C₃₀H₂₅F₄N₇O.3HCl.3,5H₂O: C, 48,17; H, 4,72; N,
15 13,11; Trovato: C, 48,29; H, 4,70; N, 12,88.

Schema 266



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (266j)

Fase 1: Preparazione di acido 2-metil-isonicotinico (266b)

5 A una soluzione di 2,4-dimetil-piridina (**266a**) (100 g, 933,245 mmol) in acqua (1000 mL) è stato addizionato in porzioni permanganato di potassio (294,97 g, 1866,489 mmol) per un periodo di 2 ore. La miscela di reazione risultante è stata riscaldata a 80 °C per 12 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata attraverso letto di celite e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta a un volume di 250 mL a 50 °C. La
10 soluzione ottenuta è stata raffreddata a 0 °C e il pH è stato regolato a 3 utilizzando HCl 1 N (temperatura tra 0 °C e 5 °C). Il solido ottenuto è stato raccolto per filtrazione, lavato con acqua fredda ed essiccato a dare acido 2-metilisonicotinico (**266b**) (22,3 g, resa: 17,42%); ¹H NMR (D₂O) δ 8,52 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (+) 138,1 (M+1).

Fase 2: Preparazione di N-metossi-N,2-dimetilisonicotinammide (266c)

15 A una soluzione agitata di acido 2-metilisonicotinico (**266b**) (17,8 g, 129,798 mmol) in N,N-dimetilformammide (180 mL) sono stati addizionati N,N-diisopropiletilammina (67,105 g, 519,192 mmol) e 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimmide cloridrato (EDCI, 40,299 g, 259,596 mmol) e idrossibenzotriazolo (HOBt, 39,753 g, 259,596 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata per 0,5 ore a temperatura ambiente
20 seguita dall'addizione di N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (13,8 g, 141,479 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore, spenta con acqua (500 mL), estratta con etilacetato (5 x 500 mL). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna a dare N-metossi-N,2-dimetilisonicotinammide (266c) (23 g, resa del
25 98,4%) come un solido denso rossastro; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,29-8,27 (d, 1H), 7,08 (s, 1H),

7,02-7,01 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); MS (ES+) 181,1 (M+1).

Fase 3: Preparazione di 1-(2-metilpiridin-4-il)etanone (266d)

A una soluzione agitata di N-metossi-N,2-dimetilisonicotinammide (**266c**) (26 g, 144,281 mmol) in THF (520 mL) è stato addizionato MeLi (6,342 g, 288,562 mmol, soluzione 1
5 M in THF) sotto atmosfera di azoto a -78 °C. La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente per un periodo di 1 ora, spenta con soluzione di NH₄Cl saturo a 0 °C. La miscela di reazione risultante è stata estratta con etilacetato e lo strato organico è stato lavato con acqua e soluzione salina, essiccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna a dare 1-(2-metilpiridin-4-il)etanone (**266d**)
10 (11 g, resa del 56,4%) come un liquido denso rossastro; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,61-8,59 (d, 1H), 7,51-7,45 (d, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); MS (ES+) 136,1(M+1).

Fase 4: Preparazione di 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)prop-2-en-1-one (266e)

A una soluzione di 1-(2-metilpiridin-4-il)etanone (**266d**) (11 g, 81,383 mmol) 1N metanolo (110 mL) a 0 °C è stato addizionato ciclopropano carbossaldeide (10,039 g, 143,234
15 mmol), idrossido di potassio acquoso (1N, 0,911 g, 16,276 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C, è stato addizionato acido cloridrico 1N (20,5 mL) ed è stata concentrata per rimuovere il metanolo. Il residuo ottenuto è stato suddiviso con etilacetato e acqua (75:75 mL). Lo strato acquoso è stato separato ed estratto con etilacetato (2 x 75 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati
20 con acqua (100 mL), soluzione salina (100 mL), essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)prop-2-en-1-one (**266e**) (4,5 g, resa del 29,5%) come un liquido rossastro; MS (ES+) 188,1 (M+1).

Fase 5: Preparazione di 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-one (266f)

25 Il composto **266f** è stato preparato da 3-ciclopropil-1-piridin-4-il-propenone (**266e**) (8 g,

42,726 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 2 dello schema 212 come descritto per la preparazione del composto **212c** ha dato dopo purificazione mediante cromatografia su colonna 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-one (**266f**) (5,5 g resa del 68,1%) come un liquido giallo; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,61-8,59 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,46 (dd, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,60-1,53 (m, 2H), 0,71-0,66 (m, 1H), 0,41-0,37 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H); MS (ES+) 190,2 (M+1).

Fase 6: Preparazione di (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (266g)

Il composto **266g** è stato preparato da 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-one (**266f**) (5,5 g, 29,062 mmol) e R-2-metilpropan-2-solfinammide (4,209 g, 34,729 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 1 dello schema 208 come descritto per la preparazione del composto **208a** dato dopo purificazione mediante cromatografia su colonna (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propilidene)-2-metilpropan-2-solfinammide (**266g**) (7 g, resa dell'82,44%) come un liquido giallo; ¹H (CDCl₃) δ 8,51-8,49 (d, 1H), 7,51-7,33 (m, 2H), 3,35-3,05 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,75-0,61 (m, 1H), 0,41-0,31 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H); MS (ES+) 293,2 (M+1).

Fase 7: Preparazione di (R)-N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (266h)

Il composto **266h** è stato preparato da (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propilidene)-2-metilpropano-2-solfinammide (**266g**) (5,5 g, 29,062 mmol) e R-2-metilpropano-2-solfinammide (2 g, 6,839 mmol) e (3-(bis(trimetilsilil)ammino)-4-fluorofenil)magnesio bromuro preparato fresco (**52c**) (19,10 mL, 15,28 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 2 dello schema 208 come descritto per la preparazione del composto **208b** ha dato dopo purificazione mediante cromatografia su colonna (R)-N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-

solfinammide (**266h**) (0,8 g, resa del 29,0%) come un liquido denso rossastro; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,36-8,34 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,76-6,72 (1H), 6,59-6,50 (m, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,16 (s, 9H), 0,9-0,85 (m, 1H), 0,39-0,37 (m, 2H), 0,03-0,09 (m, 2H); MS (ES+) 404,3 (M+1).

