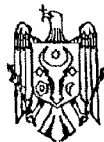




MD/EP 3411411 T2 2021.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3411411** (13) **T2**

(51) Int. Cl: **C07D 401/12** (2006.01.01)

C07D 231/56 (2006.01.01)

C07D 209/40 (2006.01.01)

C07D 209/42 (2006.01.01)

C07D 209/48 (2006.01.01)

C07D 487/04 (2006.01.01)

C07D 471/04 (2006.01.01)

C07D 403/12 (2006.01.01)

C07D 403/04 (2006.01.01)

C07D 403/06 (2006.01.01)

A61K 31/416 (2006.01.01)

A61K 31/4439 (2006.01.01)

A61K 31/404 (2006.01.01)

A61K 31/4035 (2006.01.01)

A61P 37/00 (2006.01.01)

A61P 37/06 (2006.01.01)

A61P 25/00 (2006.01.01)

A61P 25/28 (2006.01.01)

A61P 13/12 (2006.01.01)

A61P 9/00 (2006.01.01)

A61P 21/04 (2006.01.01)

C07D 401/04 (2006.01.01)

C07D 401/06 (2006.01.01)

C07D 401/14 (2006.01.01)

C07D 405/12 (2006.01.01)

C07D 209/12 (2006.01.01)

A61P 13/00 (2006.01.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT**

(21) Numărul de depozit: e 2018 1197

(22) Data de depozit: 2017.02.01

(96) Numărul cererii și data de depozit a
cererii de brevet european: 17748044.9,
2017.02.01

(97) Numărul de publicare și data publicării
de către OEB a cererii de brevet
european: 3411411, 2018.12.12

(31) Numărul cererii prioritare:
201662289653 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare:
2016.02.01

(33) Țara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de
brevet european validat: BOPI nr. 11/2021,
2021.11.30

(80) Data publicării mențiunii acordării de
către OEB: EPB nr. 20/2021, 2021.05.19

(82) Data publicării solicitării de validare a
brevetului european: BOPI nr. 01/2019,
2019.01.31

(71) Solicitant: BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC., US

(72) Inventatori: KOTIAN Pravin L., US; BABU Yarlagadda S., US; ZHANG Weihe, US; VOGETI
Lakshminarayana, US; WU Minwan, US; CHINTAREDDY Venkat R., US;
RAMAN Krishnan, US

(73) Titular: BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC., US

(74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae

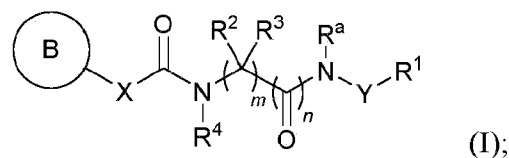
MD/EP 3411411 T2 2021.11.30

(54) Derivați de 1H-indazol -3- carboxamidă și compuși înrudiți ca inhibitori ai factorului D pentru tratarea bolilor caracterizate de activitate aberantă a sistemului complementar, cum ar fi tulburări imunologice de exemplu

(57) Rezumat:

1
Se dezvăluie compuși conform formulei I și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. Compușii sunt inhibitori ai sistemului complement. De asemenea, se furnizează compoziții farmaceutice care cuprind un compus conform formulei I și metode prin care se utilizează compușii și compozițiile în tratamentul și prevenția bolilor și afecțiunilor caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complement.

2
Revendicări: 18

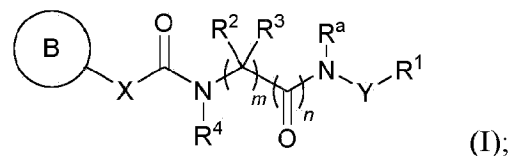


(54) 1h-indazole-3-carboxamide derivatives and related compounds as factor d inhibitors for treating diseases characterized by aberrant complement system activity, such as e.g. immunological disorders

(57) Abstract:

1
Disclosed are compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are inhibitors of the complement system. Also provided are pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I), and methods involving use of the compounds and compositions in the treatment and prevention of diseases and conditions characterized by

2
aberrant complement system activity.
Claims: 18



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

5 Sistemul complementar este o ramură a unui sistem imunitar al organismului care îmbunătățește capacitatea anticorpilor și celulelor fagocitare să distrugă și să elimine particulele străine (de exemplu, agenți patogeni) din organism. Sistemul complementar cuprinde un set de proteine plasmatică care acționează împreună pentru a ataca formele extracelulare ale agenților patogeni și a induce o serie de răspunsuri inflamatorii pentru a ajuta la lupta împotriva infecției.

10 Activarea sistemului complementar poate să apară prin câteva căi. De exemplu, activarea sistemului complementar poate să apară spontan ca răspuns la anumiți agenți patogeni sau prin legarea anticorpilor la un agent patogen. Atunci când se activează proteinele complementare se declanșează o cascadă prin care o proteină complementară induce activarea următoarei proteine din secvență. Activarea unui număr mic de proteine complementare la începutul căii este amplificată major prin fiecare reacție enzimatică succesivă, având drept rezultat generarea rapidă a unui răspuns complementar puternic disproporționat. (Marrides, S. Pharmacological Reviews 1998, Vol. 50, paginile 59-88). La organismele sănătoase există mecanisme de reglare pentru a împiedica activarea necontrolată a sistemului complementar.

15 [0002] În momentul activării, proteinele complementare se pot lega la un agent patogen, opunându-le în vederea înghițirii prin fagocite care poartă receptori pentru sistemul complementar. Apoi, fragmente mici ale unor proteine complementare acționează drept chimioatractori pentru a recruta mai multe fagocite la situl de activare complementară, și de asemenea pentru a activa aceste fagocite. Apoi, proteinele complementare creează goluri sau pori în organismele pe care le invadează, ducând la distrugerea acestora. În timp ce sistemul complementar are un rol important

20 în protejarea corpului de organisme străine, acesta poate de asemenea să distrugă celule și țesuturi sănătoase. Activarea inadecvată a sistemului complementar este implicată într-o listă lungă de patologii ale bolii (Morgan, B. Eur J Clin Invest 1994, Vol. 24, paginile 219-228) afectând sistemele imunitar, renal, cardiovascular și neurologic.

25 WO 2004/087743 furnizează inhibitori ACE cu activitate prelungită având o fracțiune peptidică și o fracțiune ne-peptidică.

30 WO 2009/106980 dezvăluie compuși, compoziții farmaceutice și metode de tratament a unei afecțiuni mediate de activitatea receptorului CBI la un subiect mamifer incluzând un om, care cuprinde administrarea la un mamifer care necesită un astfel de tratament a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus definit aici.

35 WO 2010/045580 dezvăluie antagoniști ai receptorului sfingozină-1-fosfat (SIP), compoziții cuprinzând antagoniștii receptorului SIP și metode de utilizare și procese de realizare a antagoniștilor Receptorului SIP.

40 WO 2012/065062 se referă la compuși drept agenți anti-virali, compoziții farmaceutice cuprinzând respectivii compuși și o metodă de tratare sau prevenire a unei infecții virale cum ar fi HIV utilizându-i pe aceștia.

45 WO 2012/093101 furnizează compuși drept inhibitori ai căii alternative a sistemului complementar și în particular drept inhibitori ai Factorului D.

WO 2015/130854 furnizează compuși, metode de utilizare, și procese de realizare a inhibitorilor factorului D complementar.

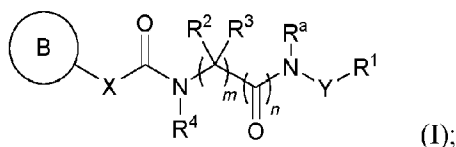
50 Adel și colab. (Monatsch Chem, 139, 289-297, 2008) dezvăluie o serie de peptide și derivați dipeptidici conjugați cu un rest de indazol și prezintă mai departe citotoxicitatea respectivilor compuși împotriva virusului Hepatitei-A (HAV-27), virusului-1 *Herpes Simplex* (HSV-1) și virusului Hepatitei-B (HBV).

Martin și colab. (SoftMatter, 2019, 12, 2700-2707) dezvăluie sinteza a patru peptide pe bază de difenilalanină care poartă grupări heterociclice de acoperire care au grade diferite ale potențialului de legare un atom de hidrogenului și substituției de nitrogel.

Hays și colab. (Protein Science, 2003, 12, 278-287) se referă la forma, sinteza și screening-ul unei biblioteci de peptide conținând aminoacizi naturali și ne-naturali pentru a identifica determinanții structurali pentru legarea unui mutant al canalului de legare a ligandului.

55 REZUMATUL INVENȚIEI

În anumite aspecte, invenția furnizează compuși conform formulei (I), și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora:



in care, in mod independent pentru fiecare apariție:

R¹ reprezintă aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, alchil, sau alchenil substituiți opțional, in care atunci cand R¹ reprezintă aril sau heteroaril, respectivii unul sau mai mulți substituenți opționali sunt selectați în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, alcoxi, haloalcoxi, alchil, haloalchil, alchenil, dialchilamino, heterocicloalchil, aril, și heteroaril;

R² și R³ reprezintă fiecare în mod independent H, F, sau alchil, alchenil, alchinil, alcoxialchil, haloalchil, hidroxiialchil, (alchiltio)alchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituiți opțional;

sau R² și R³, luați împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel de cicloalchil sau heterocicloalchil substituiți opțional;

R⁴ reprezintă H sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aralchil, heteroaralchil, hidroxiialchil, sau haloalchil substituiți opțional;

X reprezintă NH, CH₂, CHF, CF₂, CH(C₁-C₆)alchil, sau C((C₁-C₆)alchil)₂;

Y este absent sau reprezintă CH₂, C(O), CR¹⁵R¹⁶, S(O)₂, sau (C₃-C₇)cicloalchilenă, arilenă, sau heteroarilenă substituiți opțional;

R^a reprezintă H sau (C₁-C₆)alchil, (heterocicloalchil)alchil, sau (C₃-C₇)cicloalchil substituiți opțional;

m este un număr întreg de la 1-6;

n este 0 sau 1;

R¹⁵ și R¹⁶ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, hidroxi, halogen, -C(O)OR¹⁷, -OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷R¹⁸, alchil, hidroxiialchil, haloalchil, alcoxialchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil, in care alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din -CN, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, halo, și alchil;

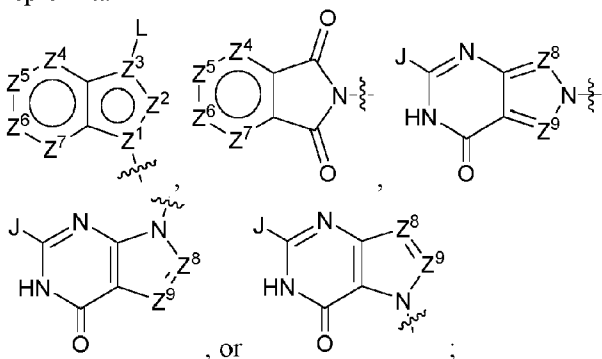
sau R¹⁵ și R¹⁶ pot fi luați împreună cu atomul care intervine pentru a forma un inel carbociclic sau heterociclic substituit opțional;

R¹⁷ și R¹⁸ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, alchil, haloalchil, hidroxiialchil, alcoxialchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil;

sau R¹⁷ și R¹⁸, atunci cand sunt atașați la același atom, pot fi luați împreună cu atomul care intervine pentru a forma un inel heterociclic opțional substituit;



reprezintă



Z¹ și Z³ reprezintă fiecare în mod independent C sau N;

Z² reprezintă N, CH, sau CF;

Z⁴ reprezintă N sau CR⁸;

Z⁵ reprezintă N sau CR⁵;

Z⁶ reprezintă N sau CR⁶;

Z⁷ reprezintă N sau CR⁹;

Z⁸ și Z⁹ reprezintă fiecare în mod independent N sau CR¹⁹;

R⁵ și R⁶ reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, -CN, -NO₂, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³, -NR¹³C(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)OR¹³, -

$\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OS}(\text{O})_p(\text{R}^{13})$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_p(\text{R}^{14})$, sau alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, aril, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituți opțional;

L reprezintă $-\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^7$, sau $-\text{S}(\text{O})_p(\text{alchil})$;

- 5 R^7 , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H , NH_2 , CH_3 , OH , CF_3 , CH_2OH , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alchil}$, hidroxi $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alchil}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alchil}$, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alchil}$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alchil}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alchil})_2$;

R^8 și R^9 reprezintă fiecare în mod independent H , halogen, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OS}(\text{O})_p(\text{R}^{13})$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_p(\text{R}^{14})$, sau alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, sau aril substituți opțional;

- 10 sau R^5 și R^8 , sau R^5 și R^6 , sau R^6 și R^9 pot fi luate împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel heterociclic sau carbociclic opțional substituit;

R^{13} și R^{14} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H sau alchil, alchenil, alchinil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituți opțional; sau, atunci când R^{13} și R^{14} sunt atașați la același atom, R^{13} și R^{14} luate împreună cu atomul pot forma un inel heterociclic opțional substituit;

- 15 R^{19} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H , F , CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^7$, sau $-\text{S}(\text{O})_p(\text{alchil})$;

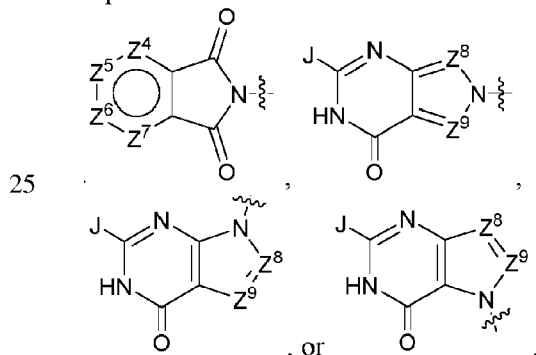
- 20 J reprezintă H sau NH_2 ; și

p este 0, 1, sau 2;

în care, dacă Z^1 este N, sau dacă

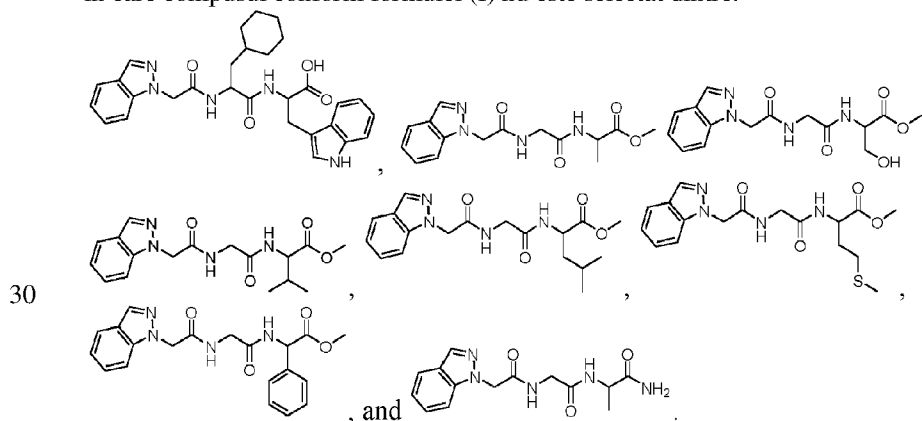


reprezintă



atunci X reprezintă CH_2 ,

în care compusul conform formulei (I) nu este selectat dintre:



În anumite aspecte, invenția furnizează o compoziție farmaceutică, cuprinzând un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și un purtător acceptabil farmaceutic.

- 35 În anumite aspecte, invenția furnizează un compus pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a unei boli sau afecțiuni caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar. Metoda cuprinde etapa de administrare la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, astfel tratându-se sau prevenindu-se boala sau afecțiunea caracterizate prin

activitate aberantă a sistemului complementar. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o tulburare imunologică. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală a sistemului nervos central. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală neurodegenerativă sau boală neurologică. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală renală. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală cardiovasculară. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este selectată din grupul constând din hemoglobinurie nocturnă paroxistică, sindrom uremic hemolitic atipic, respingerea transplantului de organe, miastenie gravis, neuromielită optică, glomerulonefrită membranoproliferativă, boală cu depozit dens, boală de aglutinină rece, și sindrom antifosfolipidic catastrofal.

15 DESCRIEREA DETALIATĂ

S-au raportat inhibitori ai sistemului complementar și sunt utili in metode terapeutice și compoziții adecvate pentru utilizare în tratarea sau prevenirea diferitelor tulburări imunologice, boli neurodegenerative, și boli ale sistemului nervos central. Se furnizează aici compuși conform formulei (I) care sunt utili în tratarea sau prevenirea unei boli sau afecțiuni caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar.

Definiții

Articolele "un" și "o" sunt utilizate aici cu referire la unul sau la mai mult de unul (adică, la cel puțin unul) dintre obiectele gramaticale ale articolului. Cu titlu de exemplu, "un element" înseamnă un element sau mai multe elemente.

Termenul "heteroatom" este recunoscut în stadiul tehnicii și se referă la un atom al oricărui element altul decât carbon sau hidrogen. Heteroatomi ilustrativi includ boron, azot, oxigen, fosfor, sulf și seleniu, și alternativ oxigen, azot sau sulf.

Termenul "alchil" astfel cum s-a utilizat aici este un termen din stadiul tehnicii și se referă la grupări alifactice saturate, incluzând grupări alchil cu lanț liniar, grupări alchil cu lanț ramificat, grupări cicloalchil (alicyclic), grupări cicloalchil alchil substituit, și grupări alchil substituit cicloalchil. În anumite variante de realizare, un alchil cu lanț liniar sau cu lanț ramificat are aproximativ 30 sau mai puțini atomi de carbon în scheletul acestuia (de exemplu, C_1 - C_{30} în cazul lanțului liniar, C_3 - C_{30} în cazul lanțului ramificat), și alternativ, aproximativ 20 sau mai puțini, sau 10 sau mai puțini. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare C_1 - C_{10} alchil. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare C_1 - C_6 alchil, de exemplu o grupare C_1 - C_6 alchil cu lanț liniar. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare C_3 - C_{12} alchil cu lanț ramificat. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare C_3 - C_8 alchil cu lanț ramificat. Exemple reprezentative de alchil includ, dar nu se limitează la, metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butil, sec-butil, izobutil, terț-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, și n-hexil.

Termenul "cicloalchil" înseamnă inele mono- sau biciclice sau carbociclice saturate punte, având fiecare de la 3 la 12 atomi de carbon. Anumiți cicloalchili au între 5-12 atomi de carbon în structura de inel a acestora, și pot avea 6-10 atomi de carbon în structura de inel. De preferință, cicloalchilul este (C_3 - C_7)cicloalchil, care reprezintă un inel carbociclic monociclic saturat, având de la 3 la 7 atomi de carbon. Exemple de cicloalchili monociclici includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil, și ciclooctil. Sistemele de inel de cicloalchil biciclic includ inele monociclice punte și inele biciclice fuzionate. Inelele monociclice punte conțin un inel de cicloalchil monociclic unde sunt legați doi atomi de carbon ne-adiacenți ai inelului monociclic printr-o punte alchilenă de între unul și trei atomi de carbon suplimentari (adică, o grupare punte având forma $-(CH_2)_w-$, unde w este 1, 2, sau 3). Exemple reprezentative de sisteme de inel biciclic includ, dar nu se limitează la, biciclo[3,1,1]heptan, biciclo[2,2,1]heptan, biciclo[2,2,2]octan, biciclo[3,2,2]nonan, biciclo[3,3,1]nonan, și biciclo[4,2,1]nonan. Sistemele de inel de cicloalchil biciclic fuzionat conțin un inel de cicloalchil monociclic fuzionat fie la un fenil, un cicloalchil monociclic, un cicloalchenil monociclic, un heterociclic monociclic, sau un heteroaril monociclic. Cicloalchilul biciclic punte sau fuzionat este atașat la fracțiunea moleculară părinte prin orice atom de carbon conținut în inelul de cicloalchil monociclic. Grupările cicloalchil sunt opțional substituite. În anumite variante de realizare, cicloalchilul biciclic fuzionat este un inel de cicloalchil monociclic cu 5 sau 6 membri fuzionat fie la un inel de fenil, un cicloalchil monociclic cu 5 sau 6 membri, un cicloalchenil monociclic cu 5 sau 6 membri, un heterociclic monociclic cu 5 sau 6 membri, sau un heteroaril monociclic cu 5 sau 6 membri, în care cicloalchilul biciclic fuzionat este opțional substituit.

Termenul "(cicloalchil)alchil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare alchil substituit cu una sau mai multe grupări de cicloalchil. Un exemplu de cicloalchilalchil este gruparea ciclohexilmetil.

Termenul "heterocicloalchil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la un radical al unui sistem de inel ne-aromatic, incluzând, dar care nu se limitează la, inele monociclice, biciclice și tricyclice, care pot fi complet saturate sau care pot conține una sau mai multe unități de nesaturare, pentru evitarea oricărui dubiu, gradul de nesaturare nu are ca rezultat un sistem de inel aromatic, și are de la 3 la 12 atomi incluzând cel puțin un heteroatom, cum ar fi azot, oxigen sau sulf. În scopul exemplificării, care nu trebuie interpretat ca limitând domeniul de aplicare al prezentei invenții, următoarele sunt exemple de inele heterociclice: aziridinil, azirinil, oxiranil, tiiranil, tiirenul, dioxiranil, diazirinil, diazepanil, 1,3-dioxanil, 1,3-dioxolanil, 1,3-ditiolanil, 1,3-ditianil, imidazolidinil, izotiazolidinil, izotiazolidinil, izoxazolidinil, azetil, oxetanil, oxetil, tietanil, tietil, diazetidinil, dioxetanil, dioxetenil, ditietanil, ditietil, dioxalanil, oxazolil, tiazolil, triazinil, izotiazolil, izoxazolil, azepine, azetidil, morfolinil, oxadiazolinil, oxadiazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, oxopiperidinil, oxopirolidinil, piperazinil, piperidinil, piranil, pirazolinil, pirazolidinil, pirolinil, pirolidinil, quinuclidinil, tiomorfolinil, tetrahidropiraniil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, tiadiazolinil, tiadiazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, tiomorfolinil, 1,1-dioxidotiomorfolinil (tiomorfolin sulfonă), tiopiranil și tritanil. O grupare heterocicloalchil este substituită opțional prin unul sau mai mulți substituenți astfel cum s-a descris mai jos.

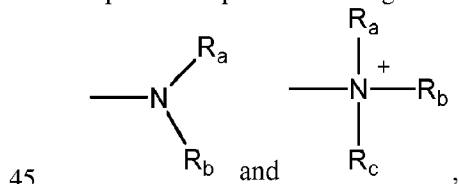
Termenul "(heterocicloalchil)alchil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare alchil substituită cu una sau mai multe grupări heterocicloalchil (adică, heterociclic).

Termenul "alchenil" astfel cum s-a utilizat aici înseamnă un radical de hidrocarbură cu lanț liniar sau ramificat conținând de la 2 la 10 atomi de carbon, și conținând cel puțin o legătură dublă carbon-carbon formată prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen. Exemple reprezentative de alchenil includ, dar nu se limitează la, etenil, 2-propenil, 2-metil-2-propenil, 3-butenil, 4-pentenil, 5-hexenil, 2-heptenil, 2-metil-1-heptenil și 3-decenil. Legătura (legăturile) nesaturată (nesaturate) a (ale) grupării alchenil poate (pot) fi localizată (localizate) oriunde în fracțiune, și poate (pot) avea fie configurația (Z), fie (E) în jurul legăturii (legăturilor) duble.

Termenul "alchinil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la un radical de hidrocarbură cu lanț liniar sau ramificat conținând de la 2 la 10 atomi de carbon și conținând cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Exemple reprezentative de alchinil includ, dar nu se limitează la, acetilenil, 1-propinil, 2-propinil, 3-butinil, 2-pentinil, și 1-butinil.

Termenul "alchilenă" este recunoscut în stadiul tehnicii, și astfel cum s-a utilizat aici aparține unui diradical obținut prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen ai unei grupări alchil, astfel cum s-a definit mai sus. Într-o variantă de realizare, o alchilenă se referă la un alcan disubstituit, adică, un alcan substituit la două poziții cu substituenți cum ar fi halogen, azidă, alchil, aralchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, carbonil, carboxil, silil, eter, alchiltio, sulfonil, sulfonamido, cetonă, aldehydă, ester, heterociclic, fracțiuni aromatice sau heteroaromatice, fluoroalchil (cum ar fi trifluorometil), ciano, sau altele asemenea. Adică, într-o variantă de realizare, un "alchil substituit" este o "alchilenă".

Termenul "amino" este un termen din stadiul tehnicii și, astfel cum s-a utilizat aici, se referă atât la amină nesubstituite, cât și la cele substituite, de exemplu, o fracțiune care poate fi reprezentată prin formulele generale:



în care R_a , R_b , și R_c reprezintă fiecare în mod independent un atom de hidrogen, un alchil, un alchenil, $-(\text{CH}_2)_x\text{---R}_d$, sau R^a și R_b , luați împreună cu atomul N la care sunt atașați completează un heterociclu care are de la 4 la 8 atomi în structura de inel; R_d reprezintă un aril, un cicloalchil, un cicloalchenil, un heterociclic sau un policiclic; și x este zero sau un număr întreg cuprins în intervalul de la 1 la 8. În anumite variante de realizare, doar unul dintre R_a sau R_b poate fi un carbonil, de exemplu, R_a , R_b , și împreună cu azotul nu formează o imidă. În alte variante de realizare, R_a și R_b (și opțional R_c) reprezintă fiecare în mod independent un atom de hidrogen, un alchil, un alchenil, sau $-(\text{CH}_2)_x\text{---R}_d$. În anumite variante de realizare, termenul "amino" se referă la $-\text{NH}_2$.