Fase 8: Preparazione di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (266i)

Il composto **266i** è stato preparato da (R)-N-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**266h**) (0,5 g, 1,238 mmol) e acido 1-(3-((*terz*-butossicarbonilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**10d**) (0,573 g, 1,2 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 come descritto per la preparazione del composto **208c** ha dato dopo purificazione mediante cromatografia su colonna di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**266i**) (0,25 g, resa del 26,2%) come un liquido denso rossastro; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,42-8,40 (d, 1H), 7,65-7,49 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 8H), 7,14 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,27-4,25 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,47-1,45 (m, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,2 (s, 9H), 0,85-0,71 (m, 1H), 0,45-0,35 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H); MS (ES+) 771,4 (M+1).

Fase 9: Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (266j)

A una soluzione agitata di *terz*-butile 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilcarbammato (**266i**) (0,25 g, 0,324 mmol) in etanolo (5 mL) è stato addizionato HCl (4 N in MeOH, 20 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata riscaldata a riflusso per 1 ora, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato due volte mediante cromatografia

5 flash (silice, 12 g, eluendo con lo 0-100% di CMA80 in CHCl₃) fino a (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**266j**) (65 mg, resa del 35,5%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,57

(m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 6,6 Hz,

10 1H), 3,77 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 - 2,08 (m, 4H), 1,09 - 0,78 (m, 2H), 0,70 - 0,52 (m, 1H),

0,40 - 0,27 (m, 2H), 0,03 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 60,73, -124,10; MS

(ES+) 567,3 (M+1); 565,3 (M-1); Rotazione ottica [α]_D = (+) 12,38 [0,21, MeOH]. A una

soluzione di base libera di composto (**266j**) (50 mg, 0,088 mmol) in MeOH (3 mL) è stato addizionato HCl (3 N in MeOH) (0,588 mL, 1,765 mmol), agitato per 3 ore a temperatura

15 ambiente e concentrato sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo è stato prelevato con

acqua/ACN crioessiccato a dare (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-

il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(amminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-

carbossammide (**266j**) (56 mg, resa del 94%) sale cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,78 (s, 3H), 8,77 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 7,83

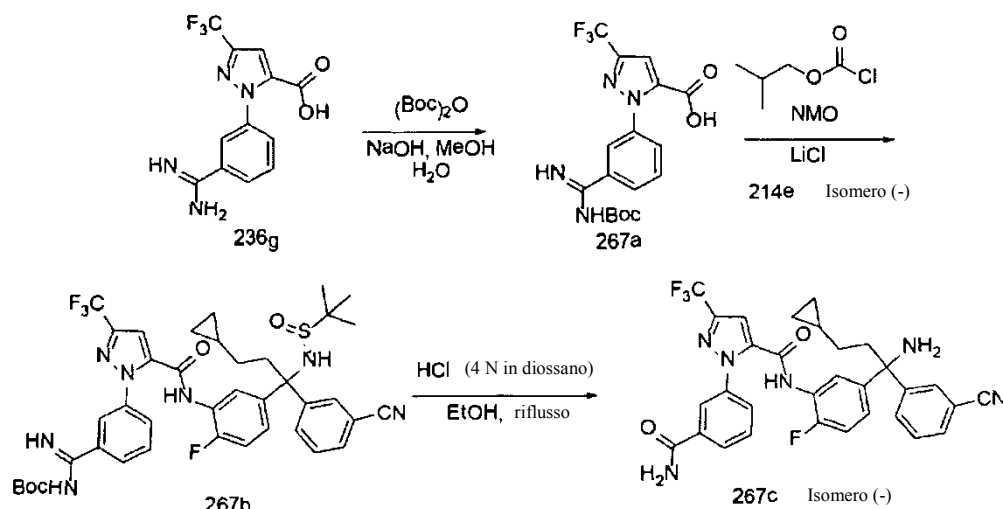
20 - 7,77 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,71 - 7,58 (m, 3H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,0, 1,5 Hz,

2H), 4,11 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 1,32 - 0,94 (m, 2H), 0,67 (m,

1H), 0,48 - 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,82, -119,73. MS

(ES+) 567,3 (M+1), (ES-) 565,4 (M-1).

Schema 267



Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbammoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossamide (267c)

Fase 1: Preparazione di acido 1-(3-(N-(*terz*-butossicarbonil)carbammimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (267a)

A una soluzione di acido 1-(3-carbammidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**236g**) (1,2 g, 4,02 mmol) in MeOH-H₂O (50 mL, rapporto: 1: 2) è stato addizionato (Boc)₂O (1,121 g, 4,83 mmol) e idrossido di sodio (0,322 g, 8,05 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 12 ore. Ulteriore (Boc)₂O (0,878 g, 4,02 mmol) è stato addizionato e la miscela risultante è stata agitata per 8 ore, diluita con acqua (100 mL) ed estratta con etilacetato (3 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-100% di CMA-80 in cloroformio) a dare acido 1-(3-(N-(*terz*-butossicarbonil)carbammimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**267a**) (205 mg, 0,515 mmol, resa del 12,79%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,12 - 7,94 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 1,45 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-

d_6) δ 60,45; MS (ES⁺): 399,4 (M+1), (ES⁻) 397,3 (M-1).

Fase 2: Preparazione di *terz*-butile (3-(5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(immino)metilcarbammato (267b)

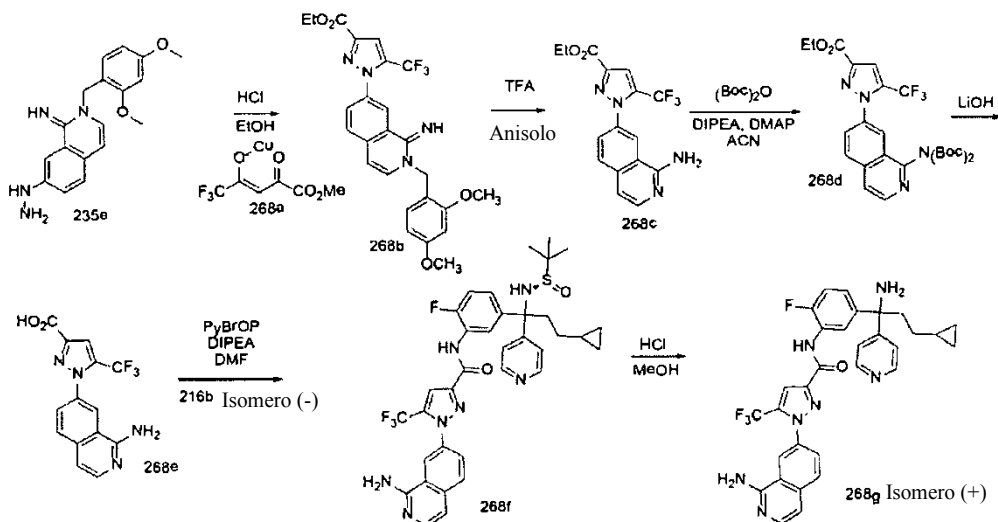
5 A una soluzione di acido 1-(3-(N-(*terz*-butossicarbonil)carbammimmido)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**267a**) (150 mg, 0,377 mmol) in THF (20 mL) a 0 °C è stato addizionato NMO (44,1 mg, 0,377 mmol), isobutilcloroformiato (153 mg, 1,125 mmol) ed è stata agitata a 0 °C per 1 ora. Alla miscela di reazione è stata addizionata (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-solfinaammide
10 (**214e**) (156 mg, 0,377 mmol), cloruro di litio (23,95 mg, 0,565 mmol), agitata a 0 °C per 2 ore, spenta con acqua (10 mL) ed estratta con etilacetato (3 × 20 mL). Gli strati organici sono stati combinati, essiccati, filtrati e concentrati sotto vuoto fino a essiccazione. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 12g, eluendo con lo 0-100% di EtOAc in esano) fino a *terz*-butile (3-(5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-
15 dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbammato (**267b**) (88 mg, 0,111 mmol, resa del 29,4%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, Cloroformio-*d*) δ 8,09 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (s, 9H), 0,97 - 0,85
20 (m, 2H), 0,59 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,12 (m, 2H); MS (ES⁺): 794,6 (M+1); IR (KBr) 2232 cm⁻¹

Fase 3: Preparazione di (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (267c)

25 Per una soluzione di *terz*-butile (3-(5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinaammido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)fenil)(immino)metilcarbammato (**267b**) (70 mg, 0,088 mmol) in EtOH (10 mL) è stato addizionato HCl (4 N in diossano) (0,220 mL, 0,882 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 10 minuti. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con lo 0-100% di CMA80 in cloroformio) a fornire il composto **267c** (17 mg, 0,029 mmol) base libera come un solido bianco. La base libera è stata convertita nel sale HCl utilizzando HCl (4N in diossano, 0,1 mL) e crioessiccata a dare (-)-N-(5-(1-ammino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**267c**), 17 mg, 0,027 mmol, resa del 30,7%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 9,26 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,89 (dt, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 - 7,54 (m, 7H), 7,42 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 2,50 (dp, *J* = 39,9, 1,8 Hz, 2H), 1,06 (tt, *J* = 12,3, 5,3 Hz, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 1H), 0,48 - 0,29 (m, 1H), -0,02 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOH-*d*₄) δ -64,55, -128,38; MS (ES+) 613,5 (M+Na); IR (KBr) 2235cm⁻¹; Analisi calcolata per C₃₁H₂₆F₄N₆O₂·HCl·2,75H₂O; C, 55,03; H, 4,84; N, 12,42; Trovato: C, 55,30; H, 4,81; N, 12,00; Rotazione ottica: [α]_D = (-) 3,2 [0,125, MeOH].

Schema : 268



Preparazione di (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-

**fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossammide
(268g)**

**Fase 1: Preparazione di etile 1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-
diidroisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (268b)**

5 A una soluzione di 2-(2,4-dimetossibenzil)-7-idrazinilisochinolin-1(2H)-immina
cloridrato (**235e**) (13,434 g, 41,4 mmol) in etanolo (50 mL) è stato addizionato complesso di
rame (**268a**) (preparato secondo Russian Chemical Bulletin, 1990, 1273-1277) (10,79 g, 41,4
mmol). La miscela risultante è stata raffreddata a 0 °C, è stato addizionato HCl concentrato
(15,10 g, 414 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. È stato addizionato
10 ulteriore HCl (7,02 g, 193 mmol) e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per una
notte, raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato
mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con CMA80 in cloroformio allo
0-70%) a ottenere etile 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-
carbossilato (**268c**) (1,90 g, 5,42 mmol, resa del 13,10%) ed etile 1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-
15 immino-1,2-diidroisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**268b**) (4,1 g,
8,19 mmol, resa del 19,78%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,76 - 7,55 (m,
3H), 7,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* =
8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H),
3,74 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56,85.