În anumite variante de realizare, termenul "alchilamino" se referă la $-\text{NH}(\text{alchil})$.

În anumite variante de realizare, termenul "dialchilamino" se referă la $-\text{N}(\text{alchil})_2$.

Termenul "amido", astfel cum s-a utilizat aici, se referă la -NHC(=O)- , în care gruparea amido este legată la fracțiunea moleculară părinte prin atomul de azot. Exemple de amido includ alchilamido, cum ar fi $\text{CH}_3\text{C(=O)N(H)-}$ și $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(=O)N(H)-}$.

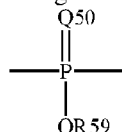
5 Termenul "acil" este un termen din stadiul tehnicii și, astfel cum s-a utilizat aici, se referă la orice grupare sau radical având forma RCO- unde R este orice grupare organică, de exemplu, alchil, aril, heteroaril, aralchil, și heteroaralchil. Grupări acil reprezentative includ acetil, benzoil, și malonil.

10 Termenul "aminoalchil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare alchil substituită cu una sau mai multe grupări amino. Într-o variantă de realizare, termenul "aminoalchil" se referă la o grupare aminometil.

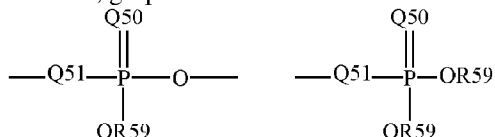
Termenul "aminoacil" este un termen din stadiul tehnicii și, astfel cum s-a utilizat aici, se referă la o grupare acil substituită cu una sau mai multe grupări amino.

Termenul "aminotionil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la un analog al unui aminoacil în care O din RC(O)- s-a înlocuit cu sulf, prin urmare are forma RC(S)- .

15 Termenul "fosforil" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici poate fi în general reprezentat prin formula:



20 în care Q50 reprezintă S sau O, și R59 reprezintă hidrogen, un alchil inferior sau un aril; de exemplu, -P(O)(OMe)- sau -P(O)(OH)_2 . Atunci când se utilizează pentru substituie, de exemplu, un alchil, gruparea fosforil a fosforilalchilului se poate reprezenta prin formulele generale:



în care Q50 și R59, fiecare independent, sunt definite mai sus, și Q51 reprezintă O, S sau N; de exemplu, -O-P(O)(OH)OMe sau -NH-P(O)(OH)_2 . Atunci când Q50 este S, fracțiunea fosforil este un "fosforotioat."

25 Termenul "aminofosforil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare fosforil substituită cu cel puțin o grupare amino, astfel cum s-a definit aici; de exemplu, -P(O)(OH)NMe_2 .

Termenul "azidă" sau "azido", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă o grupare -N_3 .

Termenul "carbonil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la -C(=O)- .

Termenul "tiocarbonil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la -C(=S)- .

30 Termenul "alchilfosforil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare fosforil substituită cu cel puțin o grupare alchil, astfel cum s-a definit aici; de exemplu, -P(O)(OH)Me .

Termenul "alchiltio" astfel cum s-a utilizat aici se referă la alchil-S-. Termenul "(alchiltio)alchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare alchiltio.

Termenul "carboxi", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă o grupare $\text{-CO}_2\text{H}$.

35 Termenul "aril" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici se referă la faptul că include grupări de hidrocarbură aromatică monociclică, biciclică și policiclică, de exemplu, benzen, naftalen, antracen, și pirenă. În mod tipic, o grupare aril conține 6-10 atomi de carbon în inel (adică, $\text{(C}_6\text{-C}_{10}\text{)aril}$). Inelul aromatic poate fi substituit la una sau mai multe poziții în inel cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi halogen, azidă, alchil, aralchil, alchenil, alchil, cicloalchil, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, carbonil, carboxil, silil, eter, alchiltio, sulfonil, sulfonamido, cetonă, aldehydă, ester, heterociclic, fracțiuni aromatice sau heteroaromatice, fluoroalchil (cum ar fi triflurometil), ciano, sau altele asemenea. Termenul "aril" de asemenea include sisteme de inel policiclice având două sau mai multe inele ciclice în care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni pentru două inele alăturate (inele sunt "inele fuzionate") în care cel puțin unul dintre inele este o hidrocarbură aromatică, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili, și/sau heterociclici. În anumite variante de realizare, termenul "aril" se referă la o grupare fenil.

50 Termenul "heteroaril" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare aromatică monociclică, biciclică și policiclică având 3 la 12 atomi în total incluzând unul sau mai mulți heteroatomi cum ar fi azot, oxigen, sau sulf în structura de inel. Grupări heteroaril exemplificative includ azaindolil, benzo(b)tienil, benzimidazolil, benzofuranil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, benzoxadiazolil, furanil, imidazolil, imidazopiridinil, indolil, indolinil, indazolil, izoindolinil, izoxazolil, izotiazolil, izoquinolinil,

oxadiazolil, oxazolil, purinil, piranil, pirazinil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, pirolil, pirolol[2,3-d]pirimidinil, pirazolo[3,4-d]pirimidinil, quinolinil, quinazolinil, triazolil, tiazolil, tiofenil, tetrahydroindolil, tetrazolil, tiadiazolil, tienil, tiomorfolinil, triazolil sau tropanil, și altele asemenea. "Heteroarilul" poate fi substituit la una sau mai multe poziții din inel cu unul sau mai mulți substituenți cum ar fi halogen, azidă, alchil, aralchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, carbonil, carboxil, silil, eter, alchiltio, sulfonil, sulfonamido, cetonă, aldehidă, ester, heterociclic, fracțiuni aromatice sau heteroaromatice, fluoroalchil (cum ar fi trifluorometil), ciano, sau altele asemenea. Termenul "heteroaril" de asemenea include sisteme de inel policiclice având două sau mai multe inele ciclice in care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni pentru două inele alăturate (inele sunt "inele fuzionate") în care cel puțin unul dintre inele este o grupare aromatică având unul sau mai mulți heteroatomi în structura de inel, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili și/sau heterociclici.

Termenul "aralchil" sau "arilalchil" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare aril, în care fracțiunea este atașată la moleculă părinte prin gruparea alchil.

Termenul "heteroaralchil" sau "heteroarilalchil" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare heteroaril, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin gruparea alchil.

Termenul "alcoxi" astfel cum s-a utilizat aici înseamnă o grupare alchil, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-un atom de oxigen. Exemple reprezentative de alcoxi includ, dar nu se limitează la, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terț-butoxi, pentiloxi și hexiloxi.

Termenul "alcoxialchil" se referă la o grupare alchil substituită printr-o grupare alcoxi.

Termenul "alcoxicarbonil" înseamnă o grupare alcoxi, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-o grupare carbonil, reprezentată prin $-C(=O)-$, astfel cum s-a definit aici. Exemple reprezentative de alcoxicarbonil includ, dar nu se limitează la, metoxicarbonil, etoxicarbonil, și terț-butoxicarbonil.

Termenul "alchilcarbonil", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă o grupare alchil, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-o grupare carbonil, astfel cum s-a definit aici. Exemple reprezentative de alchilcarbonil includ, dar nu se limitează la, acetil, 1-oxopropil, 2,2-dimetil-1-oxopropil, 1-oxobutil, și 1-oxopentil.

Termenul "arilcarbonil", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă o grupare aril, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-o grupare carbonil, astfel cum s-a definit aici. Exemple reprezentative de arilcarbonil includ, dar nu se limitează la, benzoil și (2-piridinil)carbonil.

Termenul "alchilcarboniloxi" și "arilcarboniloxi", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă o grupare alchilcarbonil sau arilcarbonil, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-un atom de oxigen. Exemple reprezentative de alchilcarboniloxi includ, dar nu se limitează la, acetiloxi, etilcarboniloxi, și terț-butilcarboniloxi. Exemple reprezentative de arilcarboniloxi includ, dar nu se limitează la, fenilcarboniloxi.

Termenul "alchenoxi" sau "alchenoxil" înseamnă o grupare alchenil, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-un atom de oxigen. Exemple reprezentative de alchenoxil includ, dar nu se limitează la, 2-propen-1-oxil (adică, $CH_2=CH-CH_2-O-$) și viniloxi (adică, $CH_2=CH-O-$).

Termenul "ariloxi" astfel cum s-a utilizat aici înseamnă o grupare aril, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-un atom de oxigen.

Termenul "heteroariloxi" astfel cum s-a utilizat aici înseamnă o grupare heteroaril, astfel cum s-a definit aici, atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-un atom de oxigen.

Termenul "carbociclic" astfel cum s-a utilizat aici înseamnă un radical de hidrocarbură monociclic sau multiciclic (de exemplu, biciclic, triciclic etc.) conținând de la 3 la 12 atomi de carbon care sunt complet saturați sau are una sau mai multe legături nesaturate, și pentru evitarea oricărui dubiu, gradul de nesaturare nu are ca rezultat un sistem de inel aromatic (de exemplu, fenil). Exemple de grupări carbociclice includ 1-ciclopropil, 1-ciclobutil, 2-ciclopentil, 1-ciclopentenil, 3-ciclohexil, 1-ciclohexenil și 2-ciclopentenilmetil.

Termenul "ciano" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici se referă la $-CN$.

Termenul "halo" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici se referă la $-F$, $-Cl$, $-Br$, sau $-I$.

Termenul "haloalchil" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o grupare alchil, astfel cum s-a definit aici, în care o parte sau toți atomii de hidrogen sunt înlocuiți cu atomi de halogen.

Termenul "hidroxi" este un termen din stadiul tehnicii și astfel cum s-a utilizat aici se referă la -OH.

Termenul "hidroxialchil", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă cel puțin o grupare hidroxi, astfel cum s-a definit aici, este atașată la fracțiunea moleculară părinte printr-o grupare alchil, astfel cum s-a definit aici. Exemple reprezentative de hidroxialchil includ, dar nu se limitează la, hidroximetil, 2-hidroxietil, 3-hidroxipropil, 2,3-dihidroxipentil, și 2-etil-4-hidroxihetil.

Termenul "silil", astfel cum s-a utilizat aici, include derivați de hidrocarbil ai grupării silil ($\text{H}_3\text{Si}-$) (adică, $(\text{hidrocarbil})_3\text{Si}-$), în care o grupare hidrocarbil este o grupare univalentă formată prin îndepărtarea unui atom de hidrogen dintr-o hidrocarbură, de exemplu, etil, fenil. Grupările hidrocarbil pot fi combinații de diferite grupări care pot varia pentru a furniza un număr de grupări silil, cum ar fi trimetilsilil (TMS), terț-butildifenilsilil (TBDPS), terțbutildimetilsilil (TBS/TBDMS), triizopropilsilil (TIPS), și [2-(trimetilsilil)etoxi]metil (SEM).

Termenul "sililoxi", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă o grupare silil, astfel cum s-a definit aici, este atașată la molecula părinte printr-un atom de oxigen.

Anumiți compuși conținuți în compozițiile conform prezentei invenții pot exista în forme particulare geometrice sau stereoisomere. În plus, compușii conform prezentei invenții pot fi de asemenea activi optic. Prezenta invenție prezintă toți acești compuși, incluzând *cis*- și *trans*-izomeri, (*R*)- și (*S*)-enantiomeri, diastereoisomeri, (*D*)-izomeri, (*L*)-izomeri, amestecurile racemice ale acestora, și alte amestecuri ale acestora, astfel cum intră în domeniul de aplicare a invenției. Atomi asimetrici suplimentari de carbon pot fi prezenți într-un substituent, cum ar fi o grupare alchil. Toți acești izomeri, precum și amestecurile acestora, sunt destinați să fie incluși în această invenție.

În cazul în care, de exemplu, un enantiomer particular al compusului conform prezentei invenții este dorit, poate fi preparat prin sinteză asimetrică, sau prin derivare cu un auxiliar chiral, unde amestecul rezultat diastereomeric este separat și gruparea auxiliară clivată pentru a se furniza enantiomerii puri doriți. Alternativ, atunci când moleculele conțin o grupare bazică funcțională, cum ar fi amino, sau o grupare acidă funcțională, cum ar fi carboxil, săruri diastereomerice sunt formate cu un acid sau bază adecvat activ optic, urmată de rezoluția diastereomerilor astfel formați prin intermediul cristalizării fracționale sau cromatografice bine cunoscute în domeniu, și recuperarea ulterioară a enantiomerilor puri.

Se va înțelege faptul că "substituție" sau "substituit cu" include prevederea implicită a faptului că această substituție este în conformitate cu valența permisă a atomului substituit și a substituentului, și a faptului că substituția are drept rezultat un compus stabil, de exemplu, care nu suferă o transformare spontană, cum ar fi prin redistribuire, fragmentare, descompunere, ciclizare, eliminare sau altă reacție.

Termenul "substituit" este de asemenea prevăzut să includă toți substituenții permisi ai compușilor organici. Într-un aspect larg, substituenții permisi includ substituenți aciclici și ciclici, ramificați și neramificați, carbociclici și heterociclici, aromatici și nearomatici ai compușilor organici. Substituenții ilustrativi îi includ, de exemplu, pe cei descriși aici mai sus. Substituenții permisibili pot fi unul sau mai mulți și aceiași sau diferiți pentru compușii organici adecvați. În scopul acestei invenții, heteroatomii, cum ar fi azotul, pot avea substituenți hidrogen și/sau orice substituenți admisibili ai compușilor organici descriși aici care satisfac valențele heteroatomilor. Această invenție nu este destinată să fie limitată în niciun mod prin substituenții permisi ai compușilor organici.

Fraza "grupare de protejare", astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă substituenți temporari care protejează o grupare reactivă funcțională potențială de transformări chimice nedorite. Exemple de astfel de grupări de protejare includ esteri ai acizilor carboxilici, eteri de silil ai alcoolilor, și acetali și cetali ai aldehydelor și respectiv cetonele. Domeniul chimiei grupării de protejare a fost revizuit (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Grupări protective în sinteza organică, ed. a 2-a; Wiley: New York, 1991). Forme protejate ale compușilor inventivi sunt incluse în domeniul de aplicare a acestei invenții.

În scopul invenției, elementele chimice sunt identificate în conformitate cu Tabelul periodic al elementelor, versiunea CAS, Handbook of Chemistry și Physics, Ed. a 67-a, 1986-87, coperta interioară.

Alți termeni chimici din acest document sunt utilizați în conformitate cu utilizarea convențională din domeniu, astfel cum s-a exemplificat în The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco). Dacă nu se definește în mod diferit, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au același înțeles astfel cum se înțelege în mod obișnuit de către un specialist în domeniu căruia i se adresează această invenție.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutică" astfel cum s-a utilizat aici include săruri derivate din acizi anorganici sau organici incluzând, de exemplu, clorhidric, hidrobromic, sulfuric, nitric, percloric, fosforic, formic, acetic, lactic, maleic, fumaric, succinic, tartaric, glicolic, salicilic, citric, metansulfonic, benzensulfonic, benzoic, malonic, trifluoroacetic, tricloroacetic, naftalen-2-sulfonic, și alți acizi. Formele acceptabile farmaceutice de sare pot include forme în care raportul dintre moleculele cuprinzând sarea nu este de 1:1. De exemplu, sarea poate să cuprindă mai mult de o moleculă de acid anorganic sau organic per moleculă din bază, cum ar fi două molecule de acid clorhidric per moleculă de compus conform formulei I. Ca un alt exemplu, sarea poate să cuprindă mai puțin de o moleculă de acid anorganic sau organic per moleculă de bază, cum ar fi două molecule de compus conform formulei I per moleculă de acid tartaric.

Termenii "purător" și "purător acceptabil farmaceutic" astfel cum s-au utilizat aici, se referă la un diluant, adjuvant, excipient, sau vehicul cu care un compus este administrat sau formulat în vederea administrării. Exemple nelimitative de astfel de purători acceptabili farmaceutici includ lichide, cum ar fi apă, soluție salină și uleiuri; și solide, cum ar fi gumă de salcâm, gelatină, pastă de amidon, talc, cheratină, silice coloidală, uree și altele asemenea. În plus, se pot folosi auxiliari, stabilizatori, agenți de îngroșare, lubrifiere, aromatizare și coloranți. Alte exemple de purători adecvați farmaceutici sunt descriși în *Remington's Pharmaceutical Sciences* de E.W. Martin.

Termenul "a trata" astfel cum s-a utilizat aici înseamnă a preveni, a stopa sau a încetini progresia, sau a elimina o boală sau o afecțiune la un subiect. Într-o variantă de realizare "a trata" înseamnă a stopa sau a încetini progresia, sau a elimina o boală sau o afecțiune la un subiect. Într-o variantă de realizare, "a trata" înseamnă a reduce cel puțin o manifestare obiectivă a unei boli sau afecțiuni la un subiect.

Termenul "cantitate eficientă" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o cantitate care este suficientă pentru a se obține un efect dorit biologic aproximativ.

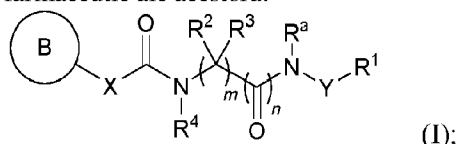
Termenul "dintr-o cantitate eficientă terapeutică" astfel cum s-a utilizat aici se referă la o cantitate care este suficientă pentru a se obține un efect dorit terapeutic aproximativ.

Termenul "a inhiba" astfel cum s-a utilizat aici înseamnă a scădea cu un nivel sau la o limită măsurabilă (măsurabilă) obiectiv. În diferite variante de realizare, "a inhiba" înseamnă a scădea cu cel puțin 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 sau 95 de procente comparativ cu martorul relevant. Într-o variantă de realizare, "a inhiba" înseamnă a scădea cu 100 de procente, adică, a stopa sau a elimina.

Termenul "subiect", astfel cum s-a utilizat aici, se referă la un mamifer. În diferite variante de realizare, un subiect este un șoarece, șobolan, iepure, pisică, câine, porc, oaie, cal, vacă sau o primată care nu este om. Într-o variantă de realizare, un subiect este un om.

Compuși

Prezenta invenție furnizează compuși conform formulei (I), sau săruri acceptabile farmaceutice ale acestora:



în care, în mod independent pentru fiecare apariție:

R¹ reprezintă aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, alchil, sau alchenil substituiți opțional; în care atunci când R¹ reprezintă aril sau heteroaril, respectivii unul sau mai mulți substituenți opționali sunt selectați în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, alcoxi, haloalcoxi, alchil, haloalchil, alchenil, dialchilamino, heterocicloalchil, aril, și heteroaril;

R² și R³ reprezintă fiecare în mod independent H, F, sau substituiți opțional alchil, alchenil, alchinil, alcoxialchil, haloalchil, hidroxiialchil, (alchiltio)alchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil;

sau R² și R³, luați împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel de cicloalchil sau heterocicloalchil substituiți opțional;

R⁴ reprezintă H sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aralchil, heteroaralchil, hidroxiialchil, sau haloalchil substituiți opțional;

X reprezintă NH, CH₂, CHF, CF₂, CH(C₁-C₆)alchil, sau C((C₁-C₆)alchil)₂;

Y este absent sau reprezintă CH₂, C(O), CR¹⁵R¹⁶, S(O)₂, sau (C₃-C₇)cicloalchilenă, arilenă, sau heteroarilenă substituite opțional;

R^a reprezintă H sau (C₁-C₆)alchil, (heterocicloalchil)alchil, sau (C₃-C₇)cicloalchil substituiți opțional;

m este un număr întreg de la 1-6;

n este 0 sau 1;

R^{15} și R^{16} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, hidroxi, halogen, -C(O)OR¹⁷, -OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷R¹⁸, alchil, hidroxi alchil, haloalchil, alcoxi alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil, în care alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din -CN, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, halo, și alchil;

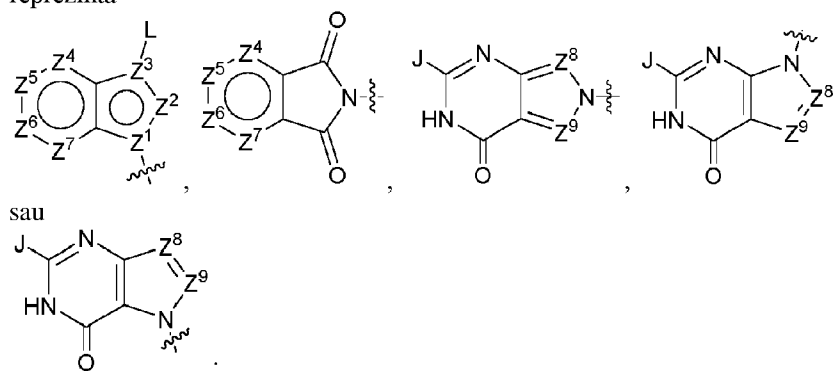
sau R^{15} și R^{16} pot fi luați împreună cu atomul care intervine pentru a forma un inel carbociclic sau heterociclic substituit opțional;

R^{17} și R^{18} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, alchil, haloalchil, hidroxi alchil, alcoxi alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil;

sau R^{17} și R^{18} , atunci când sunt atașați la același atom, pot fi luați împreună cu atomul care intervine pentru a forma un inel heterociclic opțional substituit;



reprezintă



Z^1 și Z^3 reprezintă fiecare în mod independent C sau N;

Z^2 reprezintă N, CH, sau CF;

Z^4 reprezintă N sau CR⁸;

Z^5 reprezintă N sau CR⁵;

Z^6 reprezintă N sau CR⁶;

Z^7 reprezintă N sau CR⁹;

Z^8 și Z^9 reprezintă fiecare în mod independent N sau CR¹⁹;

R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, -CN, -NO₂, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³, -NR¹³C(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)OR¹³, -NR¹³C(O)OR¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -OS(O)_p(R¹³), -NR¹³S(O)_p(R¹⁴), sau alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, aril, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituiți opțional;

L reprezintă -H, -CN, -C(O)R⁷, -CH(OH)R⁷, sau -S(O)_p(alchil);

R^7 , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H, NH₂, CH₃, OH, CF₃, CH₂OH, (C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, NH(C₁-C₆)alchil, N((C₁-C₆)alchil)₂;

R^8 și R^9 reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³, -NR¹³C(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)OR¹³, -NR¹³C(O)OR¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -OS(O)_p(R¹³), -NR¹³S(O)_p(R¹⁴), sau alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, sau aril substituiți opțional;

sau R^5 și R^8 , sau R^5 și R^6 , sau R^6 și R^9 pot fi luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel heterociclic sau carbociclic opțional substituit;

R^{13} și R^{14} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H sau alchil, alchenil, alchinil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituiți opțional; sau, atunci când R^{13} și R^{14} sunt atașați la același atom, R^{13} și R^{14} luați împreună cu atomul pot forma un inel heterociclic opțional substituit;

R^{19} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H, F, CN, -C(O)R⁷, -CH(OH)R⁷, sau -S(O)_p(alchil);

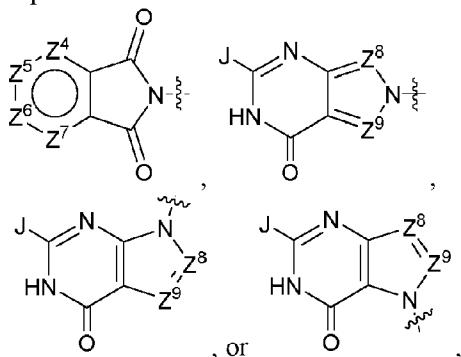
J reprezintă H sau NH₂; și

p este 0, 1, sau 2;

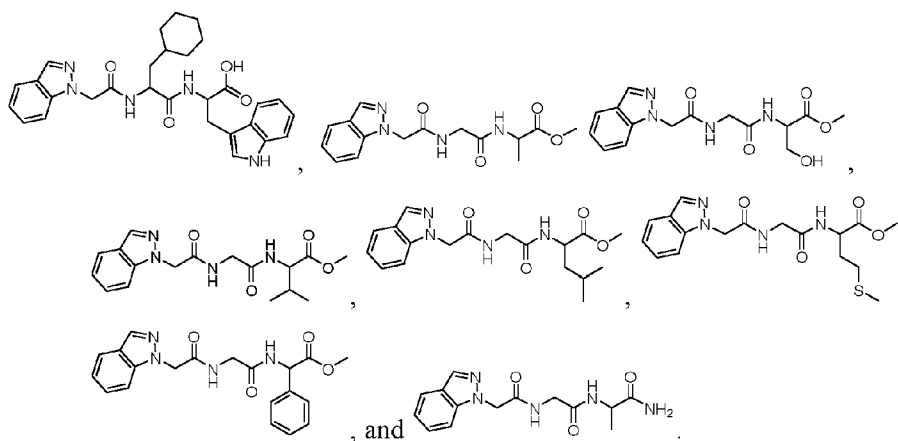
în care, dacă Z^1 este N, sau dacă



reprezintă



- 5 atunci X reprezintă CH₂,
in care compusul conform formulei (I) nu este selectat dintre:



In variante de realizare preferate, *n* este 1.