20 **Fase 2: Preparazione di etile 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-
pirazolo-3-carbossilato (268c)**

Il composto **268c** è stato preparato da etile 1-(2-(2,4-dimetossibenzil)-1-immino-1,2-
diidroisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**268b**) (4,1 g, 8,19 mmol)
secondo la procedura riportata per la preparazione del composto **253a**, fase 1 schema 253 ha
25 dato dopo purificazione mediante cromatografia su colonna (gel di silice, eluendo con CMA80

in cloroformio allo 0-40%) etile 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**268c**) (2,4 g, 6,85 mmol, resa dell'84%) come un solido bianco sporco; ¹H NMR (300 MHz, Cloroformio-d) δ 8,49 (s, 1H), 7,86 (q, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

5 **Fase 3: Preparazione di etile 1-(1-(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**268d**)**

A una soluzione di etile 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**268c**) (1,90 g, 5,42 mmol) in acetonitrile (75 mL) è stata addizionata DIPEA (4,74 mL, 27,1 mmol), anidride Boc (3,55 g, 16,27 mmol), DMAP (0,066 g, 0,542 mmol) e agitata a
10 temperatura ambiente per una notte. È stata addizionata ulteriore anidride Boc (2,368 g, 10,85 mmol) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, è stata addizionata anidride Boc (1,776 g, 8,14 mmol) e riscaldata a 50 °C per una notte. La miscela di reazione è stata fatta evaporare fino a essiccazione, trattata con soluzione salina (100 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 100 mL). Le
15 sostanze organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄, filtrate, fatte evaporare fino a essiccazione e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-40% di etilacetato in esano) a fornire etile 1-(1-(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**268d**) (647 mg, 1,175 mmol, resa del 21,67%) come un semisolido bianco. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformio-*d*) δ 8,57 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 18H).

Fase 4: Preparazione di acido 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilico (268e**)**

25 A una soluzione di etile 1-(1-(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-5-

(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilato (**268d**) (544 mg, 0,988 mmol) in THF/H₂O (30 mL, rapporto: 3:1) a temperatura ambiente è stato addizionato idrossido di litio monoidrato (415 mg, 9,88 mmol) e riscaldato a 67 °C durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (35 mL), lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato acidificato con HCl concentrato a pH 2. Il precipitato bianco ottenuto è stato raccolto per filtrazione, lavato con acqua (2× 5 mL), essiccato sotto vuoto a fornire acido 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilico (**268e**) (295 mg, 93%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56,71; MS (ES+) 323 (M+1), (ES-) 321 (M-1).

Fase 5: Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossammide (2368f)

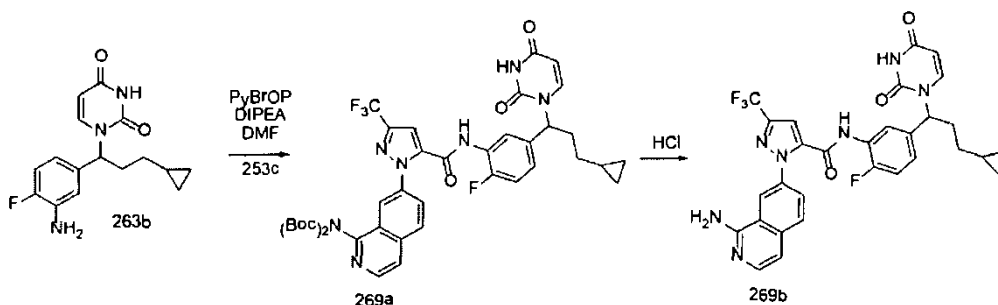
Il composto **268f** è stato preparato da acido 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossilico (**268e**) (100 mg, 0,310 mmol) e (R)-N-((-)-1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-solfinammide (**216b**) (121 mg, 0,310 mmol) utilizzando la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 a fornire dopo purificazione mediante cromatografia su colonna (gel di silice, eluendo con lo 0-40% di CMA80 in CHCl₃) 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossammide (**268f**) (120 mg) che è stata utilizzata come tale senza ulteriore purificazione.

Fase 6: (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossammide (268g)

A una soluzione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsolfinammido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-

carbossammide (**268f**) (120 mg, 0,173 mmol) in etanolo (10 mL) è stato addizionato HCl (32 mg, 0,865 mmol) ed è stata riscaldata a riflusso per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata sotto vuoto e purificata mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, eluendo con cloroformio in CMA80 allo 0-40%) a dare (+)-N-(5-(1-ammino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-amminoisochinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo-3-carbossammide (**268g**) (7 mg, 0,012 mmol, resa del 6,86%) come un solido bianco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,49 - 8,41 (m, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), -0,01 - -0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56,82, -124,34; MS (ES+) 590,3 (M+1); (ES-) 588,3 (M-1); Rotazione ottica: [α]_D = (+)10,67 [0,225, MeOH].

Schema 269



Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (269b)

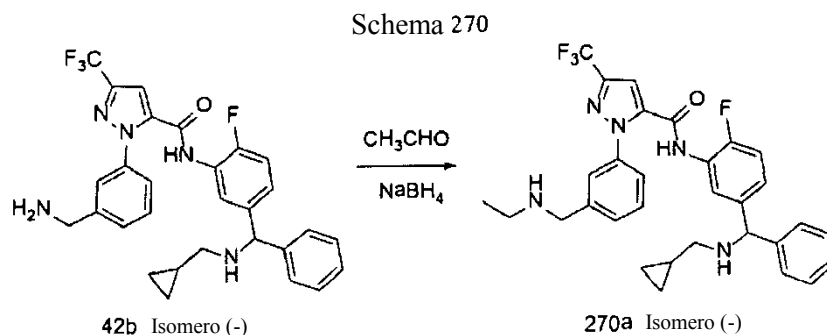
Fase 1: Preparazione di 1-(1-bis(terz-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (269a)

Il composto **269a** è stato preparato da 1-(1-(3-ammino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirimidin-2,4(1H, 3H)-dione (**263b**) (163 mg, 0,537 mmol) e acido 1-(1-

(bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossilico (**253c**) (337 mg, 0,645 mmol) secondo la procedura riportata nella fase 3 dello schema 208 per la preparazione del composto **208c** a dare dopo purificazione mediante cromatografia flash su colonna [gel di silice 40 g, eluendo con lo 0-90% di EtOAc/MeOH (9:1, v/v) in esano] 1-(1-bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**269a**) (55 mg, 0,068 mmol, resa del 12,7%) come un solido bianco; MS (ES⁺), 830,4 (M+Na); (ES⁻) 806,4 (M-1).

Fase 2: Preparazione di 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (269b)

A una soluzione di 1-(1-bis(*terz*-butossicarbonil)ammino)isochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**269a**) (55 mg, 0,068 mmol) in MeOH (15 mL) è stato addizionato HCl (3 N in MeOH) (0,45 mL, 1,36 mmol) ed è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata concentrata nel vuoto e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash (gel di silice 24 g, eluendo con lo 0-40% di CMA80 in CHCl₃) a fornire 1-(1-amminoisochinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-diosso-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**269b**) (9,0 mg, 0,015 mmol, resa del 41,4%) come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,57 (m, 2H), 2,31 - 1,98 (m, 2H), 1,32 - 0,95 (m, 2H), 0,78 - 0,57 (m, 1H), 0,47 - 0,29 (m, 2H), 0,13 - -0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,73, 121,27.



Preparazione di (-)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-((etilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (270a)

A una soluzione di (-)-1-(3-(amminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**42b**) (0,25 g, 0,46 mmol) in MeOH (10 mL) è stata addizionata acetaldeide (0,16 mL, 2,8 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. Alla miscela di reazione è stato aggiunto sodio boroidruro (0,035 g, 0,93 mmol) e l'agitazione è stata continuata a temperatura ambiente per 6 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (2 × 40 mL). Gli organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati (MgSO₄), filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash [gel di silice 24 g, eluendo con il 0-30% di CMA80 in cloroformio) a dare il composto **270a** (0,11 g, 0,194 mmol, resa del 41,8%) base libera come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 - 7,24 (m, 9H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,26 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,96 (m, 4H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -60,54, -123,79; MS (ES⁺) 566,4 (M+1); MS (ES⁻) 564,4 (M-1), 600,3 (M+C1); la base libera (0,7 g) è stata convertita in sale HCl utilizzando HCl 3 N (5 eq) per ottenere (-)-N-(5-((ciclopropilmetilammino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-((etilammino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-5-carbossammide (**270a**) cloridrato come un solido bianco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 10,16 (s, 2H), 9,20 (s, 2H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz,

1H), 7,80 - 7,11 (m, 12H), 5,75 - 5,57 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,05 - 2,83 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,18 (m, 4H), 0,60 - 0,50 (m, 2H), 0,29 (m, 2H); Rotazione ottica: $[\alpha]_D = (-) 3,57$ [0,28, MeOH].

Esempio 271

5 *Analisi dell'attività della callicreina plasmatica.* L'effetto dei composti dell'invenzione sull'attività della callicreina plasmatica umana è stato determinato utilizzando i substrati cromogenici (DiaPharma Group, Inc., West Chester, OH, Stati Uniti). In questi esperimenti, la callicreina 2 nM (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA) è stata incubata con 80 μ M di S2302 (HD-Pro-Phe-Arg-p-nitroanilina) in assenza o in presenza di concentrazioni
10 crescenti di composti dell'invenzione in un volume finale di 200 μ L di tampone Tris-HCl (200 mM di NaCl; 2,5 mM di CaCl_2 ; 50 mM di Tris-HCl, pH 7,8).

Dopo l'incubazione a 30 °C, l'attività della callicreina è stata misurata come una variazione dell'assorbanza a OD 405 nm utilizzando BioTek PowerWave X340 Microplate Reader (Winooski, VT, Stati Uniti). I dati sono stati analizzati utilizzando il software SigmaPlot
15 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, Stati Uniti) (Four Parameter Logistic Curve). I valori di K_i per gli inibitori sono stati determinati utilizzando l'equazione di Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099).

I composti descritti in questa domanda di brevetto hanno valori di K_i inferiori a 1 micromolare (μ M) per l'enzima callicreina plasmatica. Si veda la **Tabella 1**.

20 **Tabella 1. Valori K_i misurati per i composti.**

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
161e	>100
162c	>100
163g	>100
17d	>100
18f	>100
19d	>100
20d	>100
18g	>50-100
22b	>100
23c	>100
24c	>100
25b	>50-100
25c	>100
26f	>100
18i	>50-100
18h	>50-100
21e	>100
18j	>100
18k	0.1-50
27f	>50-100