- 10 In anumite variante de realizare, R¹ reprezintă aril sau heteroaril, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, alcoxi, haloalcoxi, alchil, haloalchil, alchenil, dialchilamino, heterocicloalchil, aril, și heteroaril.

In anumite variante de realizare, R¹ reprezintă aril sau heteroaril, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen, alcoxi, haloalcoxi, alchil, haloalchil, alchenil, dialchilamino, aril, și heteroaril.

- 15 In variante de realizare in care R¹ reprezintă aril sau heteroaril substituit cu unul sau mai mulți substituenți incluzand un substituent aril sau heteroaril, substituentul aril sau heteroaril poate fi substituit in continuare cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din alchil și halogen.

- 20 In anumite variante de realizare, R¹ reprezintă aril sau heteroaril, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen, alcoxi, haloalcoxi, alchil, haloalchil, alchenil, și dialchilamino.

In anumite variante de realizare, R¹ reprezintă aril sau heteroaril, substituit cu unul sau mai mulți substituenți, dintre care cel puțin unul este halogen. De exemplu, R¹ poate fi fenil, substituit cu o grupare cloro și una fluoro.

- 25 In alte variante de realizare, R¹ reprezintă fenil, piridinil, pirazinil, sau pirimidinil, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halogen, alcoxi (de exemplu, metoxi), haloalcoxi (de exemplu, trifluorometoxi), alchil (de exemplu, metil), haloalchil (de exemplu, trifluorometil), alchenil (de exemplu, vinil), și dialchilamino (de exemplu, dimetilamino).

- 30 In variante de realizare alternative, R¹ este alchil sau alchenil substituit opțional. De exemplu, R¹ poate fi (C₁-C₆)alchil sau (C₂-C₆)alchenil, substituiți opțional cu halogen, hidroxi, alcoxi, sau haloalcoxi.

- 35 In alte variante de realizare, R¹ este cicloalchil sau heterocicloalchil substituiți opțional. De exemplu, R¹ poate fi cicloalchil sau heterocicloalchil, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constand din halo, hidroxi, (C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi, și halo(C₁-

C₆)alchil. În unele variante de realizare, R¹ este un heterocicloalchil care este fuzionat la două poziții adiacente la un inel de aril sau heteroaril (de exemplu, o grupare tetrahidroquinolinil).

În anumite variante de realizare, R¹ este heteroaril substituit opțional și Y este absent; sau, R¹ este aril substituit opțional și Y este CH₂.

5 În anumite variante de realizare, Y este absent sau reprezintă CH₂.

În anumite variante de realizare, Y este absent. Alternativ, Y este CH₂.

Alternativ, Y poate fi (C₃-C₇)cicloalchilenă substituită opțional. De exemplu, Y poate fi ciclopropilenă substituită cu fluoro.

10 În alte variante de realizare alternative, Y poate fi arilenă sau heteroarilenă substituită opțional. De exemplu, Y poate fi fenilen sau piridinilen, substituiți opțional cu halo sau alchil.

În variante de realizare alternative, Y este CR¹⁵R¹⁶. În anumite astfel de variante de realizare, R¹⁵ și R¹⁶ sunt selectați din grupul constând din H, alchil, hidroxiialchil, haloalchil, alcoxiialchil, aralchil, heteroaralchil, (cicloalchil)alchil, și (heterocicloalchil)alchil, în care alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din -CN, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, halo, și alchil, și mai mult în care R¹⁷ și R¹⁸ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H și alchil.

15 Alternativ, Y este CR¹⁵R¹⁶ și R¹⁵ și R¹⁶ sunt luați împreună cu atomul care intervine pentru a forma un inel carbociclic sau heterociclic substituit opțional, de exemplu, un inel ciclopropil.

20 În anumite variante de realizare, Y reprezintă CH(C₁-C₆)alchil. Alternativ, Y reprezintă CH(C₁-C₆)alchil, în care (C₁-C₆)alchilul este substituit cu hidroxi, alcoxi, sau di(alchil)amino.

În anumite variante de realizare, R² și R³ reprezintă fiecare în mod independent H sau alchil, alchenil, alchilil, alcoxiialchil, haloalchil, hidroxiialchil, (alchiltio)alchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituiți opțional.

În anumite variante de realizare, R² este H și R³ reprezintă H sau alchil, alcoxiialchil, hidroxiialchil, (alchiltio)alchil, cicloalchil, sau (cicloalchil)alchil substituiți opțional.

În anumite variante de realizare, atât R², cât și R³ reprezintă H.

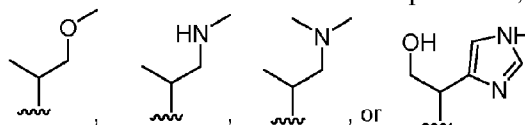
Alternativ, atât R², cât și R³ pot fi alchil, de exemplu, metil.

30 În variante de realizare suplimentare, R² și R³, luați împreună cu atomul care intervine, formează un inel carbociclic sau heterociclic substituit opțional. În anumite

variante de realizare, R⁴ reprezintă H sau alchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, aralchil, hidroxiialchil, sau haloalchil substituiți opțional; de preferință R⁴ reprezintă H sau substituiți opțional alchil sau cicloalchil.

35 În anumite variante de realizare, R⁴ reprezintă H sau alchil, alchenil, alchilil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aralchil, heteroaralchil, hidroxiialchil, sau haloalchil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halo, alcoxi, alchil, hidroxi, hidroxiialchil, haloalchil, -NH₂, -NH(alchil), -N(alchil)₂, -C(O)O(alchil), -C(O)NH₂, -S(O)₂(alchil), -NHS(O)₂(alchil), și -NHC(O)O(alchil).

40 În variante de realizare exemplificative, R⁴ reprezintă



În anumite variante de realizare, R^a reprezintă (C₁-C₆)alchil, (heterocicloalchil)alchil, sau (C₃-C₇)cicloalchil, substituiți opțional cu hidroxi sau dialchilamino.

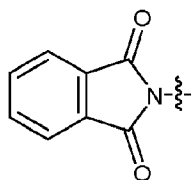
45 În anumite variante de realizare, R^a reprezintă H, (C₁-C₆)alchil, sau (C₃-C₇)cicloalchil. În variante de realizare suplimentare, R^a reprezintă H. Alternativ, în unele variante de realizare, R^a reprezintă (C₁-C₆)alchil.

În anumite variante de realizare, m este un număr întreg de la 1-4. În unele variante de realizare, m este 1 sau 2. De preferință, m este 1.

50 În anumite variante de realizare,



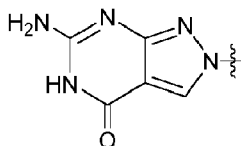
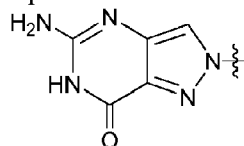
reprezintă



Alternativ,



reprezintă

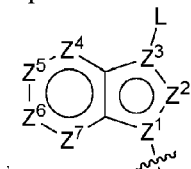


or

In variante de realizare suplimentare,



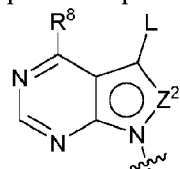
reprezintă



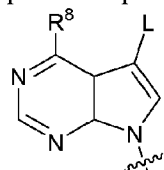
In unele variante de realizare,



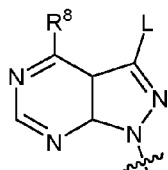
poate să reprezinte

in care R^8 , L, și Z^2 sunt astfel cum s-a definit mai sus. De exemplu,

poate să reprezinte



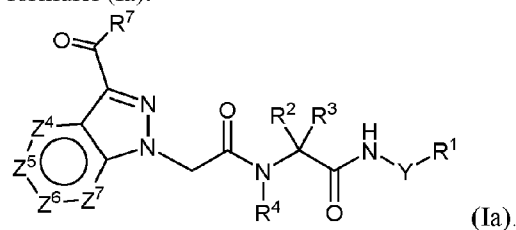
or



In anumite astfel de variante de realizare, R^8 este de preferință H, NH_2 , sau Cl. In astfel de variante de realizare suplimentare, L reprezintă H sau CN.

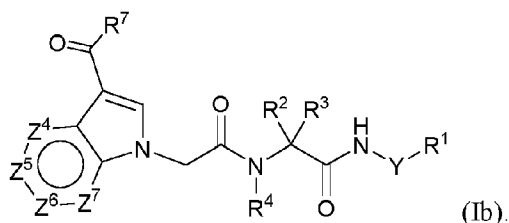
În anumite variante de realizare, L reprezintă $-C(O)R^7$.

In anumite variante de realizare, compusul conform formulei (I) are structura conform formulei (Ia):

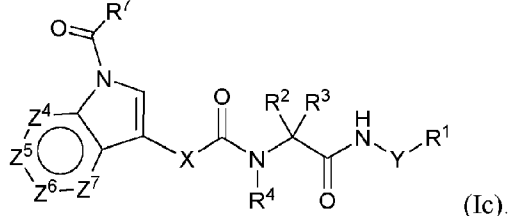


(Ia).

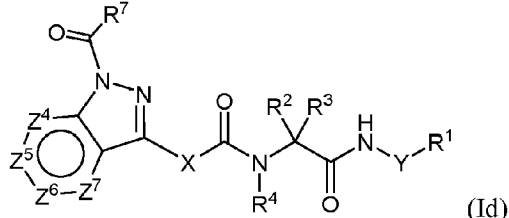
In anumite variante de realizare, compusul conform formulei (I) are structura conform formulei (Ib):



In anumite variante de realizare, compusul conform formulei (I) are structura conform formulei (Ic):



In anumite variante de realizare, compusul conform formulei (I) are structura conform formulei (Id):



In anumite variante de realizare a compușilor conform formulelor (Ic) sau (Id), X este NH.

In anumite variante de realizare a compușilor conform formulei (I), dacă Z^1 este N, atunci X este CH_2 . In variante de realizare suplimentare, Z^1 este C, atunci X este NH.

In anumite variante de realizare a compușilor conform formulelor (Ia), (Ib), (Ic), sau (Id), Z^4 reprezintă CR^8 , Z^5 reprezintă CR^5 , Z^6 reprezintă CR^6 , și Z^7 reprezintă CR^9 .

In anumite variante de realizare, Z^4 și Z^7 fiecare reprezintă CH.

In anumite variante de realizare, Z^5 reprezintă CR^5 și Z^6 reprezintă CR^6 ; și R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{R}^{14})$, sau alchil, alchenil, alchinil, heteroaril, sau aril substituiți opțional.

In anumite astfel de variante de realizare, R^{13} și R^{14} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H sau aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, sau (cicloalchil)alchil substituiți opțional.

In variante de realizare suplimentare, R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H sau alchil, alchenil, alchinil, heteroaril, sau aril, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din aril, heteroaril, silil, alchil, amino, alchilamino, dialchilamino, $-\text{C}(\text{O})(\text{alchil})$, heterocicloalchil, și halogen. Alternativ, R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H sau alchil, alchenil, alchinil, heteroaril, sau aril, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constand din aril, heteroaril, silil, alchil, amino, alchilamino, dialchilamino, $-\text{C}(\text{O})(\text{alchil})$, și halogen.

In anumite variante de realizare, R^{13} și R^{14} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H sau alchil, alchenil, alchinil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți independent selectați dintre halo, alcoxi, alchil, hidroxi, hidroxiialchil, haloalchil, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alchil})$, $-\text{N}(\text{alchil})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alchil})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alchil})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{alchil})$, și $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{alchil})$.

In anumite variante de realizare, R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OS}(\text{O})_p(\text{R}^{13})$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_p(\text{R}^{14})$, sau alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, aril, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituiți opțional.

In anumite variante de realizare, R^5 , R^6 , R^8 , și R^9 reprezintă fiecare în mod independent H sau alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, aril, cicloalchil,

(cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din aril, heteroaril, silil, alchil, amino, alchilamino, dialchilamino, -C(O)(alchil), hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, și halogen.

5 In anumite variante de realizare, R^5 , R^6 , R^8 , și R^9 reprezintă fiecare în mod independent H sau alchil, alchenil, alchinil, heteroaril, sau aril, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din aril, heteroaril, silil, alchil, amino, alchilamino, dialchilamino, -C(O)(alchil), hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, și halogen.

10 In anumite variante de realizare, R^5 , R^6 , R^8 , și R^9 reprezintă fiecare în mod independent H sau -CH(OH) R^{50} , -CH(NH₂) R^{50} , -CH(OR⁵¹) R^{50} , -CH(NHR⁵¹) R^{50} , -C(NH₂)(R^{51})(R^{50}), -C(OH)(R^{51})(R^{50}), și -NH(CO)CR⁵R⁶R⁵⁰; în care pentru fiecare apariție R^{50} și R^{51} sunt fiecare independent selectați dintre alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, aril, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil.

In anumite variante de realizare, R^5 , R^6 , și R^8 sunt fiecare H.

In anumite variante de realizare, R^5 , R^6 , și R^9 sunt fiecare H.

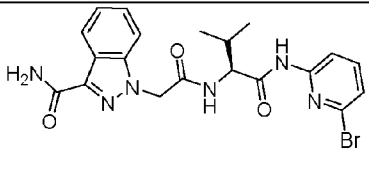
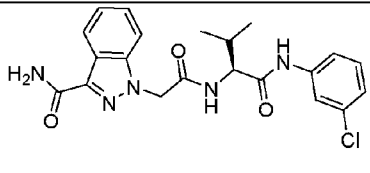
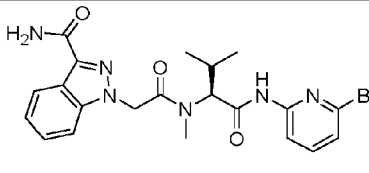
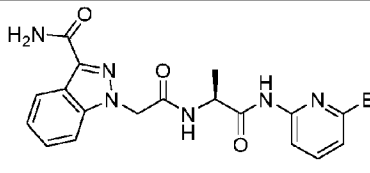
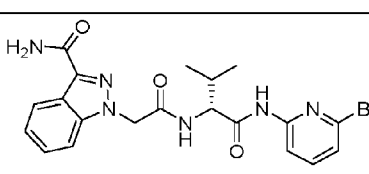
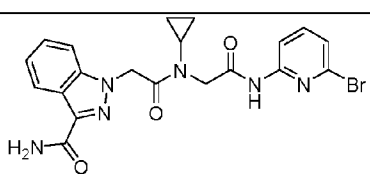
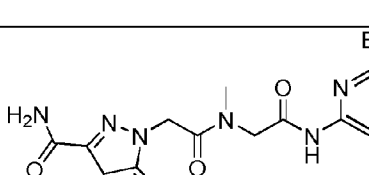
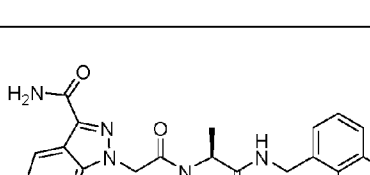
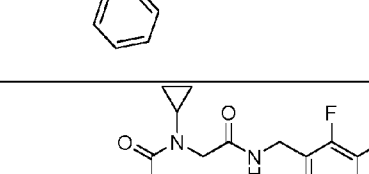
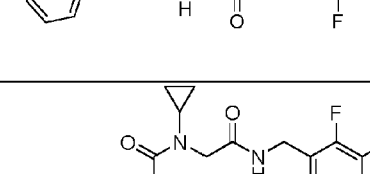
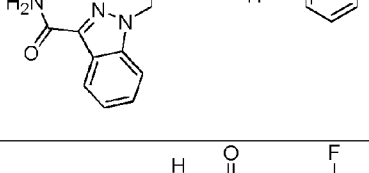
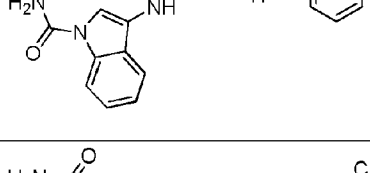
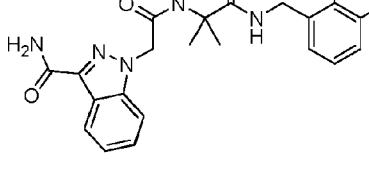
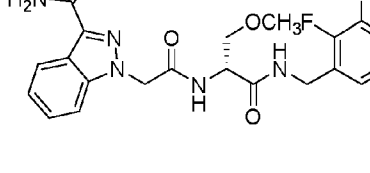
15 In anumite variante de realizare, R^5 , R^8 , și R^9 sunt fiecare H.

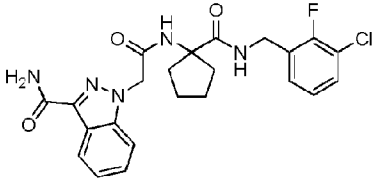
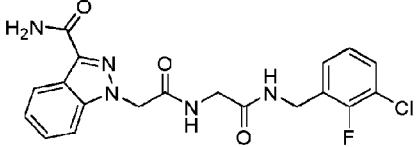
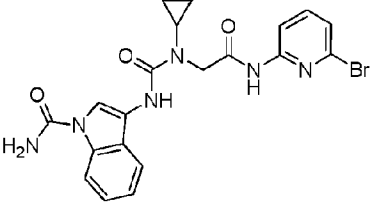
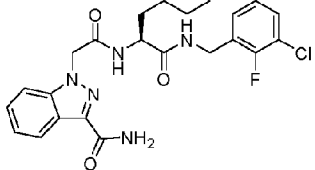
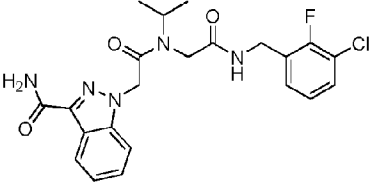
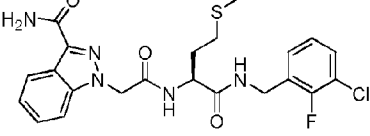
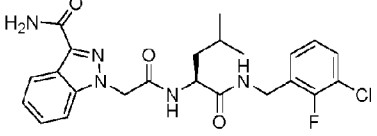
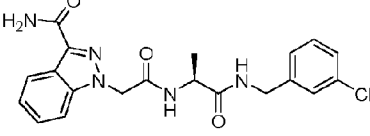
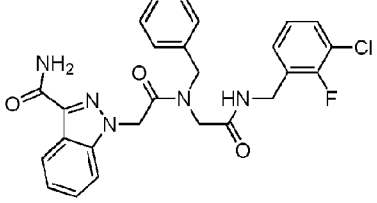
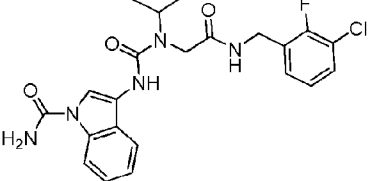
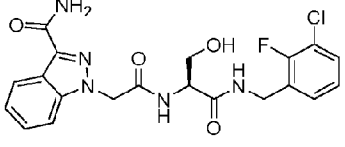
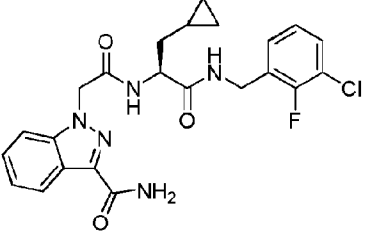
In anumite variante de realizare, R^6 , R^8 , și R^9 sunt fiecare H.

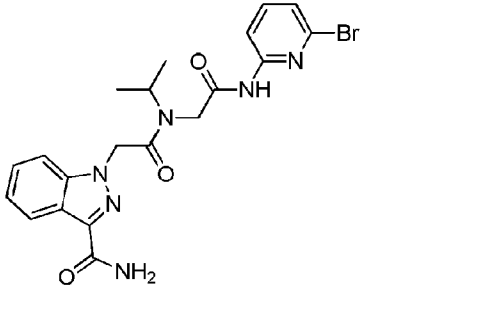
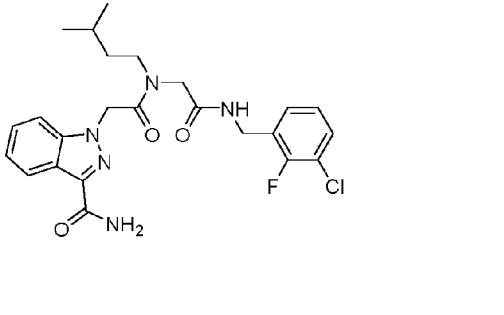
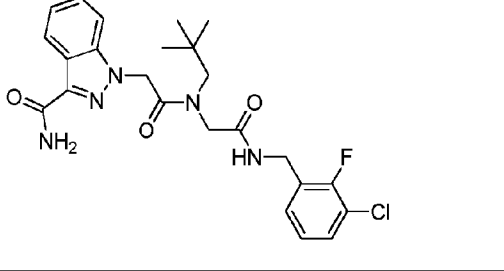
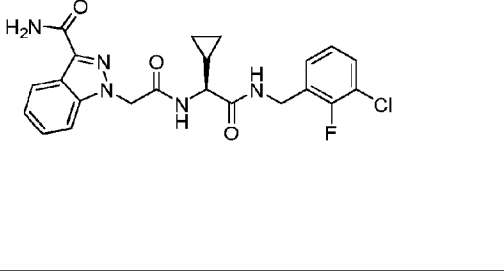
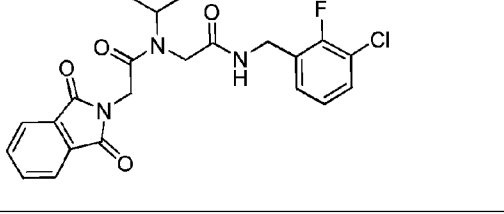
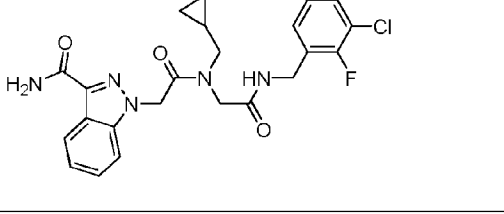
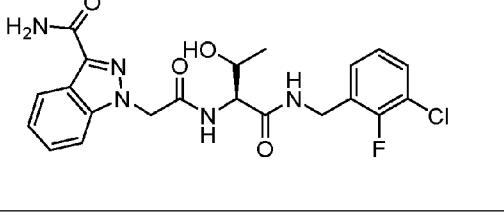
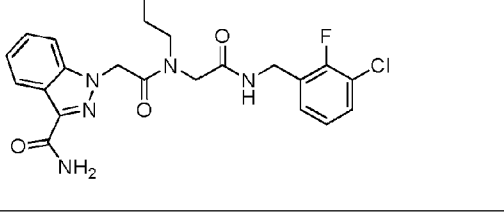
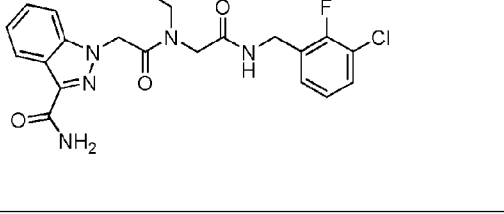
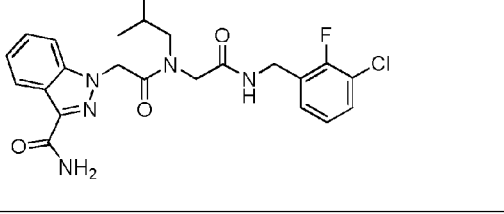
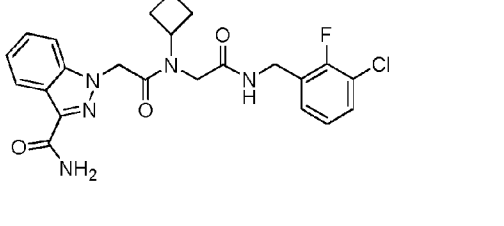
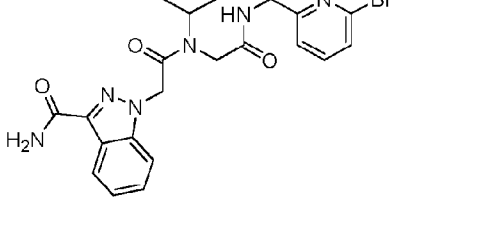
In anumite variante de realizare, R^7 reprezintă NH₂, CH₃, sau CF₃.

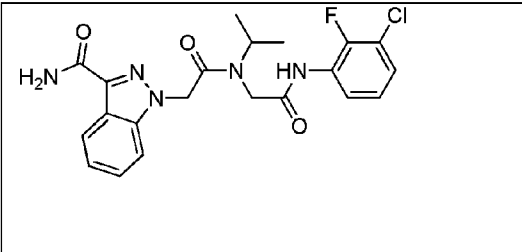
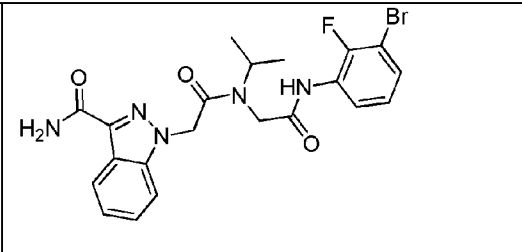
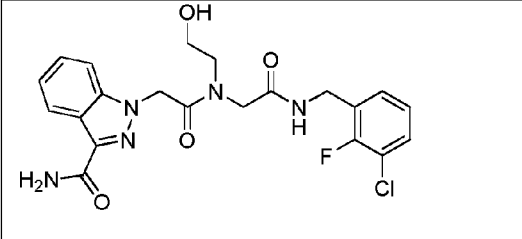
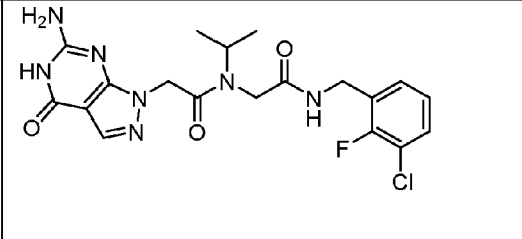
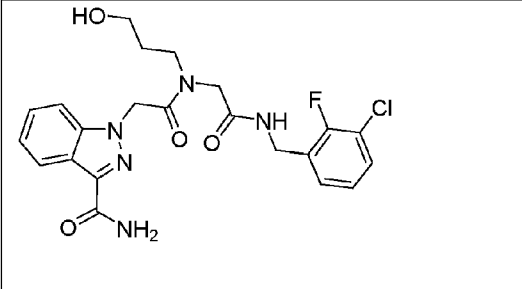
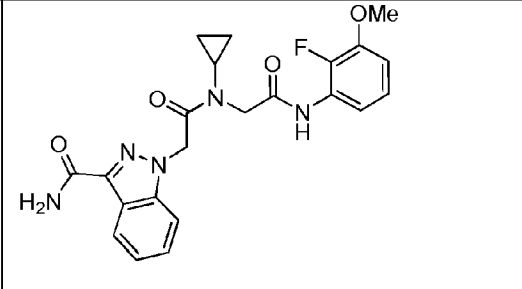
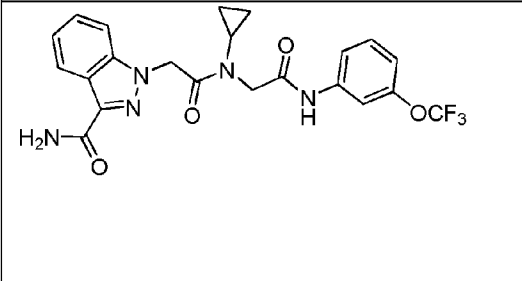
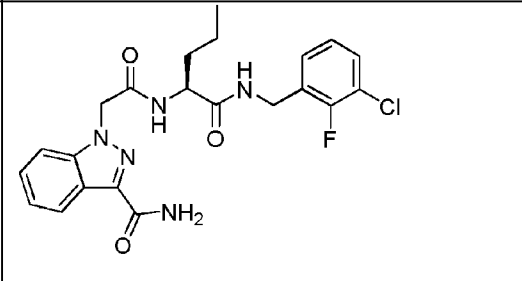
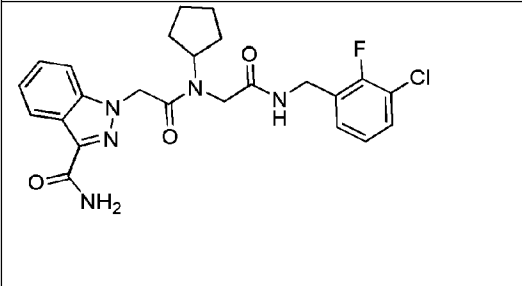
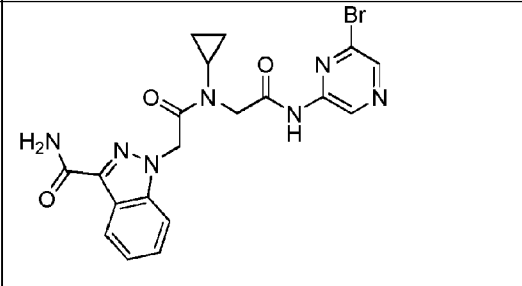
In anumite variante de realizare, R^7 reprezintă NH₂.

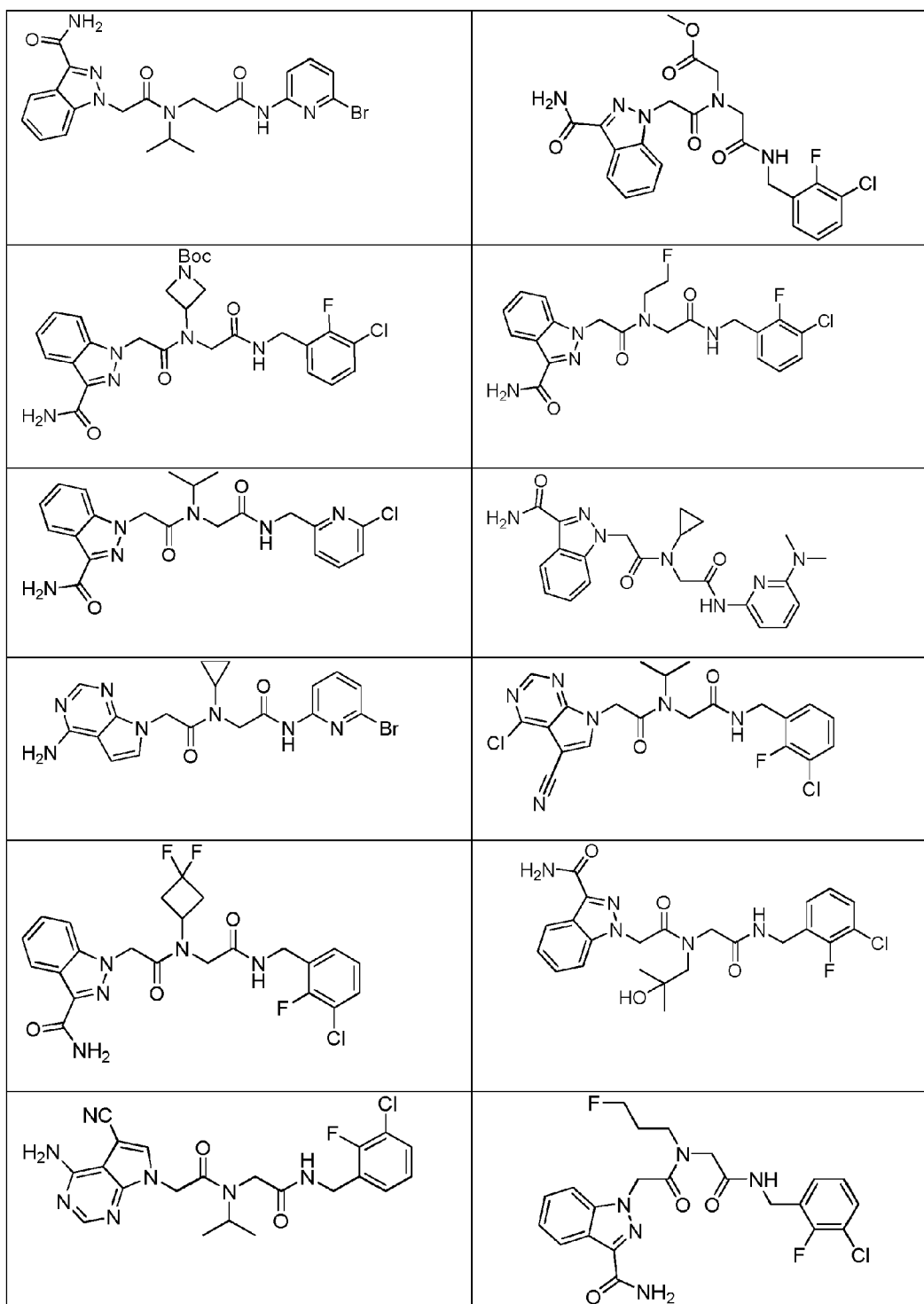
20 In anumite variante de realizare, compusul conform invenției este selectat din grupul constând din următorul tabel de compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:

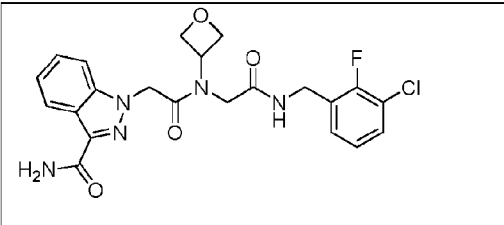
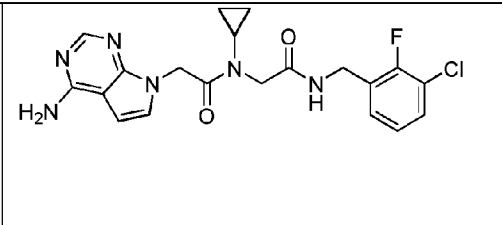
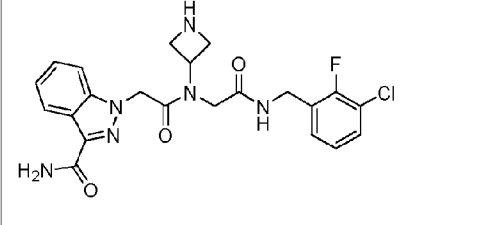
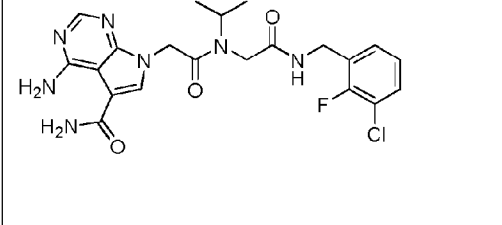
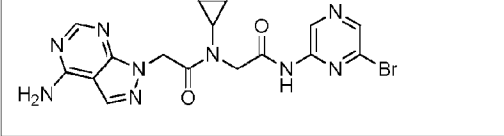
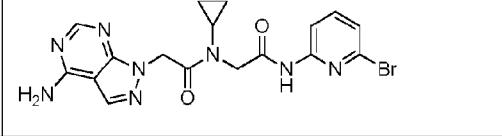
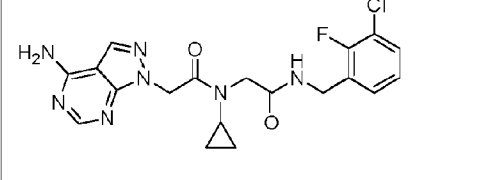
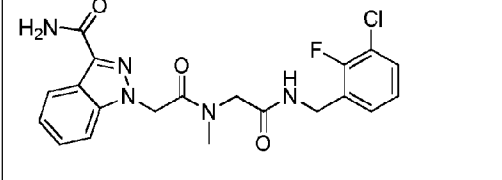
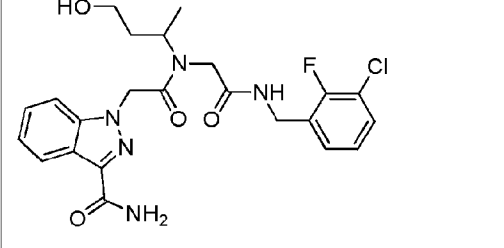
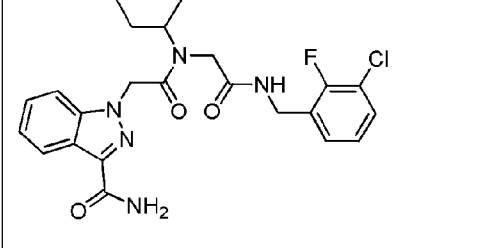
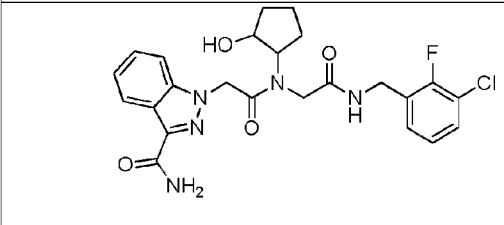
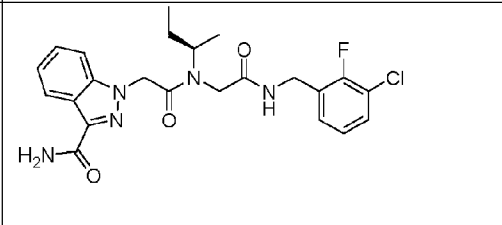
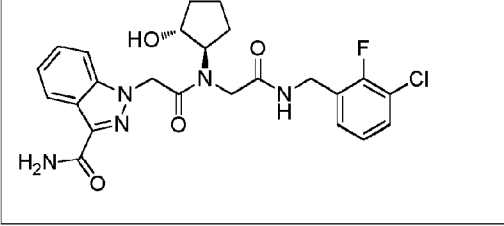
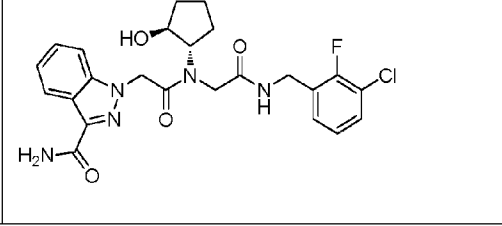
	
	
	
	
	
	
	

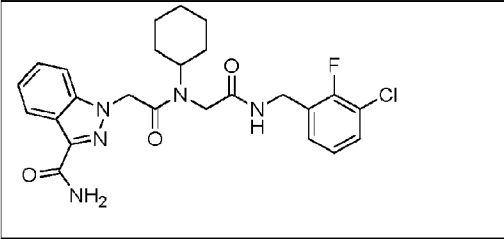
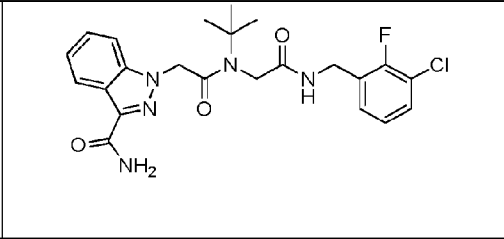
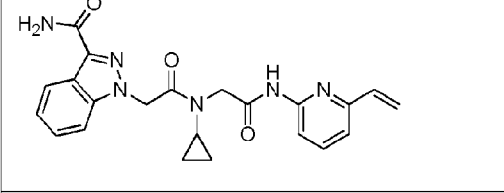
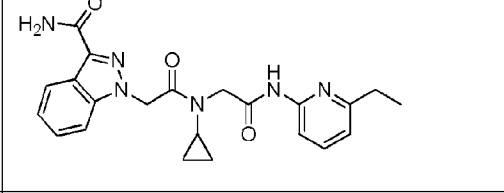
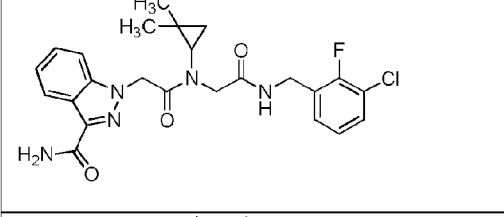
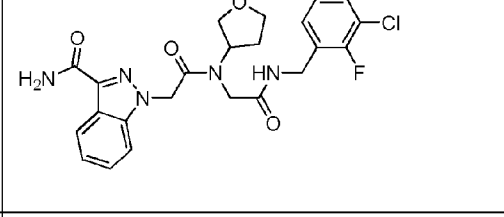
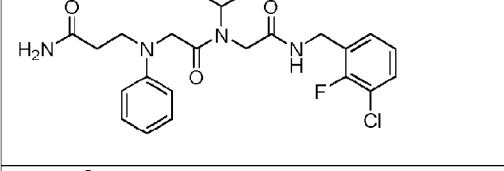
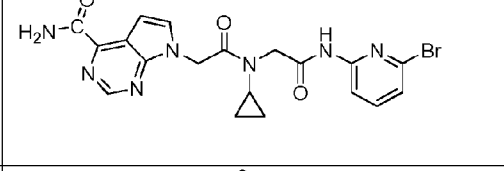
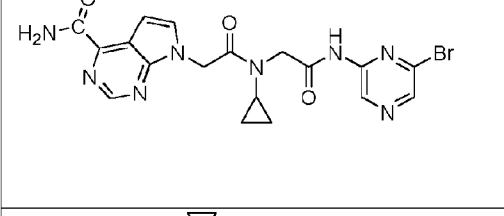
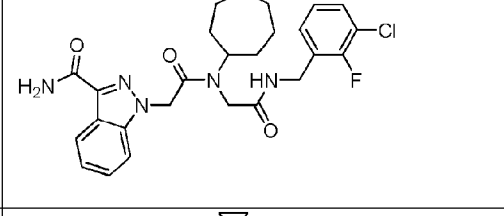
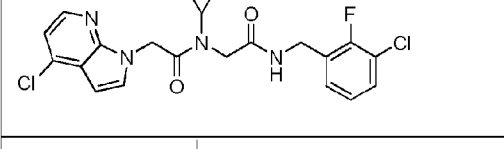
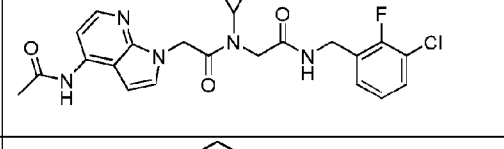
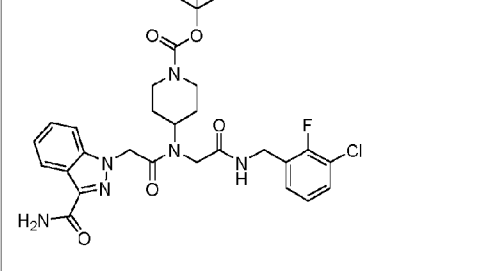
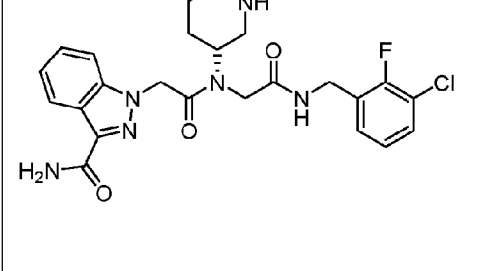
	
	
	
	
	
	
	

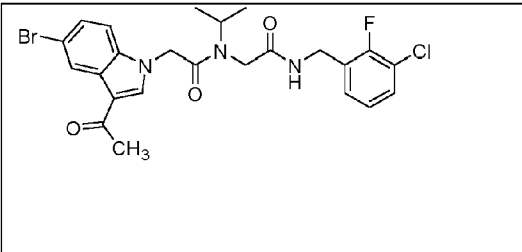
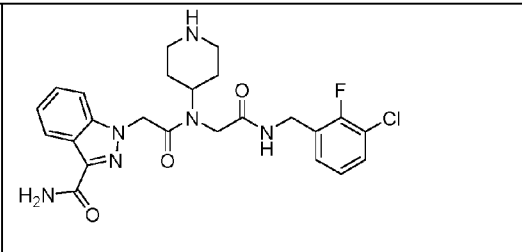
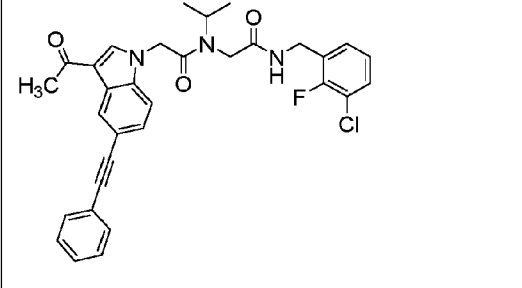
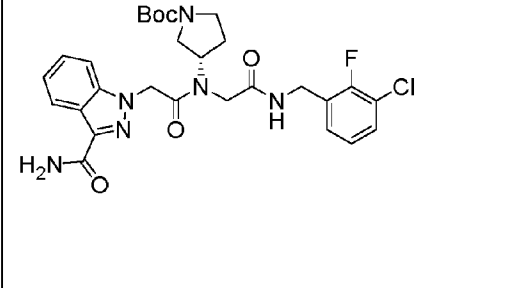
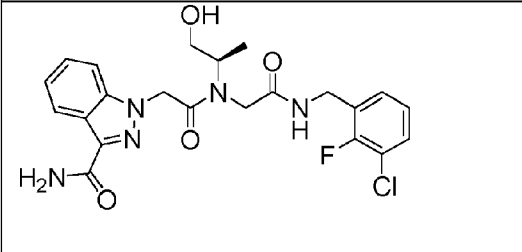
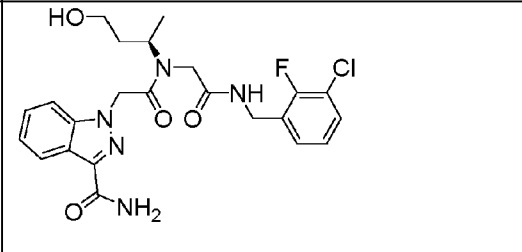
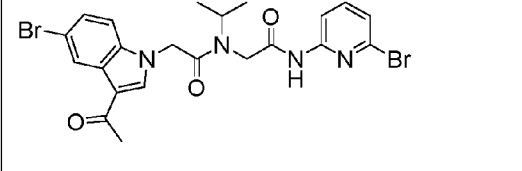
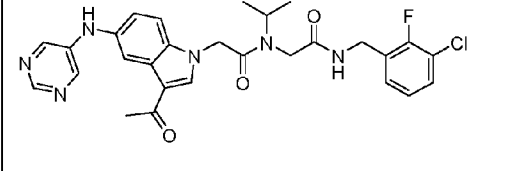
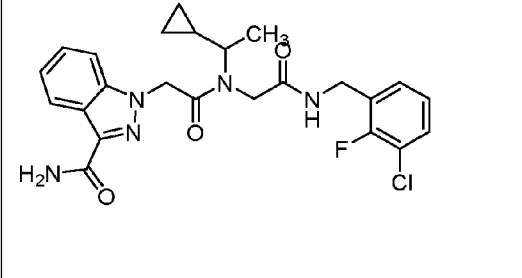
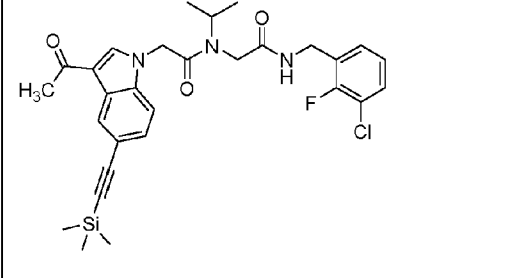
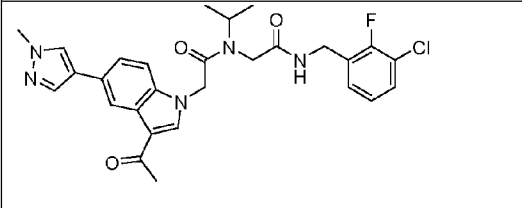
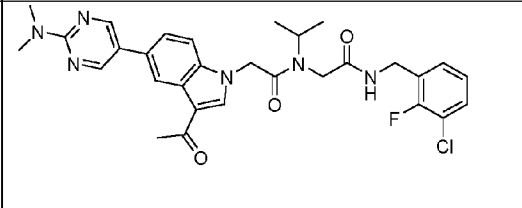
	
	
	
	
	
	

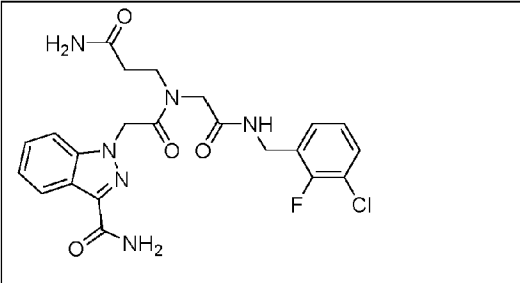
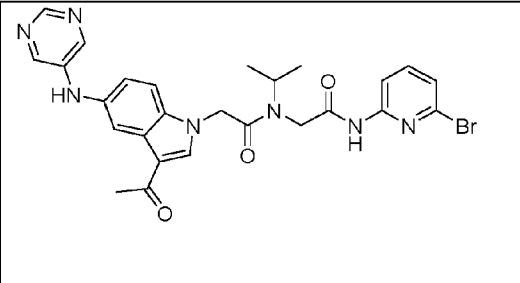
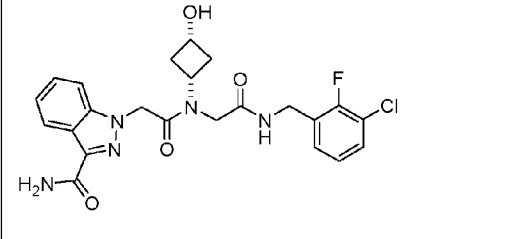
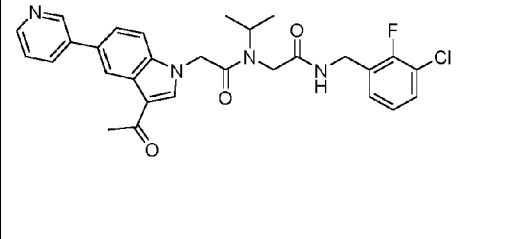
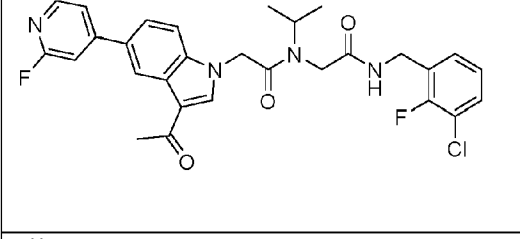
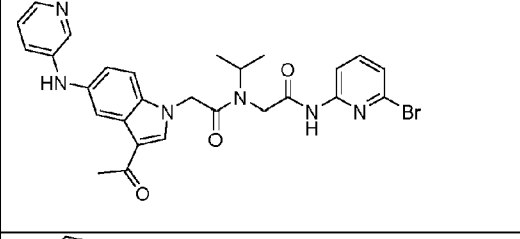
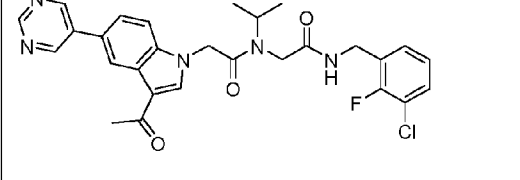
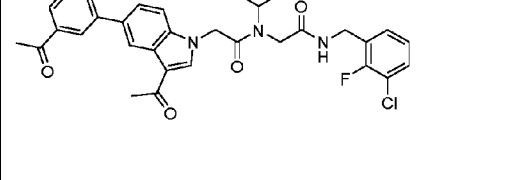
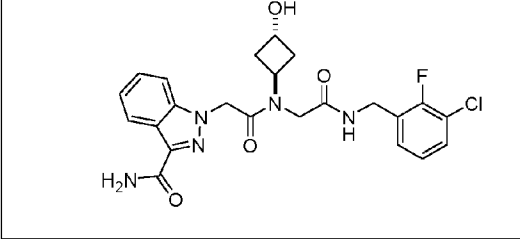
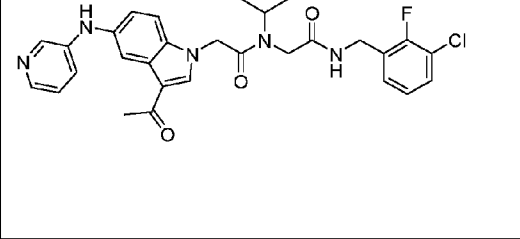
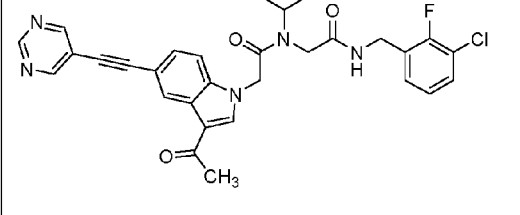
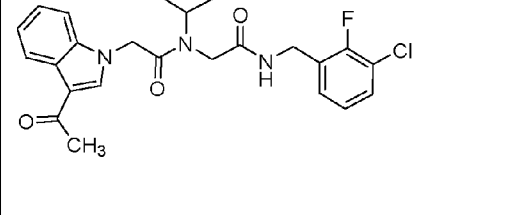
	