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
28f	>100
29e	0.1-50
30g	>100
31f	>100
32f	>50-100
33e	>100
33f	>100
34d	>100
35g	>50-100
34c	0.1-50
18e	>100
81c	>100
39e	>100
40b	>100
41e	0.1-50
74a	0.1-50
75a	>50-100
38d	0.1-50
76h	>100
36d	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
77e	0.1-50
43f	0.1-50
44c	0.1-50
78d	0.1-50
79f	0.1-50
80h	0.1-50
87f	0.1-50
88b	0.1-50
82f	0.1-50
83c	0.1-50
46g	0.1-50
205f	>100
89g	0.1-50
91a	0.1-50
86g	0.1-50
45g	0.1-50
47f	0.1-50
92g	0.1-50
84h	0.1-50
85c	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
93b	>100
94b	0.1-50
95i	0.1-50
96f	0.1-50
48f	0.1-50
164e	0.1-50
97f	>100
98b	0.1-50
99g	0.1-50
100e	0.1-50
101e	0.1-50
102b	0.1-50
103b	0.1-50
104f	0.1-50
105g	0.1-50
49h	0.1-50
106a	0.1-50
50f	0.1-50
107f	0.1-50
108e	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
109f	0.1-50
110f	0.1-50
111f	0.1-50
112g	0.1-50
113f	0.1-50
114f	0.1-50
115e	>50-100
116e	0.1-50
117e	0.1-50
118f	0.1-50
119e	0.1-50
120e	0.1-50
122g	0.1-50
121f	0.1-50
123g	0.1-50
124f	0.1-50
51f	0.1-50
125g	0.1-50
126g	0.1-50
127f	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
128g	0.1-50
129f	0.1-50
130g	0.1-50
131b	0.1-50
132f	0.1-50
133g	0.1-50
134f	0.1-50
135c	0.1-50
136a	>100
137a	0.1-50
137b	>100
138f	0.1-50
52h	0.1-50
139b	0.1-50
140e	0.1-50
167f	>100
141e	0.1-50
142f	0.1-50
143l	0.1-50
144d	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
145c	>100
146g	0.1-50
147e	0.1-50
148b	0.1-50
149b	0.1-50
53f	0.1-50
150f	0.1-50
153b	0.1-50
151g	0.1-50
152d	0.1-50
154e	0.1-50
155c	0.1-50
156c	0.1-50
54e	0.1-50
55b	0.1-50
58c	0.1-50
56c	0.1-50
68c	0.1-50
61e	0.1-50
59c	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
57e	0.1-50
60e	0.1-50
71a	0.1-50
71b	0.1-50
65a	0.1-50
65b	0.1-50
192f	0.1-50
168b	0.1-50
169b	>100
170b	>100
171b	>100
172b	>100
173b	>100
174b	>100
175b	>100
176b	>100
177b	>100
178b	>100
179b	>100
180b	>100

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
181b	>100
182b	>100
183b	>100
184b	>100
185b	>100
186b	>100
187b	>100
188b	0.1-50
189b	>100
190b	>100
193f	0.1-50
191b	>100
195f	0.1-50
196f	0.1-50
197f	0.1-50
198f	0.1-50
194f	0.1-50
199f	0.1-50
200f	0.1-50
201f	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
202f	0.1-50
203f	>100
157a	>100
158a	>100
159a	>100
160a	>100
207j	0.1-50
247c	0.1-50
247e	0.1-50
248j	0.1-50
249b	0.1-50
250c	0.1-50
252c	0.1-50
251e	>50-100
260b	0.1-50
262f	0.1-50
263d	0.1-50
15g	>100
16b	>100
90f	>100

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
166e	0.1-50
165e	0.1-50
50g	0.1-50
50h	0.1-50
43g	0.1-50
43h	0.1-50
44d	0.1-50
44e	0.1-50
47g	0.1-50
47h	0.1-50
46h	0.1-50
46i	0.1-50
48g	0.1-50
48h	0.1-50
51g	0.1-50
51h	0.1-50
64a	0.1-50
64b	0.1-50
49i	0.1-50
49j	0.1-50

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
42b	0.1-50
42a	0.1-50
67a	0.1-50
67b	0.1-50
70a	0.1-50
70b	0.1-50
69a	0.1-50
69b	0.1-50
68d	0.1-50
68e	0.1-50
63a	0.1-50
63b	0.1-50
73a	0.1-50
73b	0.1-50
72c	0.1-50
72d	0.1-50
66a	0.1-50
66b	0.1-50
37b	0.1-50
37a	0.1-50

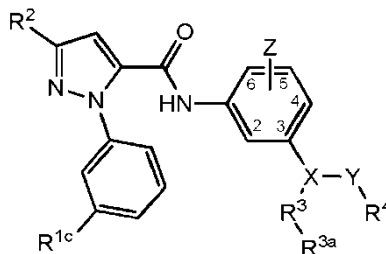
<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
206d	0.1-50
205d	0.1-50
205e	0.1-50
208d	0.1-50
209d	0.1-50
210d	0.1-50
211d	0.1-50
212g	0.1-50
214g	0.1-50
213d	0.1-50
222k	>100
223f	>100
220f	0.1-50
224b	>100
225a	0.1-50
226a	>100
227d	0.1-50
228a	0.1-50
229i	0.1-50
230a	>100

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
231d	0.1-50
232a	>100
246f	0.1-50
234d	>100
235g	0.1-50
218c	0.1-50
219c	0.1-50
239d	>100
267c	>100
240b	0.1-50
236h	0.1-50
237a	0.1-50
238c	0.1-50
241a	0.1-50
215d	>100
238d	0.1-50
221i	0.1-50
216d	0.1-50
243a	0.1-50
217d	>50-100

<u>Composto</u>	<u>Ki (nM)</u>
244g	0.1-50
244h	0.1-50
244i	0.1-50
244j	0.1-50
244k	0.1-50
253e	0.1-50
245c	0.1-50
257b	0.1-50
254c	0.1-50
255a	0.1-50
265d	0.1-50
256a	0.1-50
268g	>50-100
258g	0.1-50
248l	0.1-50
248k	0.1-50
264g	0.1-50
261k	0.1-50
259d	0.1-50
266j	0.1-50
269b	0.1-50
270a	>50-100

RIVENDICAZIONI

1. Composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rappresentato dalla formula (II):



(II)

in cui:

se X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(alogeno), -C[alchile(C₁-C₈)], -C[carbocicilalchile](C₄-C₈), -C[alchile(C₁-C₈) sostituito], -C[alchenile(C₂-C₈)], -C[alchenile(C₂-C₈) sostituito], -C[alchinile(C₂-C₈)], -C[alchinile(C₂-C₈) sostituito], -C[arilalchile(C₁-C₈)], o N;

-Y-R⁴ rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -SCH₂R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂, cicloalchile(C₃-C₈), (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_rNR^aR^b, (CH₂)_rC(O)R^a, NR^aC(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-alchile(C₁-C₆), NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a

SCH_2R^a , $\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$, e $\text{S}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$; o in alternativa Z è un eterociclo aromatico a 5 o 6 elementi contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S;