	
	
	
	

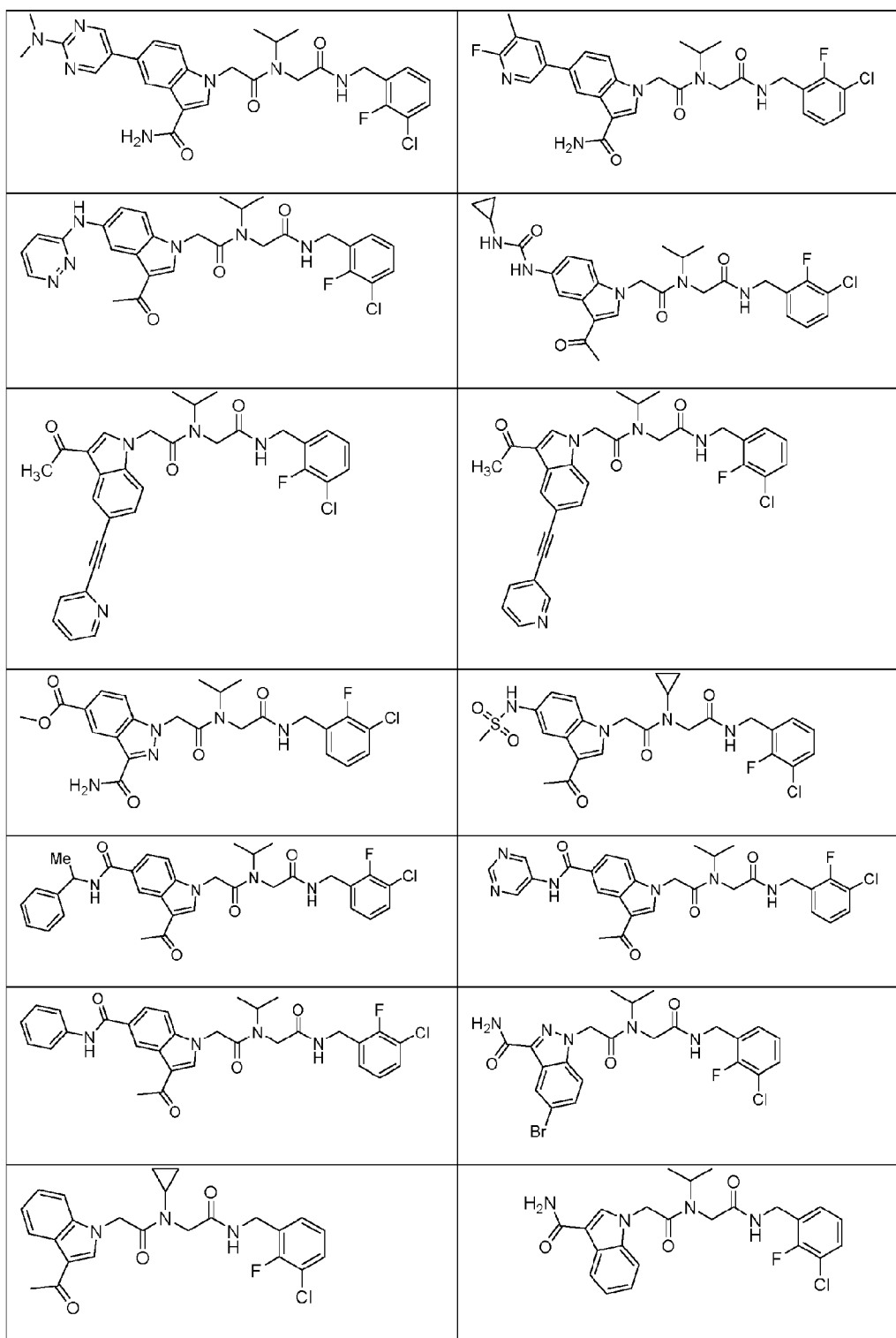


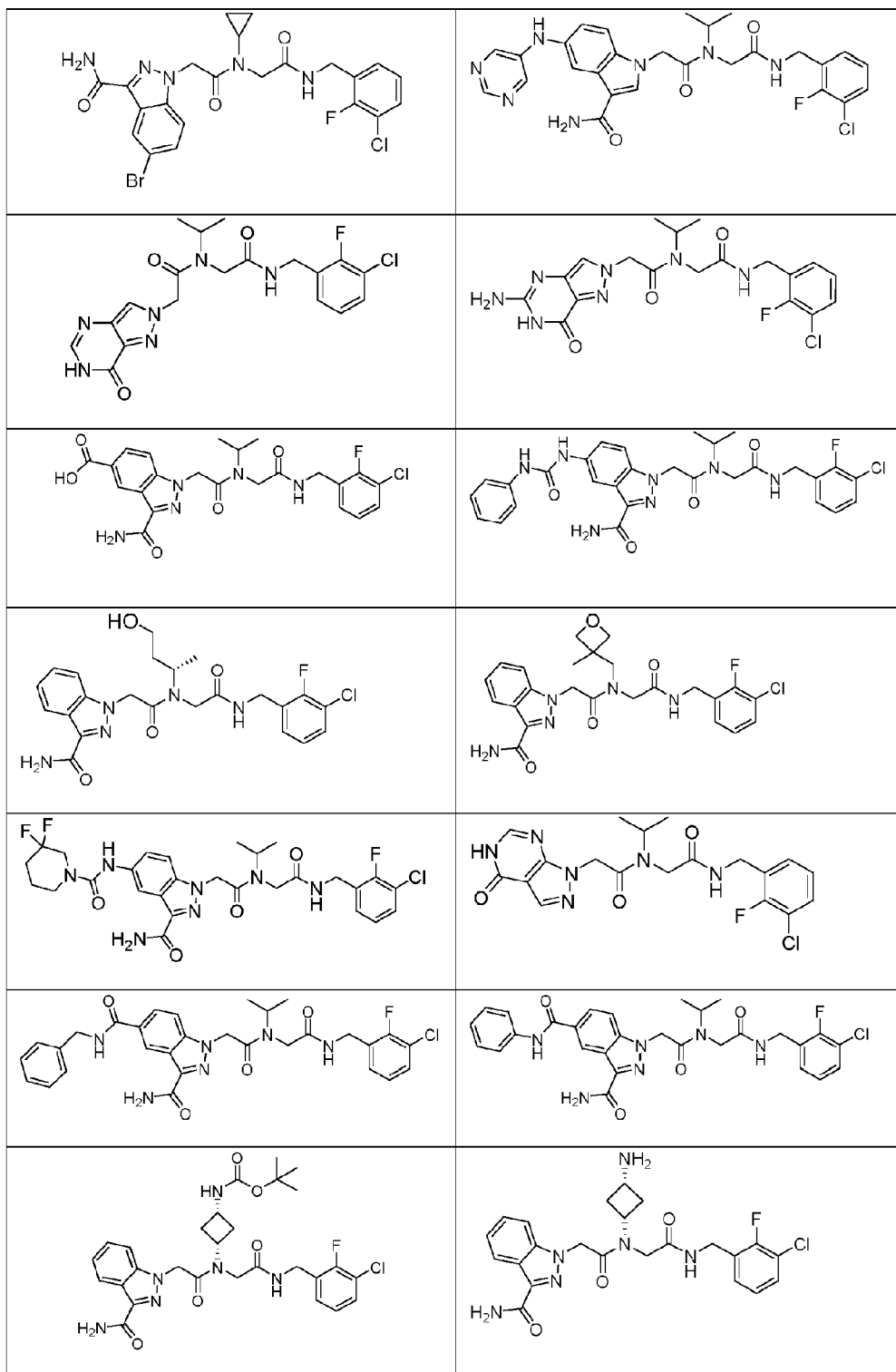
	
	
	
	
	
	
	

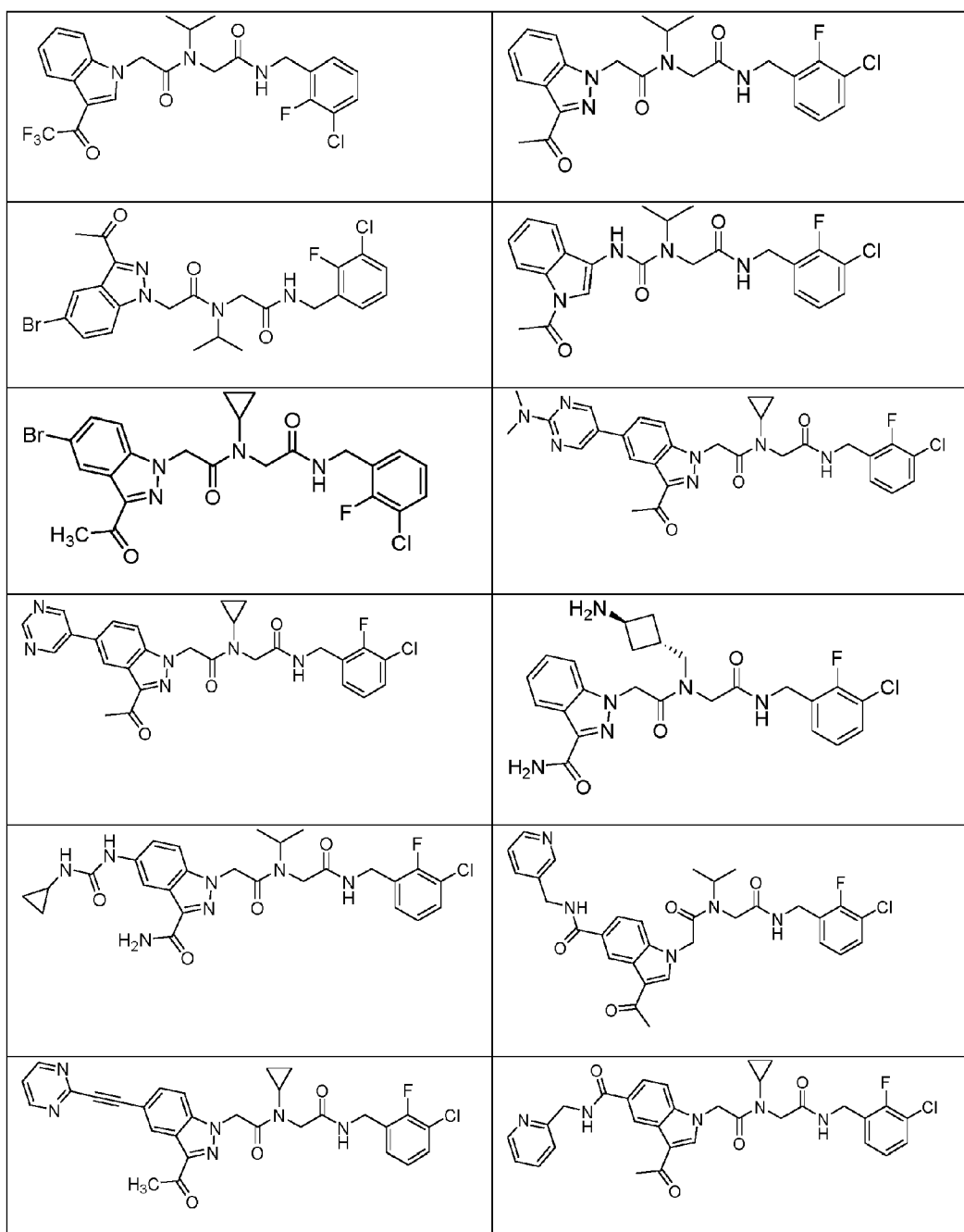
	
	
	
	
	
	
	

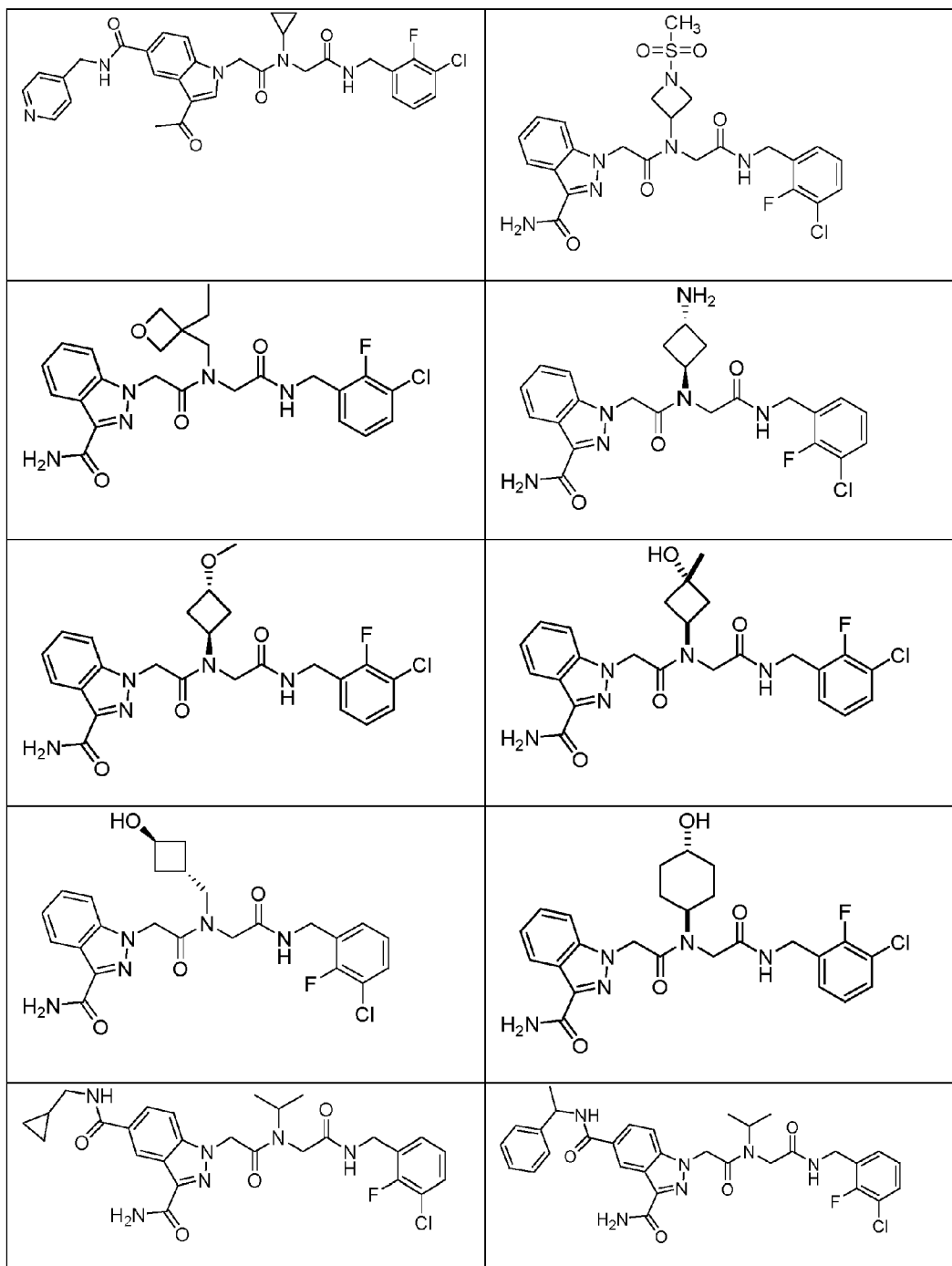
	
	
	
	
	
	

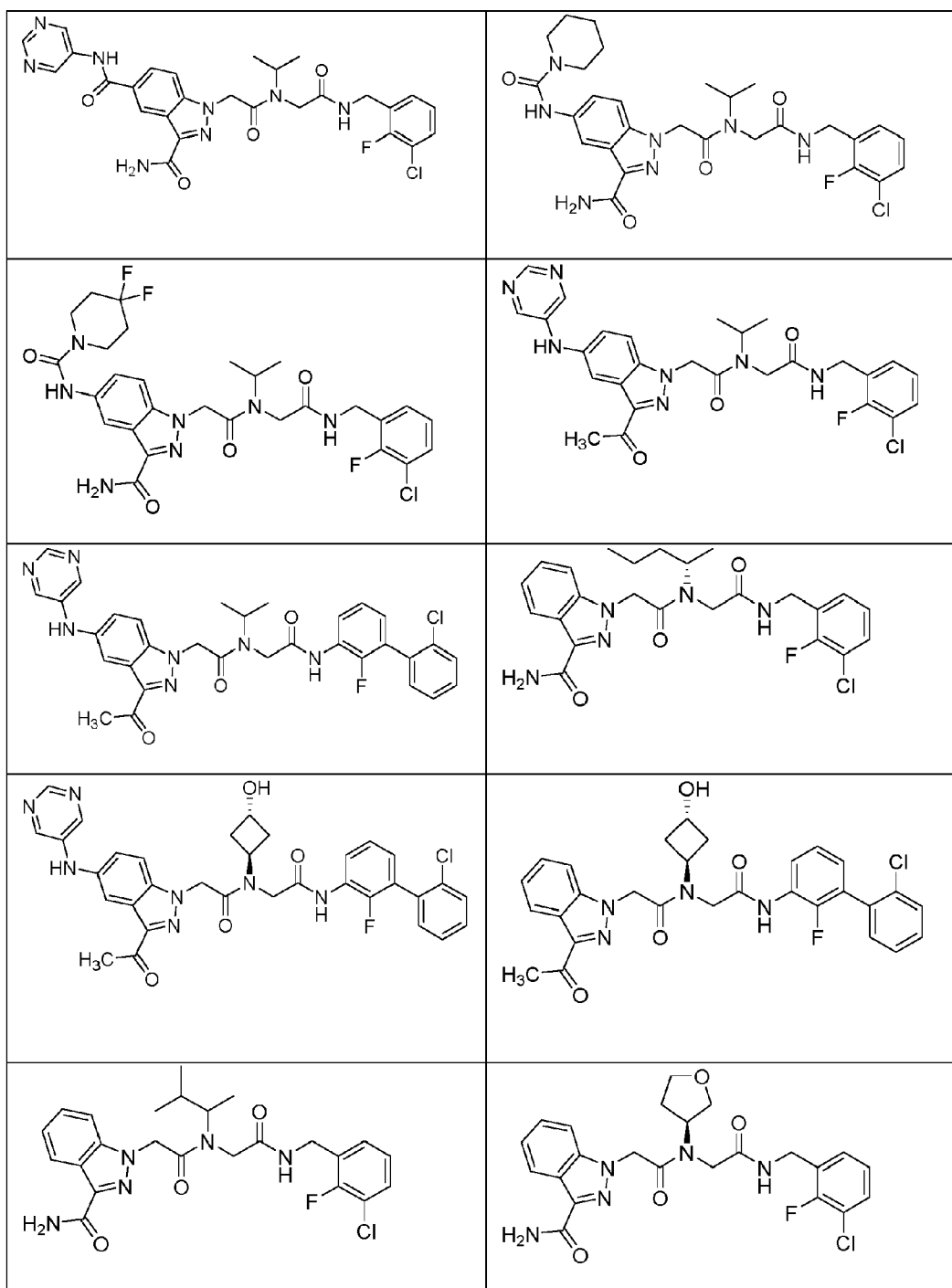
	
	
	
	
	
	

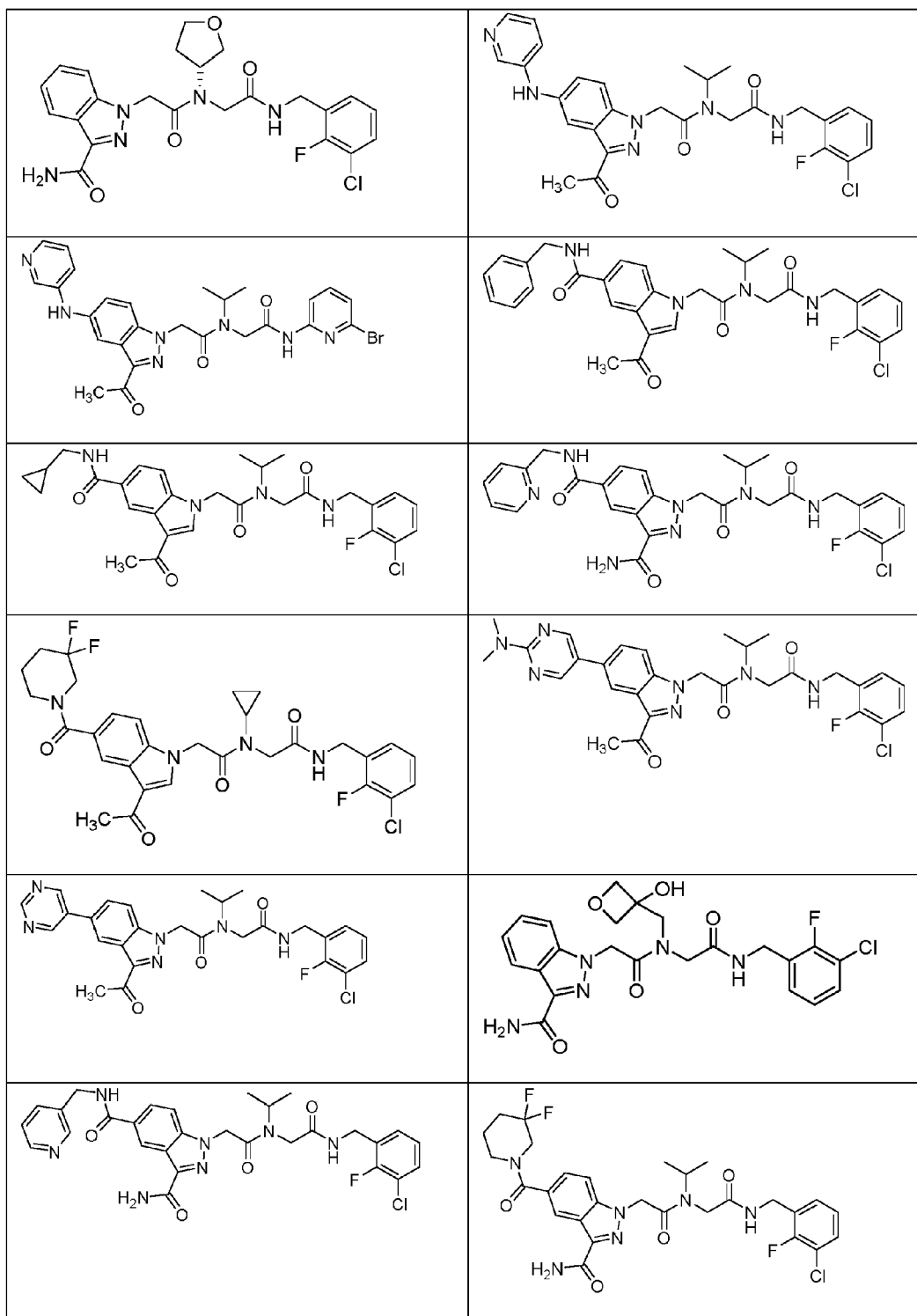


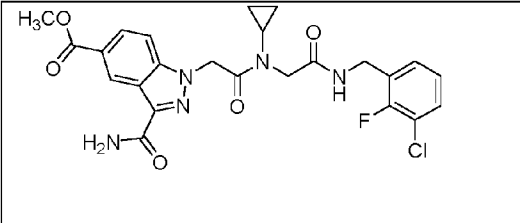
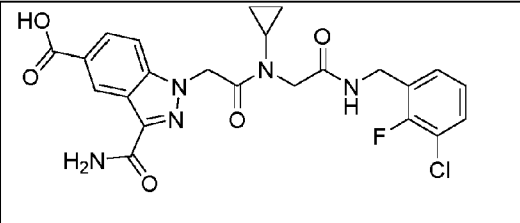
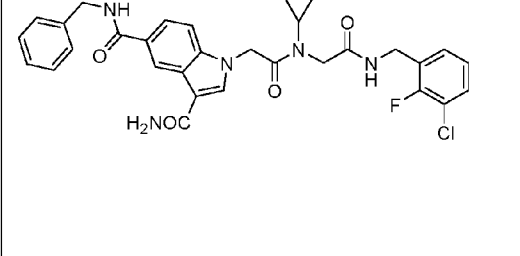
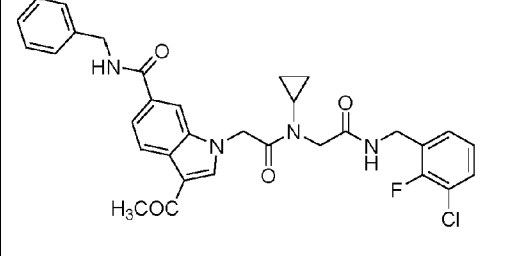
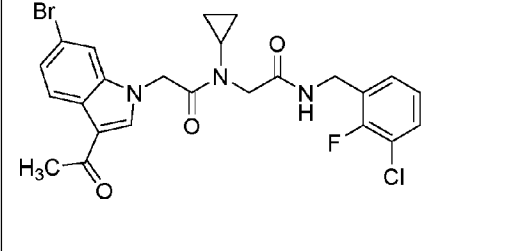
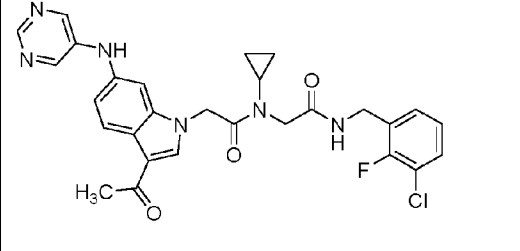
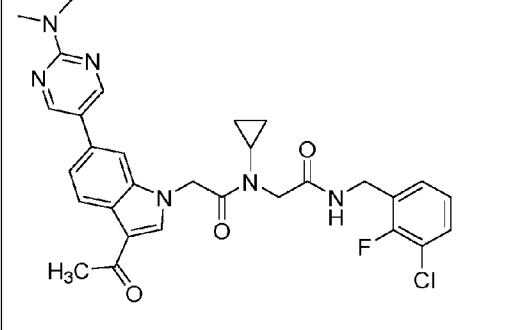
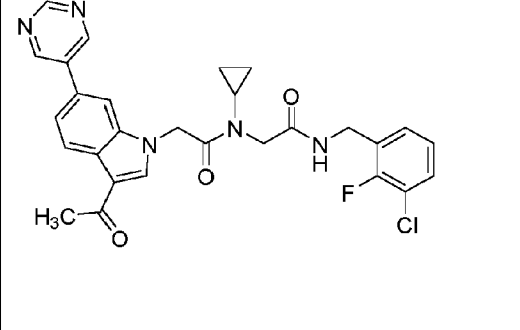
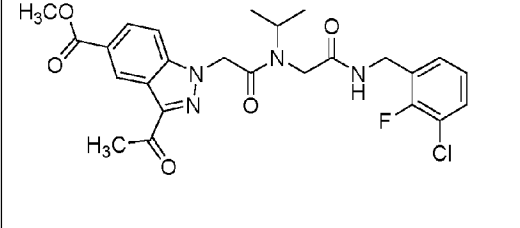
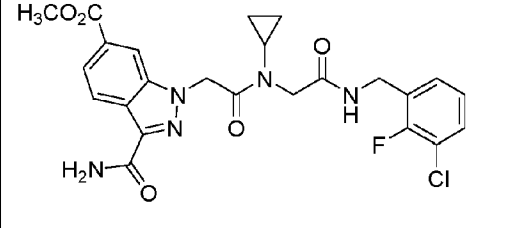


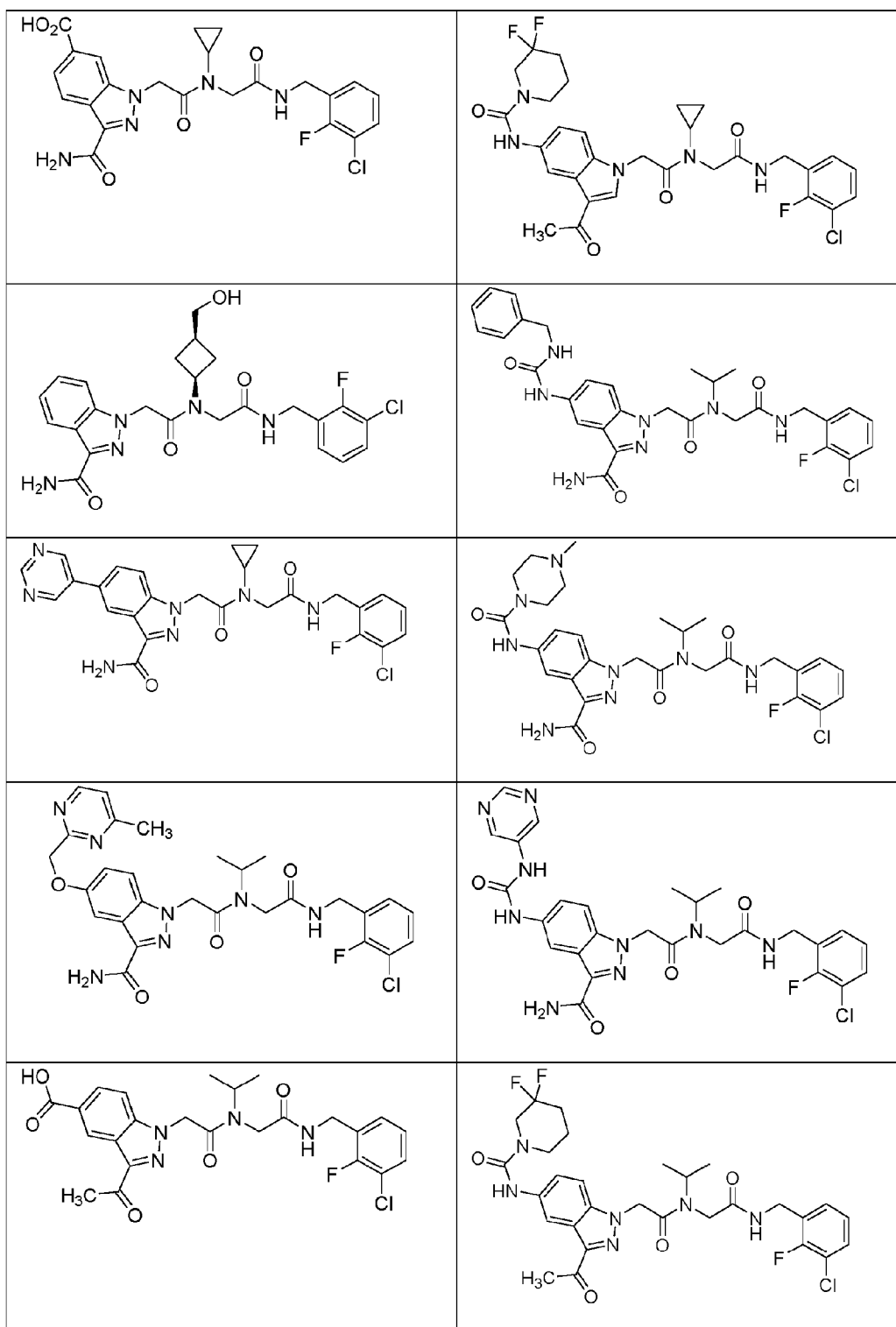


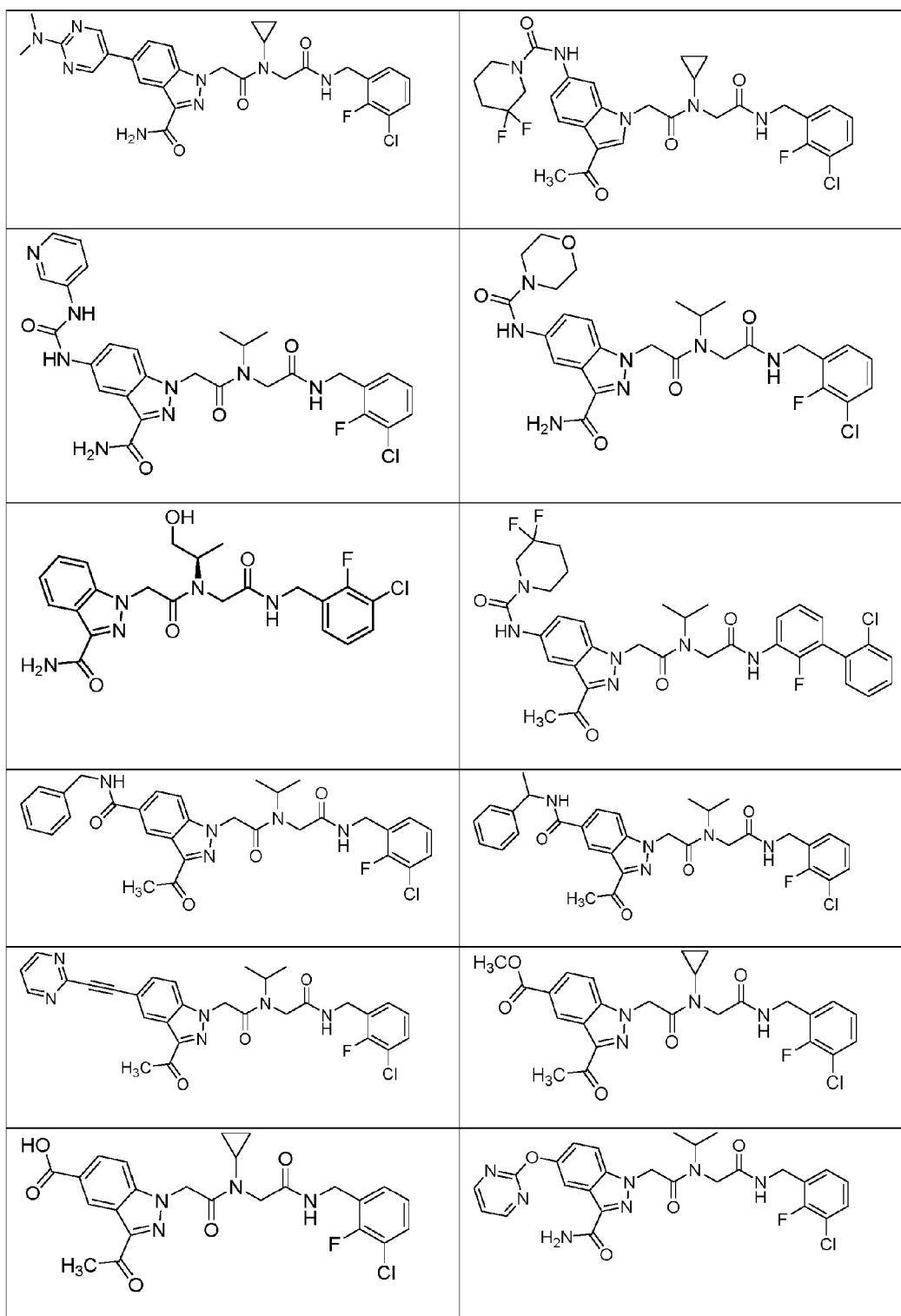


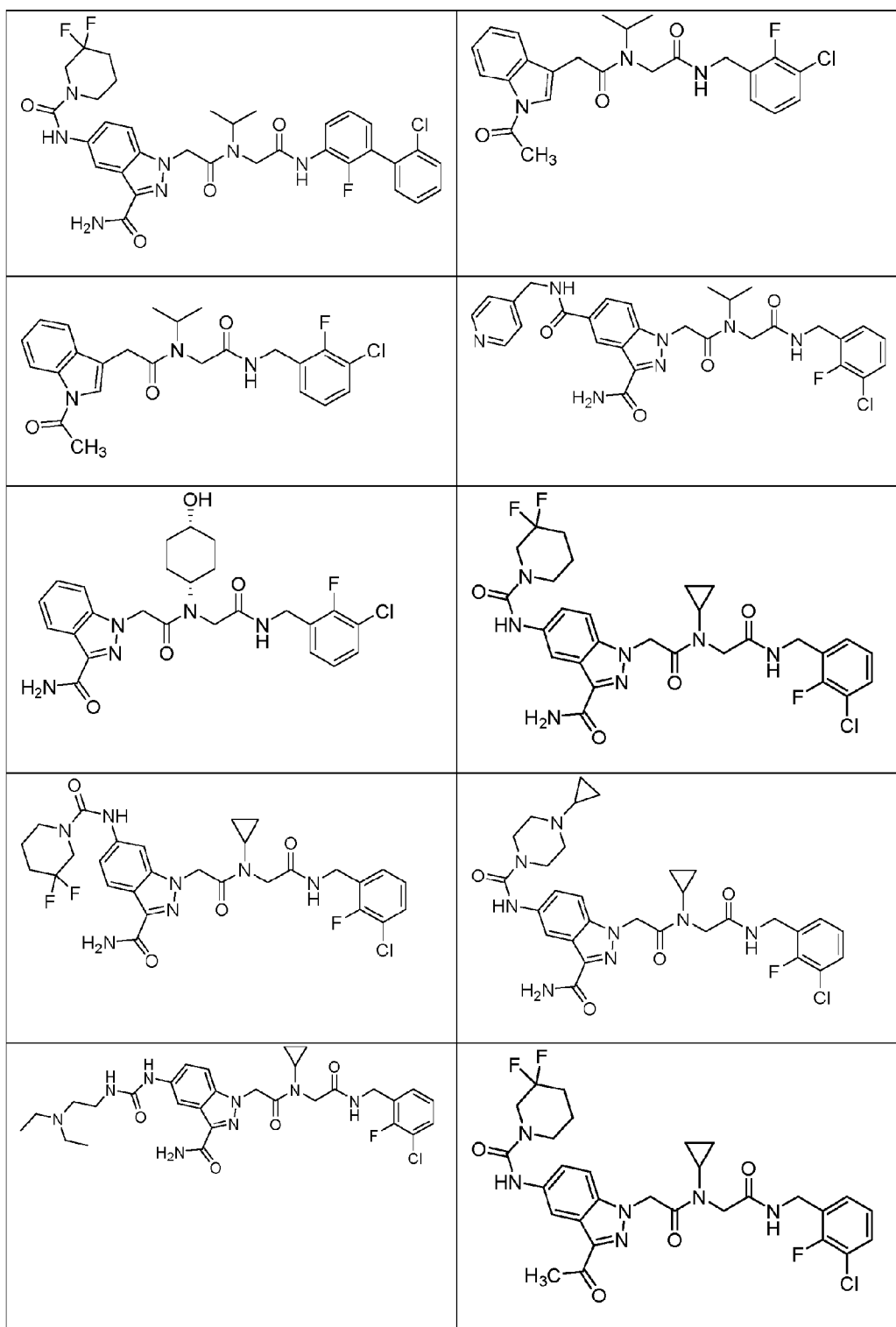


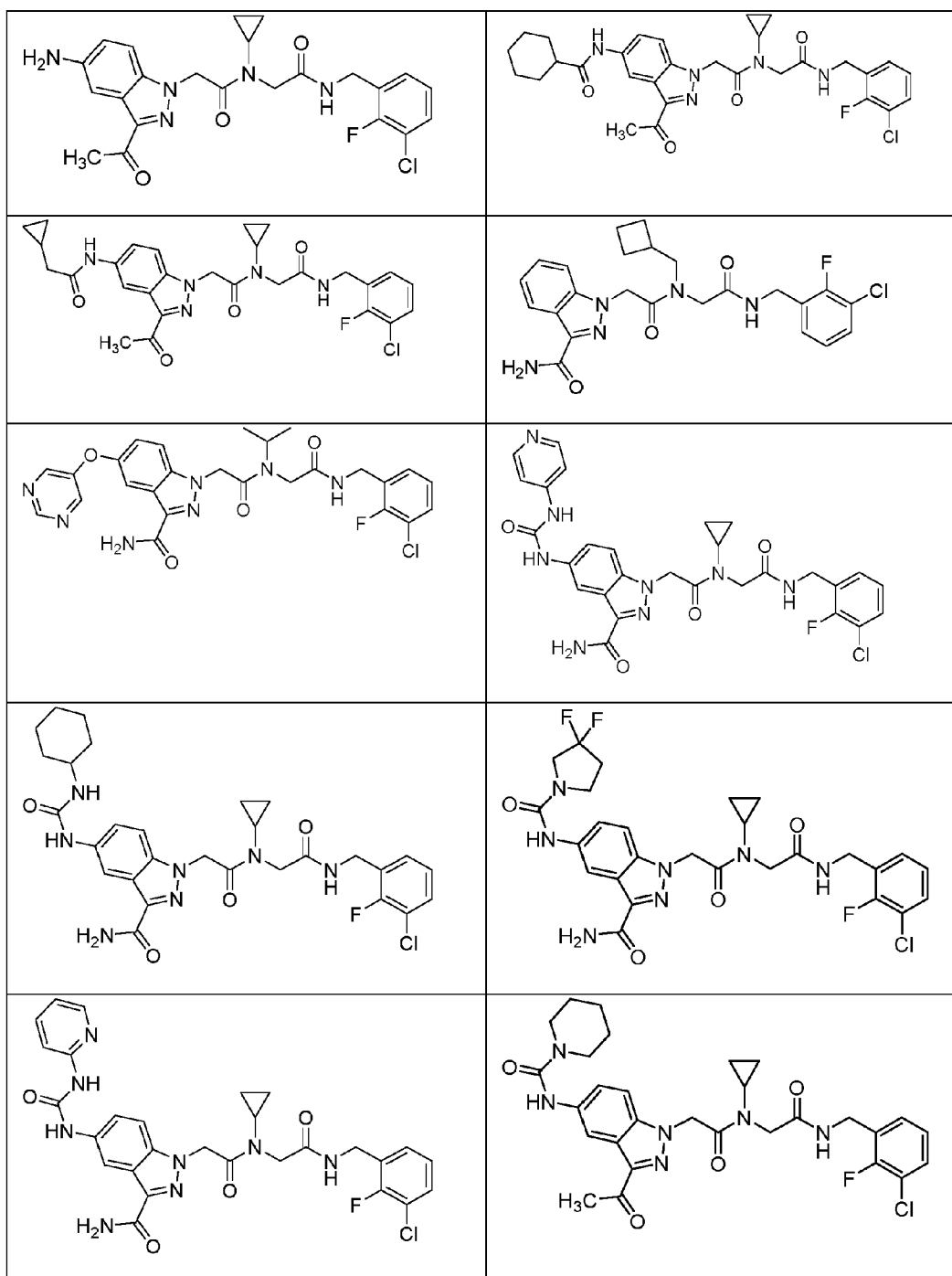


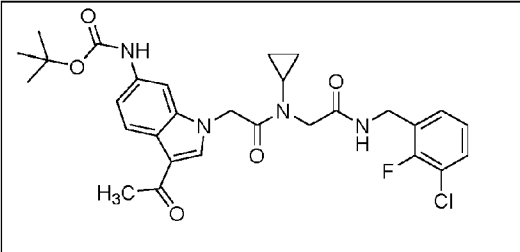
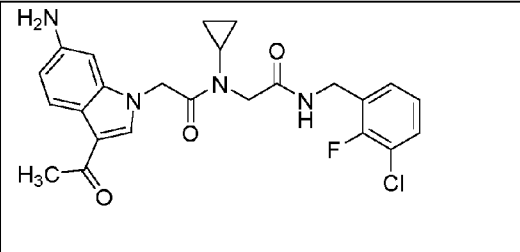
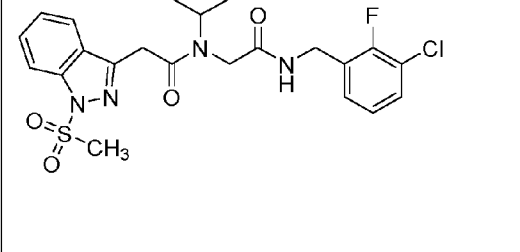
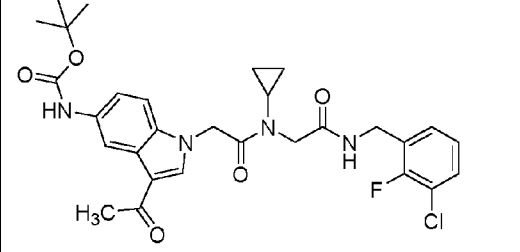
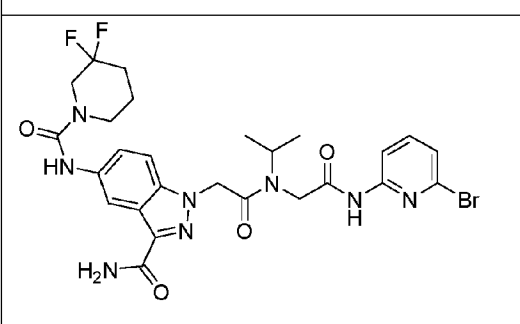
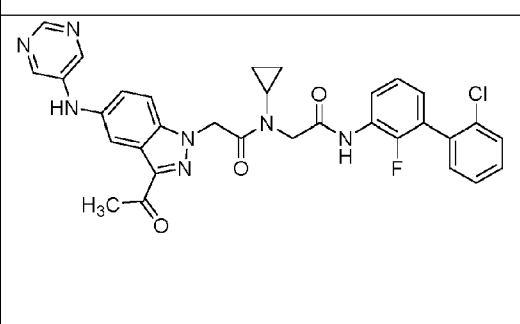
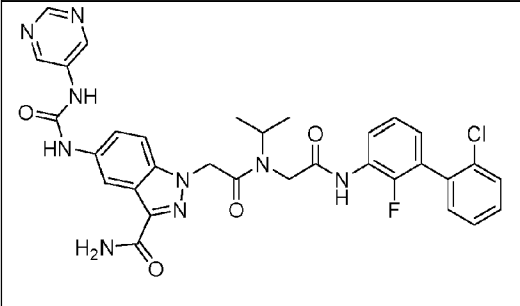
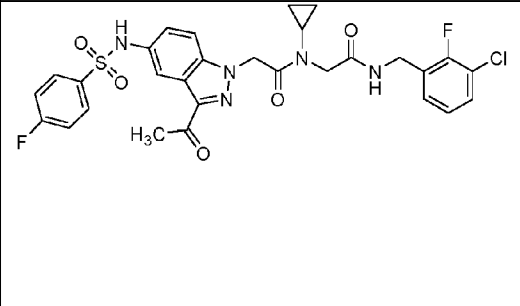
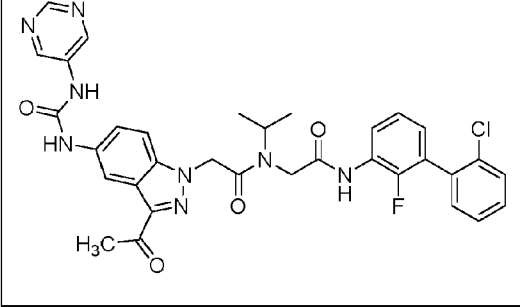
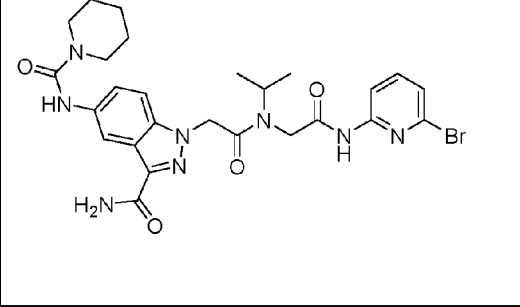
	
	
	
	
	