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), ciano, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, formile, acile, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{O-alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{O-alogenoalchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{S-alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}(\text{O})(\text{OCHalchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))\text{OC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, arile opzionalmente sostituito o eteroarile opzionalmente sostituito;

R^2 rappresenta alogeno, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$), fluoroalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{OCH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, ciano o fenile;

R^3 rappresenta $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, arile, eteroarile, fenile, carbociclice o eterociclice opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti indipendentemente scelti dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alcossi($\text{C}_1\text{-C}_6$), arile, arilossi, ammino, amminoalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$), $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_r$, NR^aR^b , $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NHC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^aR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{-alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, NHCH_2R^a , OCH_2R^a , SCH_2R^a , $\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$ o $\text{S}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$; o in alternativa R^{3a} è un eterociclo aromatico a 5 o 6 elementi contenente da 1 a 4 eteroatomi scelti dal gruppo costituito da N, O e S;

R^4 rappresenta idrogeno, idrossi, alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$) opzionalmente sostituito, cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$) opzionalmente sostituito, eterociclicalchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalchile($\text{C}_3\text{-C}_8$)alchile($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{alchile}(\text{C}_1\text{-C}_6))\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CHalchile}(\text{C}_1\text{-C}_6)_2$, arile opzionalmente

sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano;

ciascun R^a e R^b è indipendentemente H, alchile(C₁-C₈), alchenile(C₂-C₈), alchinile(C₂-C₈), arilalchile(C₁-C₈), carbociclilalchile(C₃-C₈), -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)(OR^c) o -SO₂NR^cR^d;

ciascun R^c e R^d è indipendentemente H, alchile(C₁-C₈), alchenile(C₂-C₈), alchinile(C₂-C₈), carbociclile(C₄-C₈), arile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito, -C(=O)alchile(C₁-C₈), -S(O)_nalchile(C₁-C₈), o arilalchile(C₁-C₈); o quando R^c e R^d sono legati a un atomo di azoto comune, allora possono formare un anello eterociclico da 3 a 7 elementi in cui opzionalmente un atomo di carbonio di detto anello eterociclico può essere sostituito con -O-, -S- o -NR^a-;

n è 2 o 3;

r è indipendentemente per ciascuna occorrenza 0, 1, 2 o 3;

p è indipendentemente per ciascuna occorrenza 0, 1 o 2; e

la configurazione stereochimica in corrispondenza di qualsiasi centro chirale è R, S o una miscela di R e S.

2. Il composto della rivendicazione 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

X rappresenta CH, C(OH), C(Oalchile(C₁-C₆)), C(NH₂) o N;

-Y-R⁴ rappresenta -(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))-R⁴, -N(alchile(C₁-C₆))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆)]R⁴, -eterociclile-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -SCH₂-R⁴ o -SR⁴, in cui la frazione alchile(C₁-C₆) di -(alchile(C₁-C₆))-R⁴ è opzionalmente sostituita;

Z è assente o rappresenta alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchil(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -

SO₂alchile(C₁-C₆), -SO₂NH₂ o cicloalchile(C₃-C₈);

R^{1c} rappresenta alogeno, amminoalchile(C₁-C₆), alcossi(C₁-C₆), ciano, -SO₂CH₃, formile, acile o arile opzionalmente sostituito;

R^{3a} è assente o rappresenta uno o più sostituenti scelti indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆), -CF₃, -OCF₃, alcossi(C₁-C₆), arile, arilossi, ammino, amminoalchile(C₁-C₆), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alchile(C₁-C₆), -SO₂alchile(C₁-C₆) e -SO₂NH₂; e

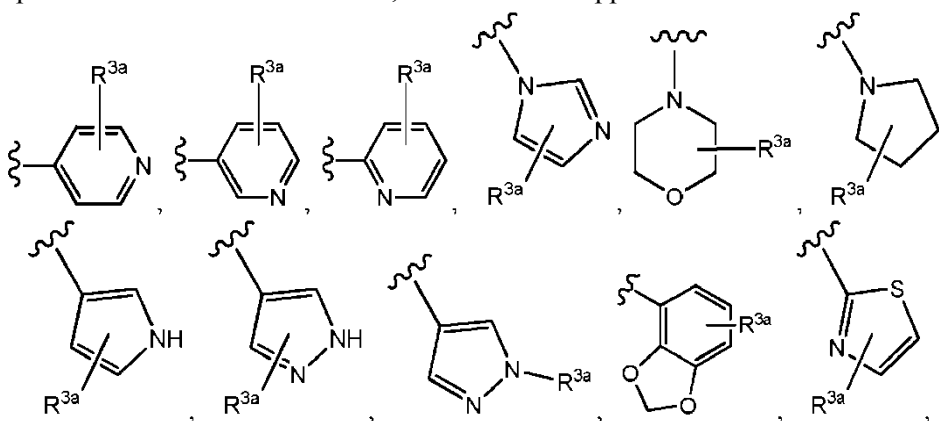
R⁴ rappresenta idrogeno, idrossi, alchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, cicloalchile(C₃-C₈) opzionalmente sostituito, eterociclicalchile(C₁-C₆), cicloalchile(C₃-C₈)alchile(C₁-C₆), -CH₂OH, -CH(alchile(C₁-C₆))OH, -CH(NH₂)CHalchile(C₁-C₆)₂, arile opzionalmente sostituito, arilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, eteroarile, eteroarilalchile(C₁-C₆) opzionalmente sostituito, -CH₂Salchile(C₁-C₆), ammino o ciano.

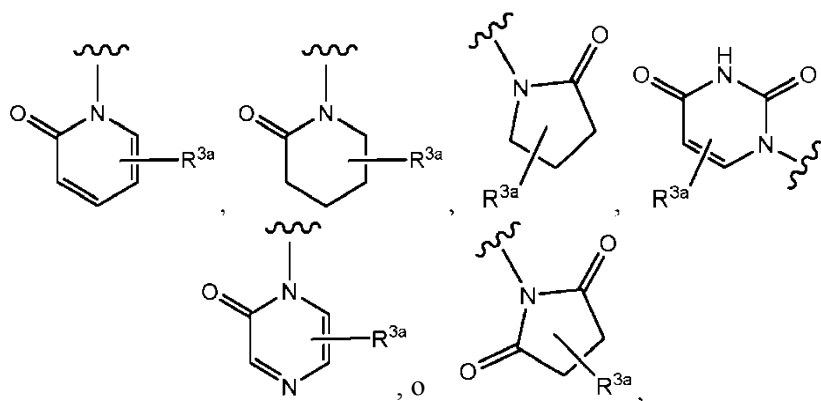
3. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui X rappresenta CH.

4. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui X-Y- rappresenta -CHNHCH₂- , -C(OH)CH₂CH₂- o -CHOCH₂-.

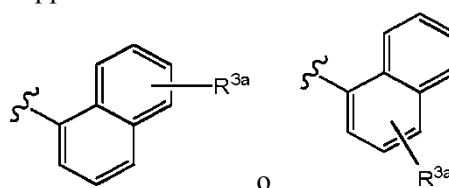
5. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui R³ rappresenta fenilene-R^{3a}.

6. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui -R³-R^{3a} rappresenta

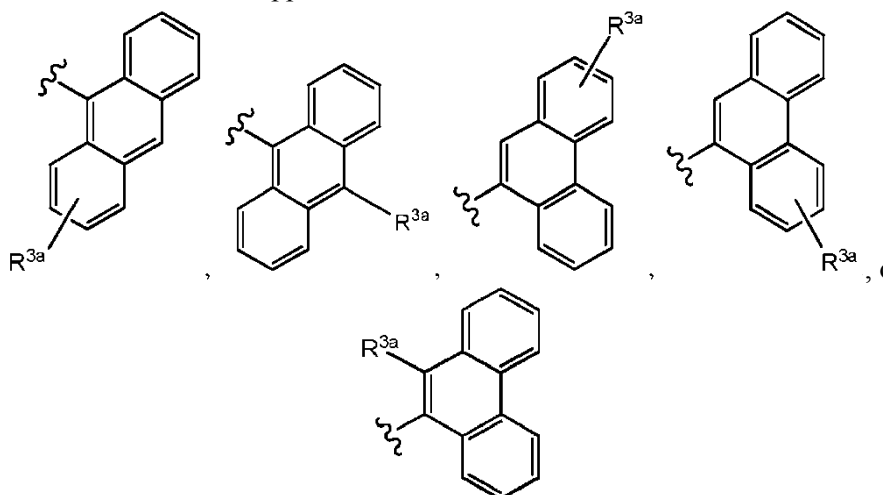




opzionalmente in cui $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



, opzionalmente in cui $-R^3-R^{3a}$ rappresenta



7. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui R^{3a} è assente.
8. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui R^4 è ciclopropile.
9. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-OH, o in cui R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-NH₂ o in cui R^3 è fenile e R^{3a} è *orto*, *meta* o *para*-CN.
10. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui Z è assente o in cui Z rappresenta fluoro o

cloro o 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-cicloalchile(C₃-C₈), opzionalmente in cui Z rappresenta 6-F.

11. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui R^{1c} rappresenta amminometile o ciano o -SO₂CH₃.
12. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11, in cui R² è -CH₃, -CF₃, *terz*-butile, ciclopropile, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, ciano o fenile.
13. Composizione farmaceutica, comprendente un composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12 e un supporto farmaceuticamente accettabile, opzionalmente in cui la composizione farmaceutica è formulata per la somministrazione parenterale o la somministrazione orale, opzionalmente in cui la composizione farmaceutica è formulata per il trattamento profilattico o terapeutico di una malattia o condizione in cui è desiderabile ridurre l'attività della callicreina plasmatica;

in cui la malattia o la condizione è scelta dal gruppo costituito da ictus, infiammazione, danno da riperfusione, infarto miocardico acuto, trombosi venosa profonda, condizione da trattamento post fibrinolitico, angina, edema, angioedema, angioedema ereditario, sepsi, artrite, emorragia, perdita di sangue durante bypass cardiopolmonare, malattia infiammatoria intestinale, diabete mellito, retinopatia, retinopatia diabetica, edema maculare diabetico, degenerazione maculare diabetica, edema maculare correlato all'età, degenerazione maculare correlata all'età, retinopatia proliferativa, neuropatia, ipertensione, edema cerebrale, aumento dell'escrezione di albumina, macroalbuminuria e nefropatia.

14. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento o nella prevenzione di una malattia o condizione in cui è desiderabile ridurre l'attività della callicreina plasmatica;

in cui la malattia o condizione è scelta dal gruppo costituito da ictus, infiammazione, danno da riperfusione, infarto miocardico acuto, trombosi venosa profonda, condizione da trattamento

post fibrinolitico, angina, edema, angioedema, angioedema ereditario, sepsi, artrite, emorragia, perdita di sangue durante bypass cardiopolmonare, malattia infiammatoria intestinale, diabete mellito, retinopatia, retinopatia diabetica, edema maculare diabetico, degenerazione maculare diabetica, edema maculare correlato all'età, degenerazione maculare correlata all'età, retinopatia proliferativa, neuropatia, ipertensione, edema cerebrale, aumento dell'escrezione di albumina, macroalbuminuria e nefropatia.

15. Il composto per l'uso della rivendicazione 14, in cui la malattia o condizione è angioedema.

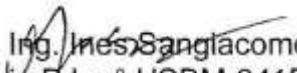
16. Il composto per l'uso della rivendicazione 14, in cui la malattia o condizione è angioedema ereditario.

* * * *

Si dichiara che la presente traduzione è conforme al testo originale in lingua inglese.

Brescia, 4 Gennaio 2023

In Fede,


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