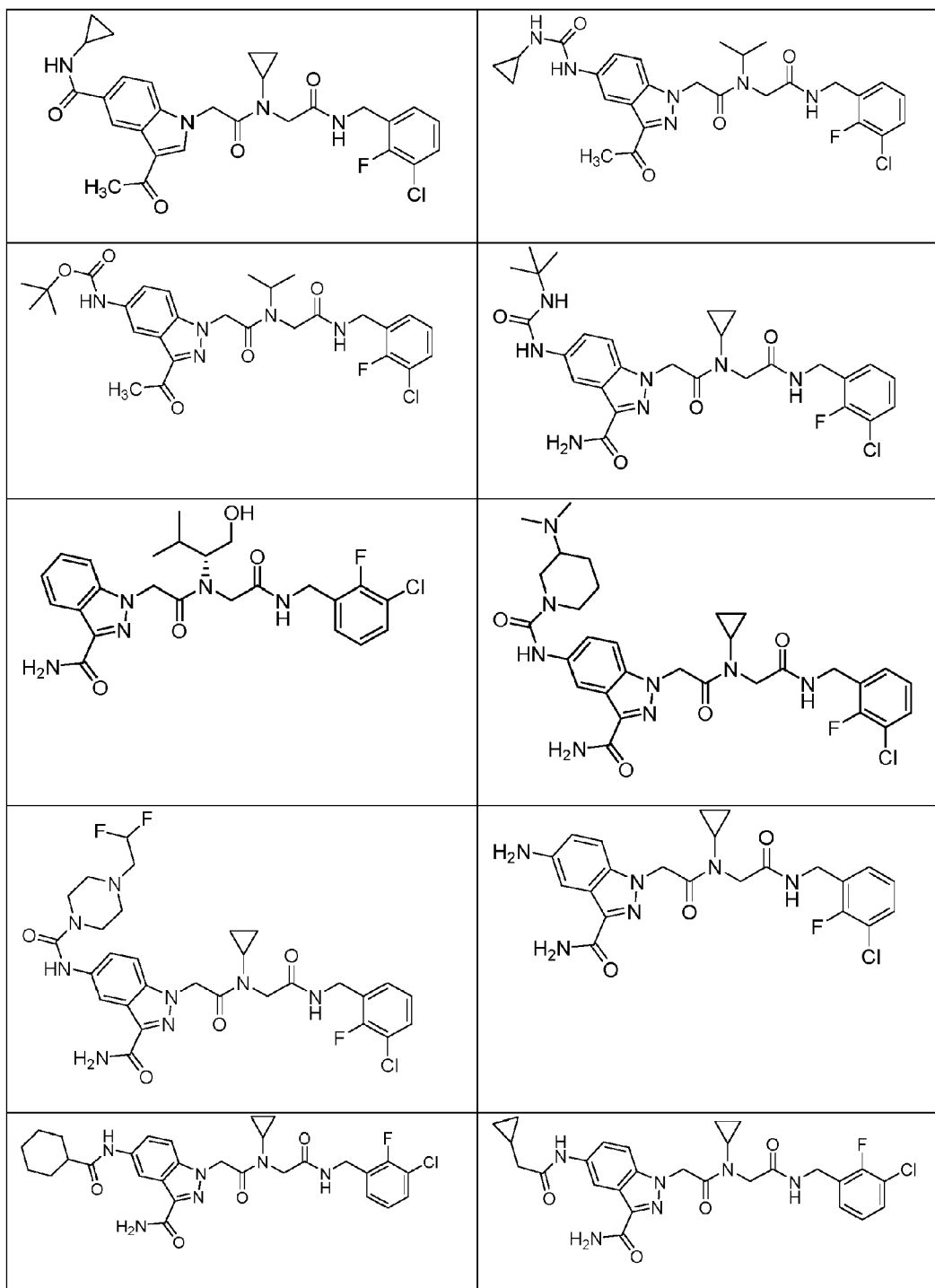


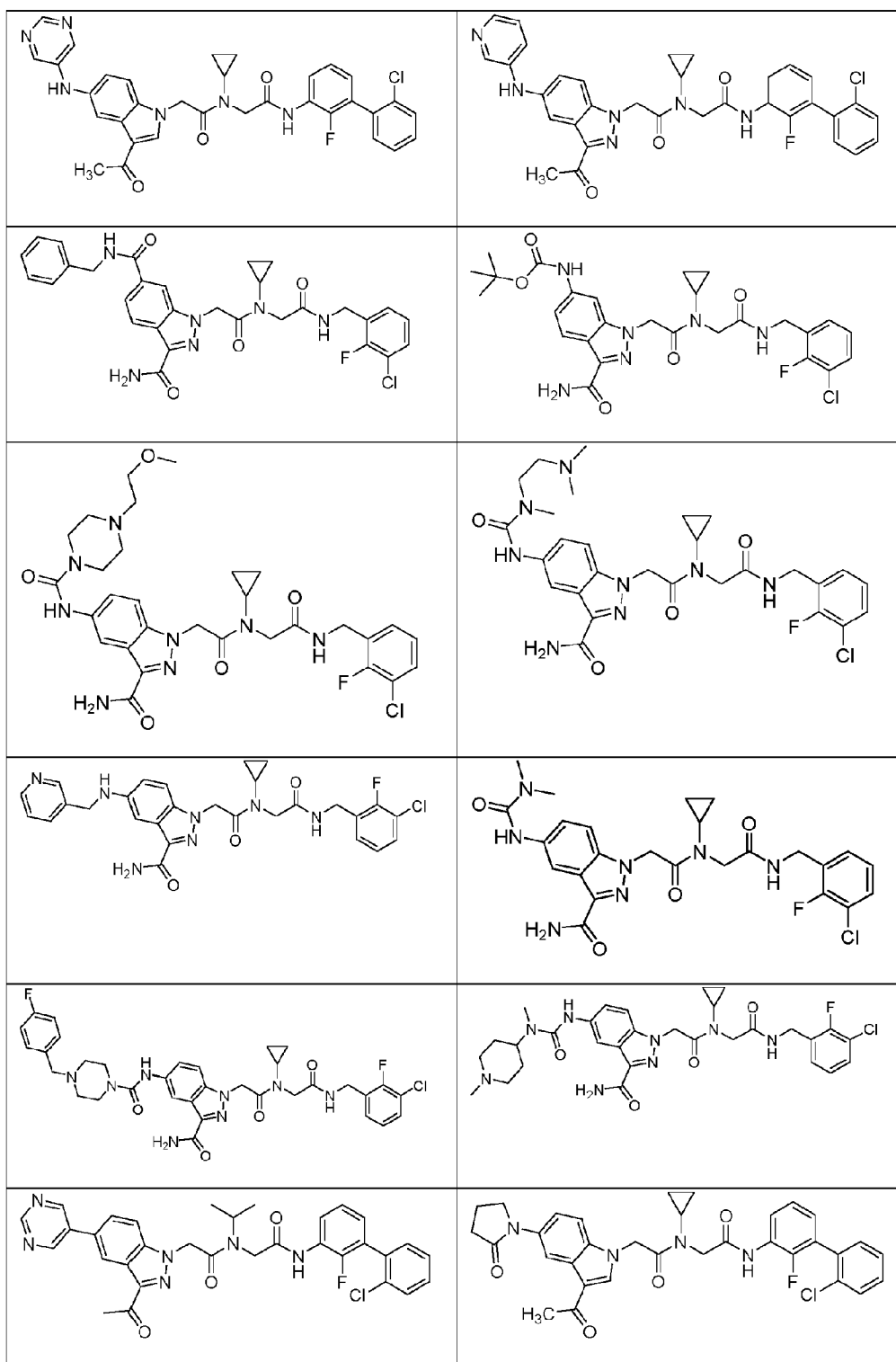


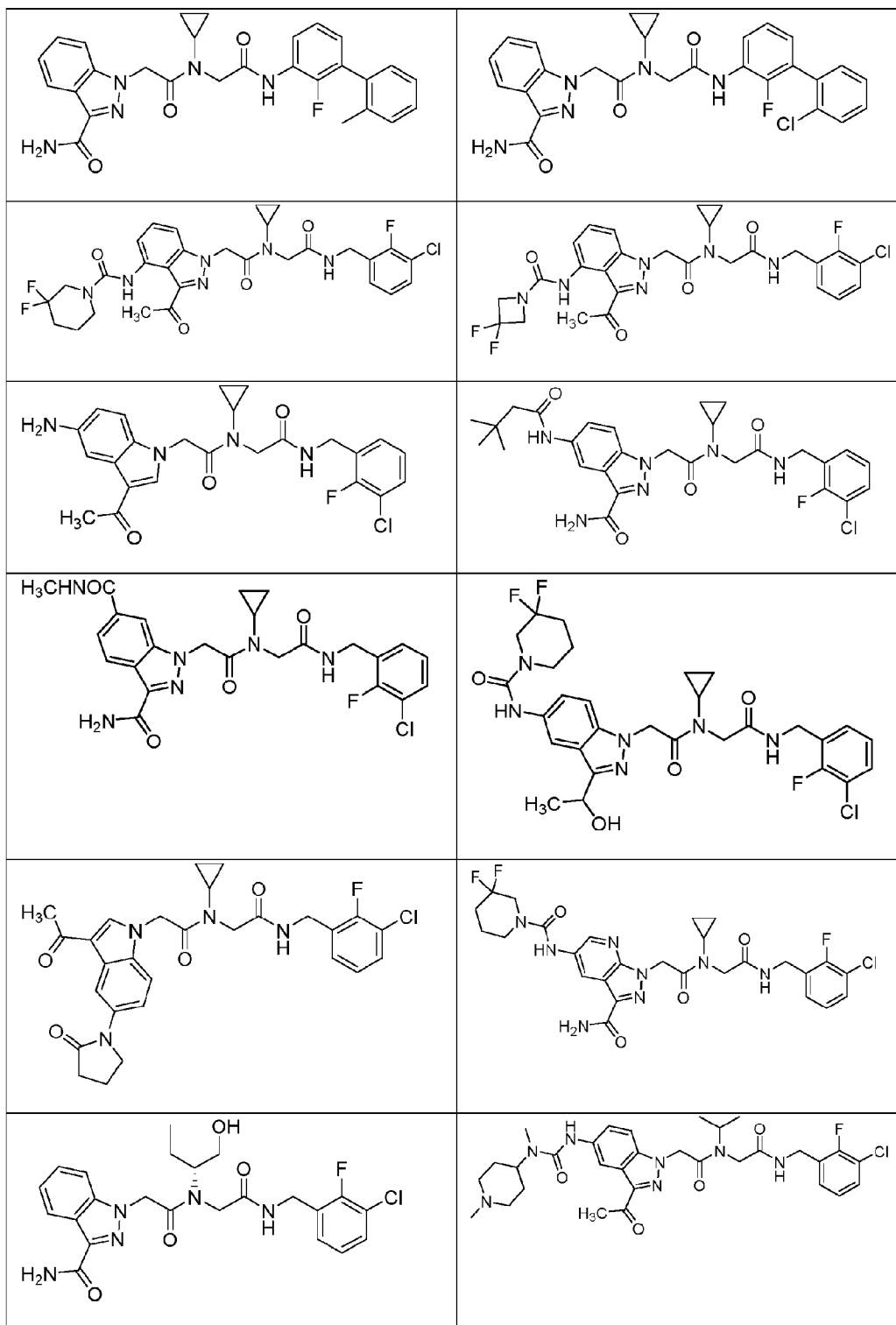


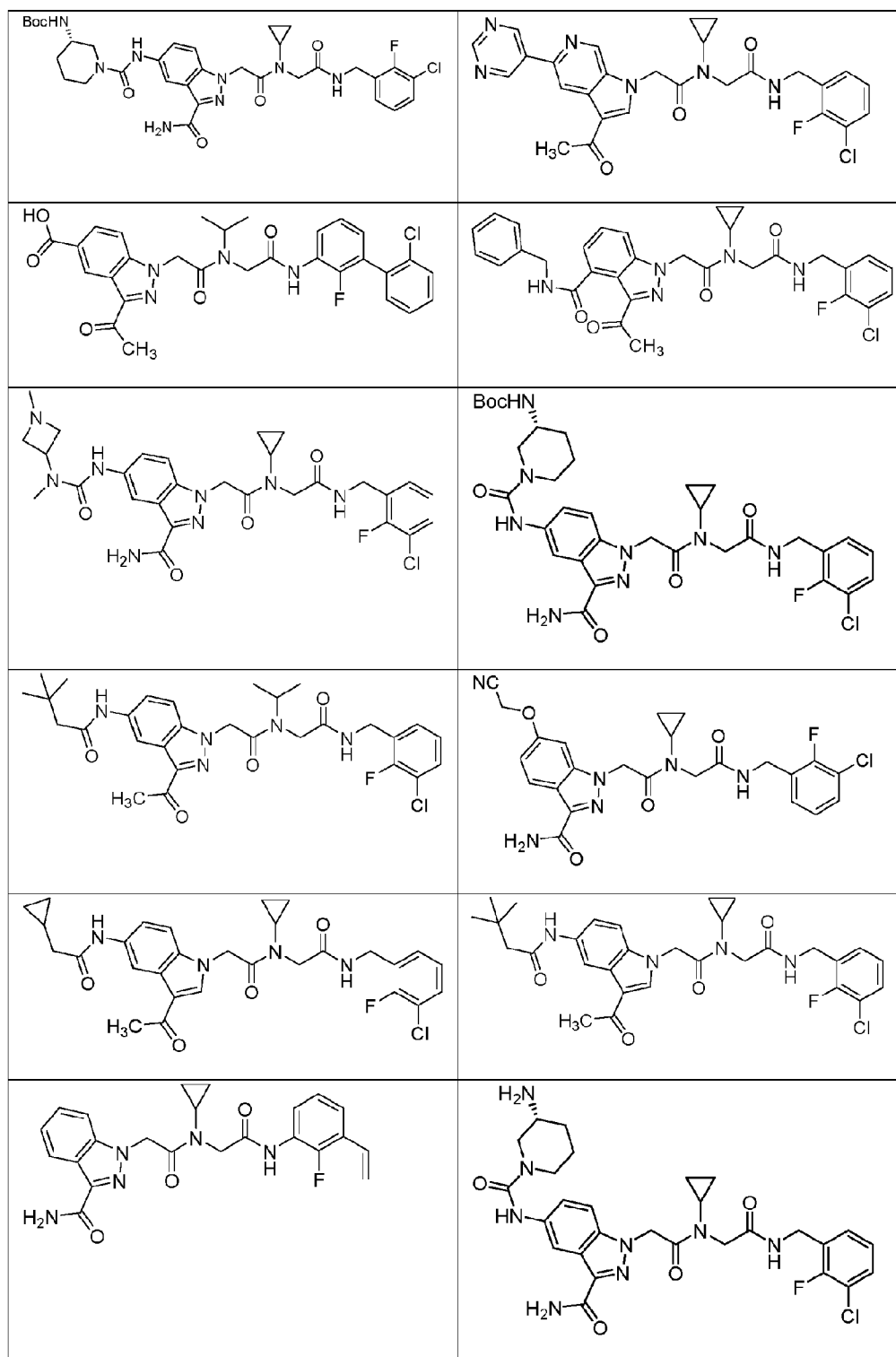


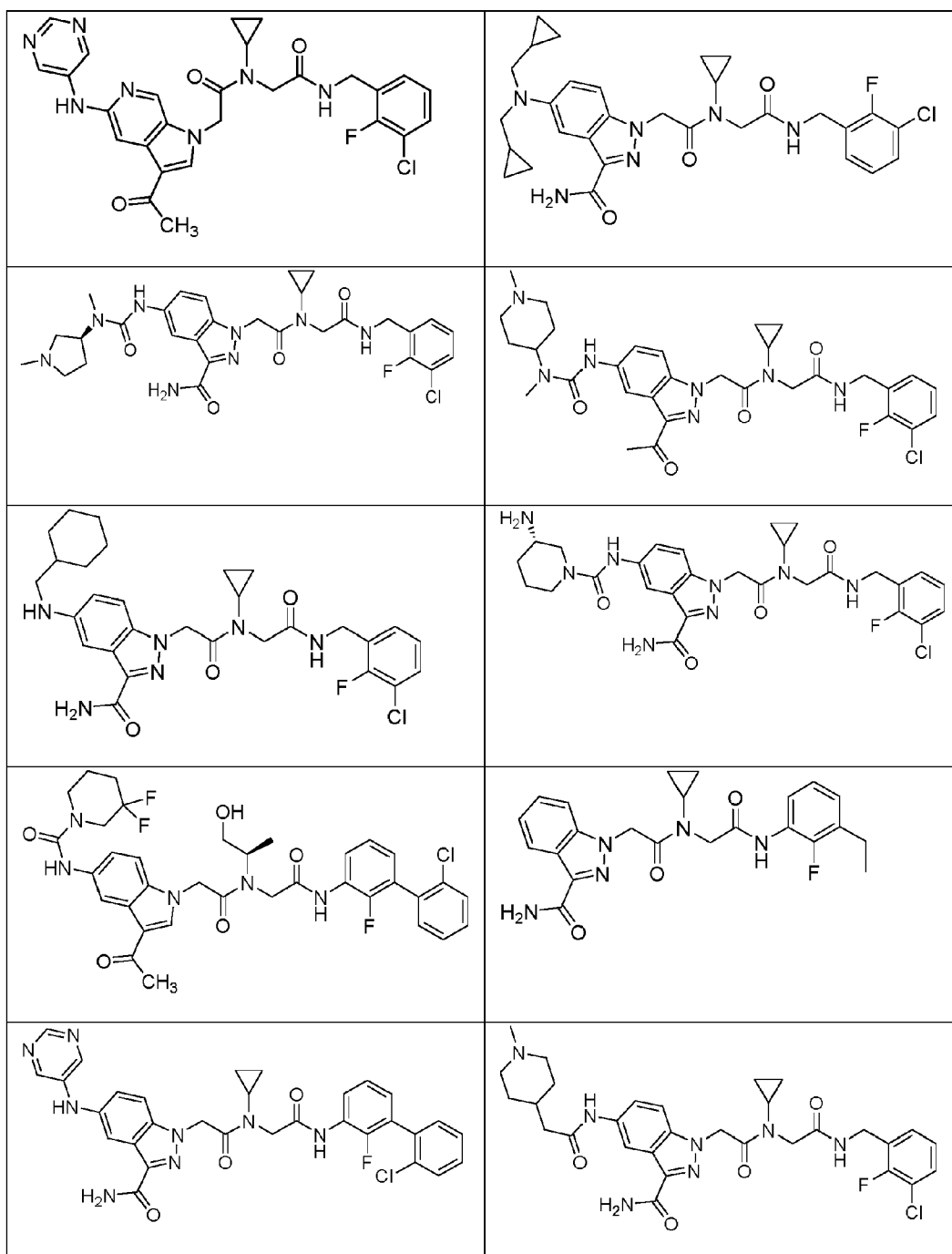
	
	
	
	
	

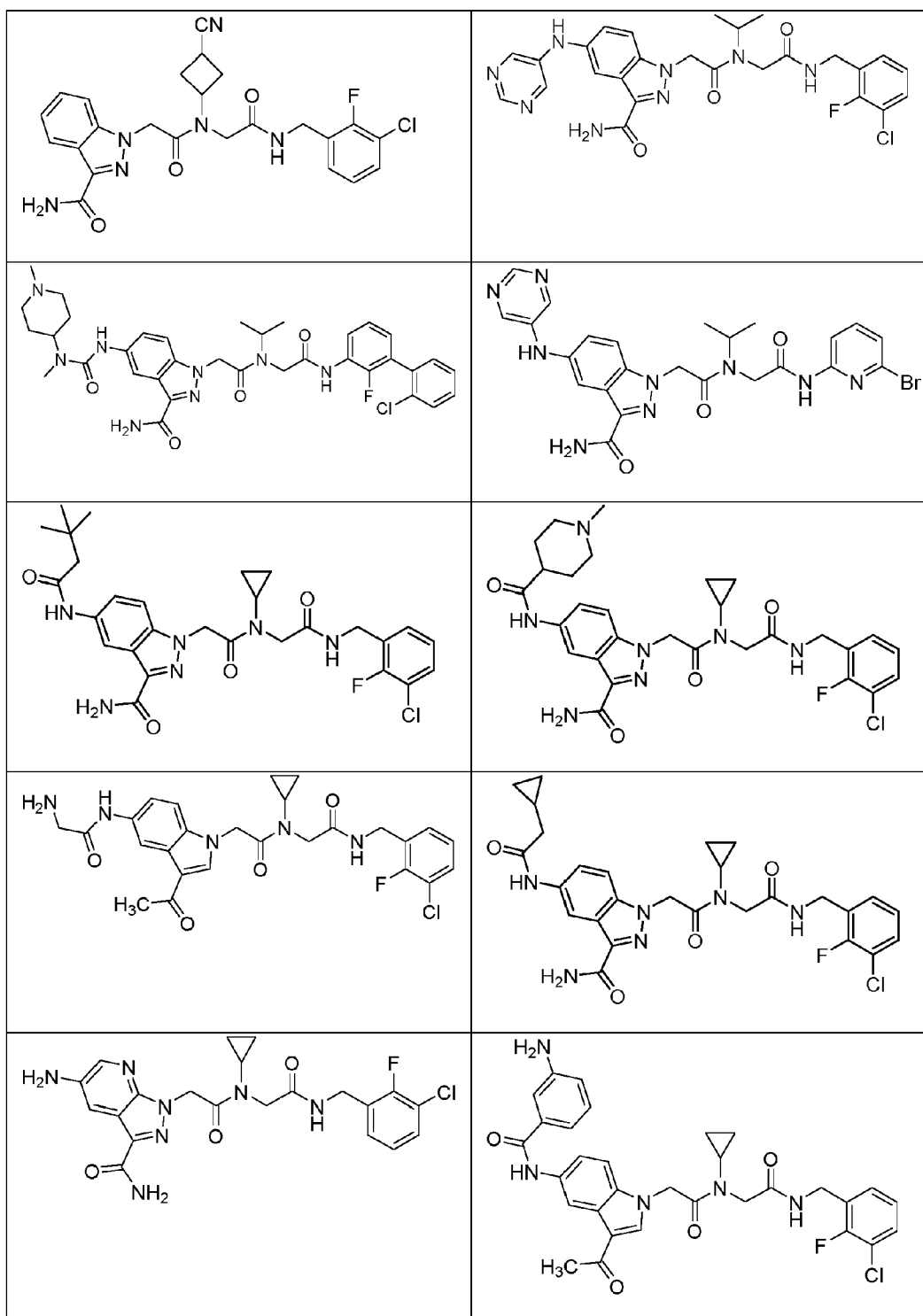


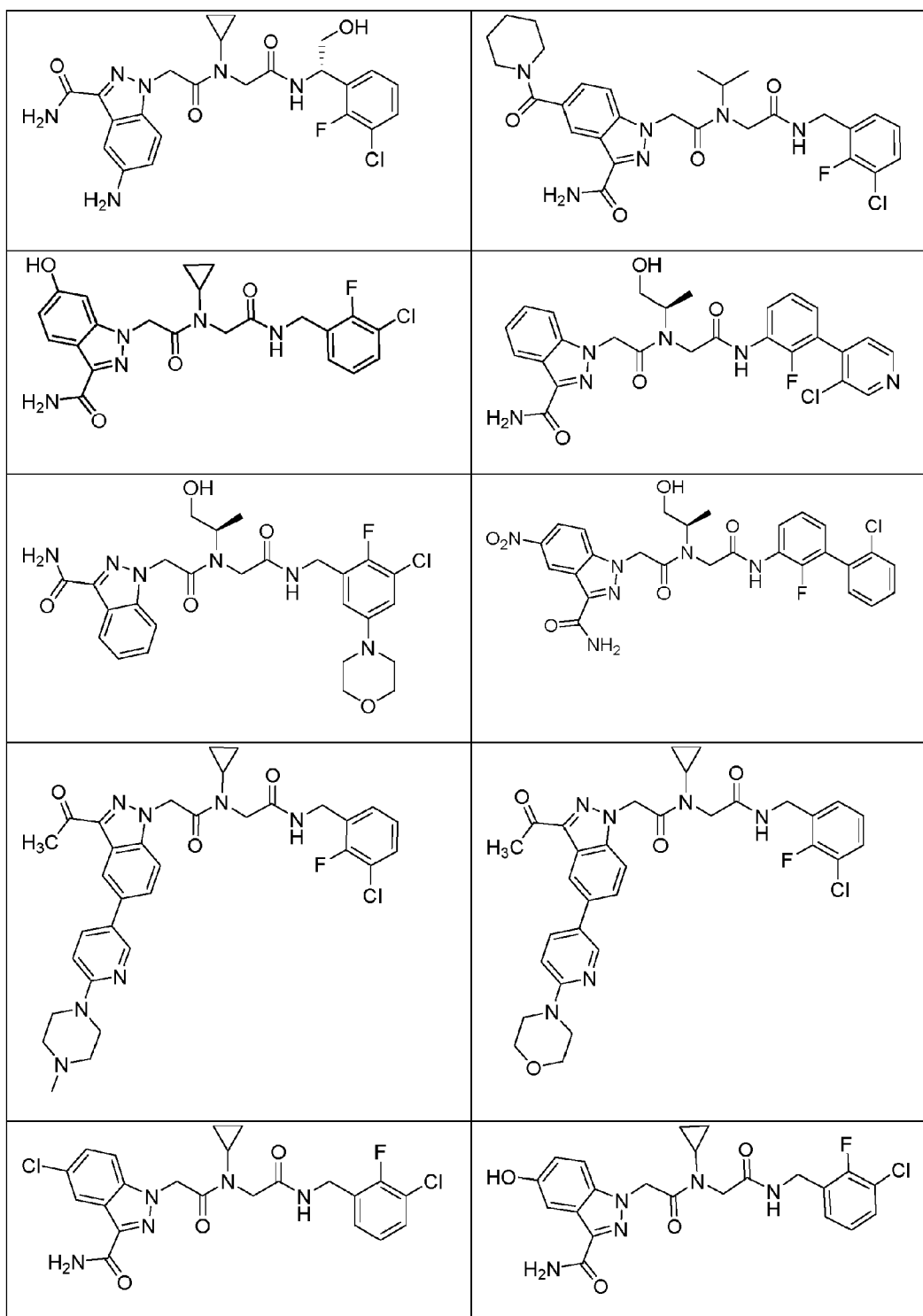


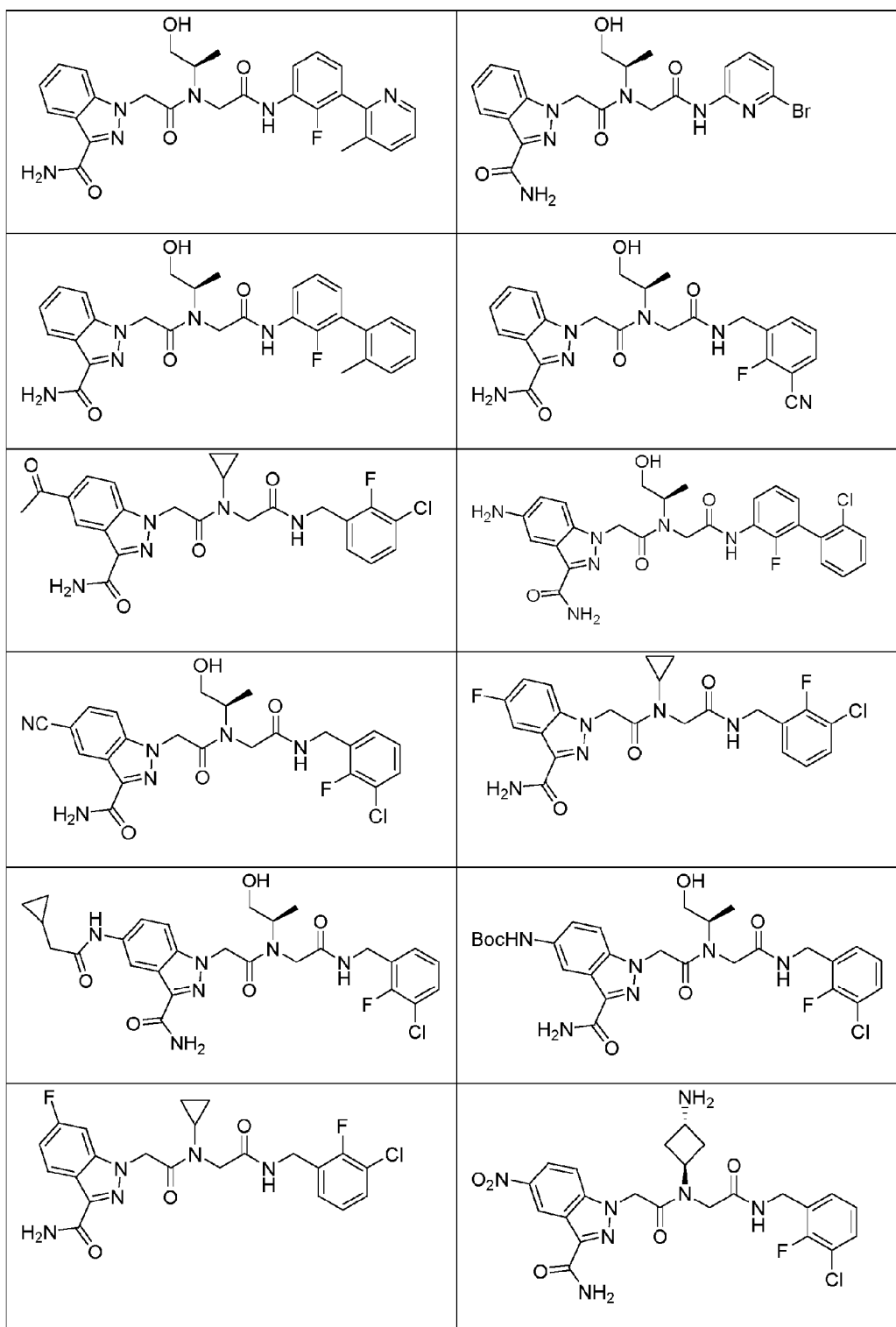


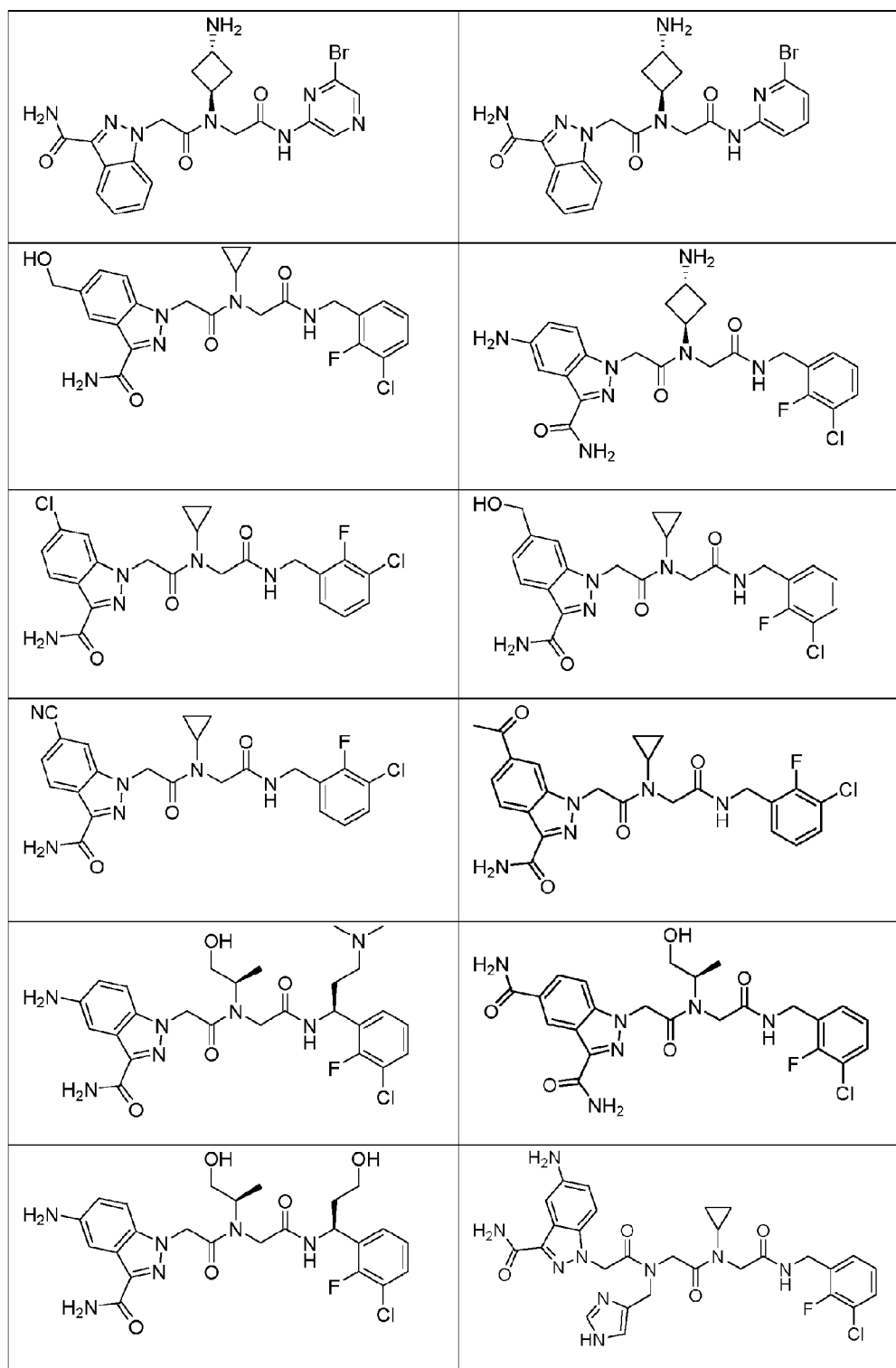


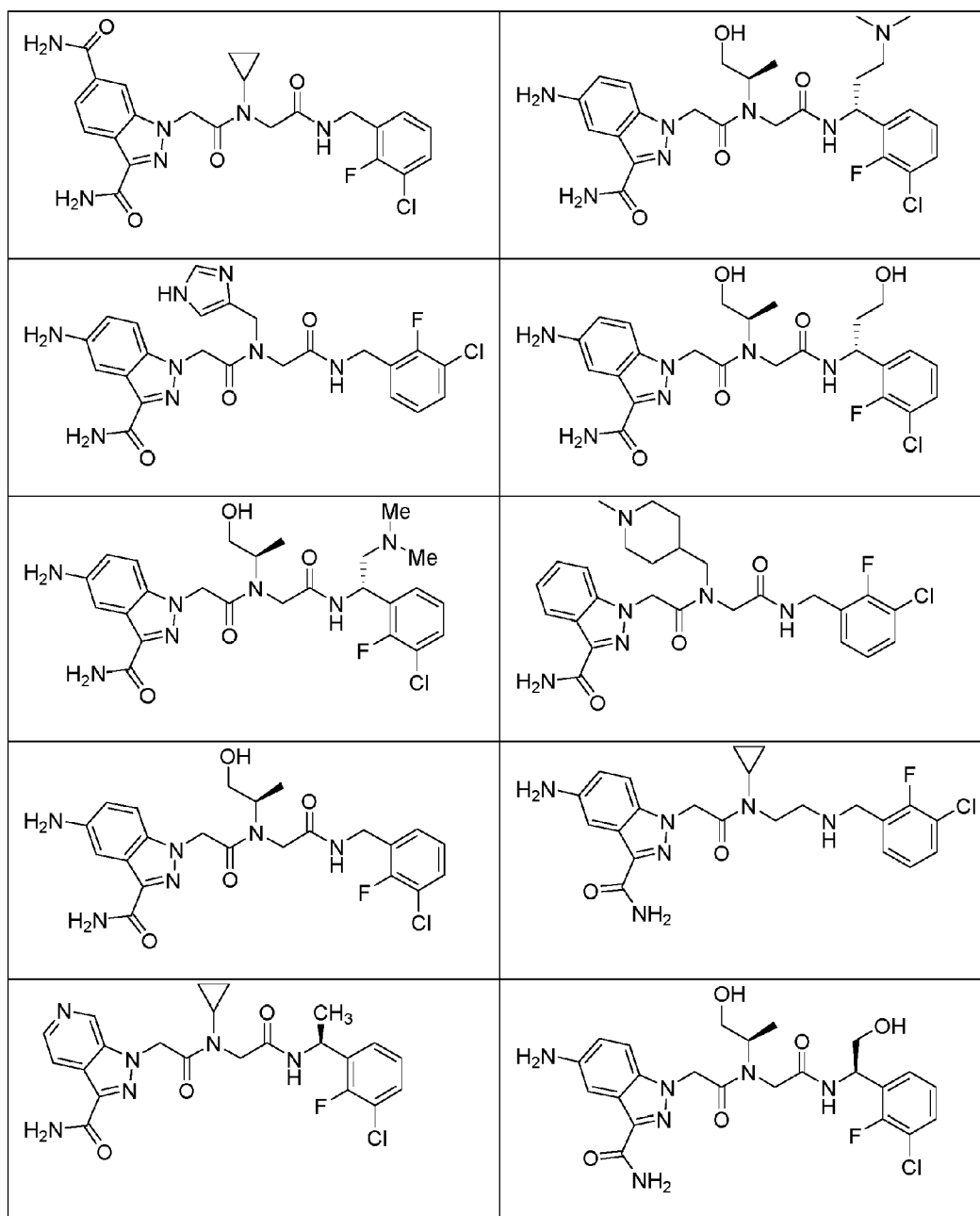












Compoziții farmaceutice

Invenția furnizează compoziții farmaceutice, fiecare cuprinzând unul sau mai mulți compuși ai invenției și un purtător acceptabil farmaceutic. În anumite variante de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un compus conform invenției și un purtător acceptabil farmaceutic. În anumite variante de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde o multitudine de compuși ai invenției și un purtător acceptabil farmaceutic.

- 5 În anumite variante de realizare, o compoziție farmaceutică a invenției cuprinde în plus cel puțin un agent activ farmaceutic suplimentar altul decât un compus conform invenției.
- 10 Respectivul cel puțin un agent activ farmaceutic suplimentar poate fi un agent util în tratamentul unei boli sau afecțiuni caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar.

Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi preparate combinând unul sau mai mulți compuși ai invenției cu un purtător acceptabil farmaceutic și, opțional, unul sau mai mulți agenți activi farmaceutici suplimentari.

- 15 **Metode de utilizare**

Prezenta invenție furnizează compuși utili de tratare sau prevenire a unei boli sau afecțiuni caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar.

În anumite aspecte, invenția furnizează un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare ca un medicament.

În anumite aspecte, invenția furnizează compuși pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a unei boli sau afecțiuni caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar. Metoda include etapa de administrare la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, astfel tratându-se sau prevenindu-se boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar. Prin reducerea activității sistemului complementar la subiect, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este tratată.

Alternativ, în anumite aspecte, invenția furnizează un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru tratamentul unei boli sau afecțiuni caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar.

Astfel cum s-a utilizat aici, o "boală sau afecțiune caracterizată prin activitate aberantă a sistemului complementar" se referă la orice boală sau afecțiune în care este de dorit să se reducă activitatea sistemului complementar. De exemplu, poate fi de dorit să se reducă activitatea sistemului complementar în setarea activării inadecvate sau hiperactivării sistemului complementar.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o tulburare imunologică.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală a sistemului nervos central.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală renală.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală cardiovasculară.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este o boală neurodegenerativă sau boală neurologică

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este selectată din grupul constând din hemoglobinurie nocturnă paroxistică, sindrom uremic hemolitic atipic, respingerea transplantului de organe, miastenien gravis, neuromielită optică, glomerulonefrită membranoproliferativă, boală cu depozit dens, boală de aglutinină rece, și sindrom antifosfolipidic catastrofal.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este hemoglobinurie nocturnă paroxistică.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este sindrom uremic hemolitic atipic.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este respingerea transplantului de organe.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este miastenien gravis.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este neuromielită optică.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este glomerulonefrită membranoproliferativă.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este boală cu depozit dens.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este boală de aglutinină rece.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este sindrom antifosfolipidic catastrofal.

În alte variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar este sindrom de detresă respiratorie la adulți, infarct miocardic, inflamație pulmonară, respingerea hiperacută (respingerea transplantului), septicemie, bypass cardiopulmonar, arsuri, astm, restenoză, sindromul disfuncției organelor multiple, sindrom Guillain-Barre, șoc hemoragic, hemoglobinurie nocturnă paroxistică, glomerulonefrită, lupus sistemic eritematos, artrită reumatoidă, infertilitate, boala Alzheimer, respingerea organelor (transplantare), miastenien gravis, scleroză multiplă, depozitarea trombocitelor sau hemodializă.

Formulări, Căi de administrare și Dozare

Compușii invenției pot fi formulați ca compoziții farmaceutice și administrați la o gazdă mamifer, cum ar fi un pacient uman, într-o varietate de forme adaptate căii de administrare alese, de exemplu, orale sau parenterale, pe cale intravenoasă, intraperitoneală, intramusculară, topică sau subcutanată. Căile de administrare suplimentare sunt de asemenea prezentate prin invenție.

Astfel, compușii prezenți pot fi administrați sistemic, de exemplu, oral, în combinație cu un vehicul acceptabil farmaceutic, cum ar fi un diluant inert sau un purtător comestibil asimilabil. Aceștia pot fi încapsulați în capsule de gelatină cu înveliș tare sau moale, pot fi compresati în

tablete, sau pot fi incorporați direct cu alimentele din dieta pacientului. Pentru administrare terapeutică orală, compusul activ poate fi combinat cu unul sau mai mulți excipienți și utilizat sub formă de tablete ingerabile, tablete bucale, troșeuri, capsule, elixiruri, suspensii, siropuri, napolitane și altele asemenea. Astfel de compoziții și preparate ar trebui să conțină cel puțin 0,1% compus activ. Procentajul compozițiilor și a preparatelor poate fi, desigur, variat și poate fi în mod convenabil cuprins între aproximativ 2% și aproximativ 60% din greutatea unei forme de dozare unitare date. Cantitatea de compus activ din aceste compoziții utile terapeutic este astfel încât să se obțină un nivel de dozare eficient.

Tabletele, troșeurile, pilulele, capsulele și altele asemenea pot conține de asemenea următorii diluanți și purtători: agenți de legare, cum ar fi gumă de tragacant, acacia, amidon de porumb sau gelatină; excipienți cum ar fi fosfat dicalcic; un agent de dezintegrare, cum ar fi amidon de porumb, amidon de cartof, acid alginic și altele asemenea; a lubrifiant, cum ar fi stearat de magneziu; și se poate adăuga un agent de îndulcire, cum ar fi sucroză, fructoză, lactoză sau aspartam sau un agent de aromatizare, cum ar fi mentă, ulei de wintergreen sau aromă de cireșe. Atunci când forma de dozare unitară este o capsulă, aceasta poate să conțină, în plus față de materialele de tipul celor de mai sus, un purtător lichid, cum ar fi un ulei vegetal sau un polietilenglicol. Diverse alte materiale pot fi prezente ca acoperiri sau pentru a modifica în alt mod forma fizică a formei de dozare unitare solide. De exemplu, tabletele, pilulele sau capsulele pot fi acoperite cu gelatină, ceară, șelac sau zahăr și altele asemenea. Un sirop sau elixir poate conține compusul activ, zaharoză sau fructoză ca agent de îndulcire, metil și propilparabeni drept conservanți, un colorant și un agent de aromatizare, cum ar fi aroma de cireșe sau portocale. Desigur, orice material utilizat la prepararea oricărei forme de dozare unitară trebuie să fie acceptabil farmaceutic și substanțial netoxic în cantitățile utilizate. În plus, compusul activ poate fi incorporat în preparate și dispozitive cu eliberare susținută.

Compusul activ poate fi de asemenea administrat intravenos sau intraperitoneal prin infuzie sau injecție. Soluțiile compusului activ sau sărurile acestuia pot fi preparate în apă sau soluție apoasă acceptabilă fiziologic, opțional, amestecată cu un surfactant netoxic. Dispersiile pot fi, de asemenea, preparate în glicerol, polietilenglicoli lichizi, triacetină și amestecuri ale acestora și în uleiuri. În condiții normale de depozitare și utilizare, aceste preparate conțin un conservant pentru a împiedica dezvoltarea microorganismelor.

Formele de dozare farmaceutice adecvate pentru injectare sau infuzie pot include soluții sau dispersii apoase sterile, sau pulberi sterile, cuprinzând ingredientul activ, adaptate pentru preparare extemporană a soluțiilor sau dispersiilor sterile injectabile sau infuzabile, opțional încapsulate în lipozomi. În toate cazurile, forma de dozare finală ar trebui să fie sterilă, fluidă și stabilă în condiții de fabricare și depozitare. Purtătorul sau vehiculul lichid poate fi un solvent sau mediu de dispersie lichid care cuprinde, de exemplu, apă, etanol, un poliol (de exemplu, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoli lichizi și altele asemenea), uleiuri vegetale, esteri de gliceril netoxici și amestecuri adecvate ale acestora. Fluiditatea adecvată poate fi menținută, de exemplu, prin formarea lipozomilor, prin menținerea dimensiunii necesare a particulelor în cazul dispersiilor sau prin utilizarea agenților tensioactivi. Prevenirea acțiunii microorganismelor poate fi realizată de diferiți agenți antibacterieni și antifungici, de exemplu, parabeni, clorobutanol, fenol, acid sorbic, timerosal și altele asemenea. În multe cazuri, va fi de preferat să se includă agenți izotonici, de exemplu, zaharuri, tampoane sau clorură de sodiu. Absorbția prelungită a compozițiilor injectabile poate fi realizată utilizându-se agenți care întârzie absorbția în compoziții, de exemplu, monostearat de aluminiu și gelatină.

Soluțiile injectabile sterile sunt preparate încorporându-se compusul activ în cantitatea necesară în solventul adecvat cu diferite ingrediente dintre cele enumerate mai sus, după caz, urmată de sterilizarea prin filtrare. În cazul pulberilor sterile pentru prepararea de soluții injectabile sterile, metodele de preparare pot include tehnici de uscare in vid și uscare prin congelare, obținându-se o pulbere a ingredientului activ plus orice ingredient suplimentar dorit prezent în soluțiile anterior filtrate pentru sterilizare.

În cazul administrării topice, compuși prezenți pot fi aplicați în formă pură, adică, atunci când sunt lichizi. Totuși, în general, ar fi de dorit ca aceștia să se administreze în piele drept compoziții sau formulări, în combinație cu un purtător acceptabil dermatologic, care poate fi un solid sau un lichid.

Purtători solizi utili includ solide fin separate, cum ar fi talc, argilă, celuloză microcristalină, silice, alumina și altele asemenea. Purtători lichizi utili includ apă, alcoolii sau glicoli sau amestecuri apă-alcool/glicol, în care compuși prezenți pot fi dizolvați sau dispersați la niveluri eficiente, opțional cu ajutorul surfactanților netoxici. Adjuvanți precum parfumuri și agenți antimicrobieni suplimentari pot fi adăugați pentru a optimiza proprietățile pentru o utilizare dată. Compozițiile lichide rezultate pot fi aplicate din tampoane absorbante, utilizate pentru a

impregna bandaje și alte pansamente, sau pulverizate pe zona afectată utilizând pulverizatoare de tipul celor cu pompă sau cu aerosoli.

5 Agenți de îngroșare, cum ar fi polimeri sintetici, acizi grași, săruri și esteri ai acizilor grași, alcoolii grași, celuloze modificate sau materiale minerale modificate, pot fi de asemenea utilizate cu purtători lichizi pentru a forma paste pulverizante, geluri, unguente, săpunuri, și altele asemenea, pentru aplicare direct pe pielea utilizatorului.

10 Exemple de compoziții dermatologice utile care pot fi utilizate pentru a livra compuși invenției pe piele sunt cunoscute în domeniu; de exemplu, a se vedea Jacquet și colab. (Brev. S.U.A. nr. 4.608.392), Geria (Brev. S.U.A. nr. 4.992.478), Smith și colab. (Brev. S.U.A. nr. 4.559.157), și Wortzman (Brev. S.U.A. nr. 4.820.508).

Se pot determina dozele utile ale compușilor invenției, cel puțin inițial, comparându-se activitatea acestora *in vitro* și activitatea *in vivo* pe modele de animale. Metode de extrapolare a dozelor eficiente la șoareci, și la alte animale, la oameni sunt cunoscute în domeniu; de exemplu, a se vedea Brev. S.U.A. nr. 4.938.949.

15 Cantitatea de compus, sau o sare activă a acestuia, necesară pentru utilizare în tratament va varia nu numai în funcție de compusul particular sau sarea selectate, ci, de asemenea, și în funcție de calea de administrare, de natura afecțiunii care se tratează, și vârsta și afecțiunea pacientului, și în final, va fi la discreția medicului sau a clinicianului.

20 În general, totuși, o doză adecvată va fi cuprinsă în intervalul de la circa 0,5 la circa 100 mg/kg din greutatea corporală a recipientului per zi, de exemplu, de la circa 3 la circa 90 mg/kg din greutatea corporală per zi, de la circa 6 la circa 75 mg per kilogram din greutatea corporală per zi, de la circa 10 la circa 60 mg/kg din greutatea corporală per zi, sau de la circa 15 la circa 50 mg/kg din greutatea corporală per zi.

25 Compușii invenției pot fi în mod convenabil formulați sub formă de dozare unitară; de exemplu, conținând 5 la 1000 mg, 10 la 750 mg, sau 50 la 500 mg din ingredientul activ per formă de dozare unitară. Într-o variantă de realizare, invenția furnizează o compoziție cuprinzând un compus conform invenției formulat sub o astfel de formă de dozare unitară. Doza dorită poate fi prezentată în mod convenabil într-o singură doză sau sub formă de doze divizate pentru a fi administrate la intervale adecvate, de exemplu, ca două, trei, patru sau mai multe sub-doze pe zi. Sub-doza însăși poate fi separată în continuare, de exemplu, într-un număr de administrări discret distanțat liber.

30 Compușii invenției pot fi de asemenea administrați în combinație cu alți agenți terapeutici, de exemplu, alți agenți care sunt utili în tratarea sau prevenirea ischemiei, pierderii de sange sau leziunilor cauzate de reperfuzare.

35 Alte sisteme de livrare pot include sisteme de livrare cu eliberare în timp, cu eliberare întârziată, sau cu eliberare susținută, cum ar fi cele bine cunoscute în domeniu. Prin aceste sisteme se pot evita administrările repetate ale compusului activ, crescând conveniența la subiect și fizician. Numeroase tipuri de sisteme de livrare cu eliberare sunt disponibile și sunt cunoscute specialiștilor în domeniu. Utilizarea unui implant cu eliberare susținută pe termen lung poate fi de dorit. Eliberarea pe termen lung, astfel cum s-a utilizat aici, înseamnă faptul că sistemul de livrare este un implant realizat și dispus pentru a livra niveluri terapeutice din ingredientul activ pentru cel puțin 30 de zile, și de preferință 60 de zile.

45 În anumite variante de realizare, un compus conform invenției este formulat pentru administrare intraoculară, de exemplu injectare directă sau inserție în sau în asociere cu un dispozitiv medical intraocular.

50 Compușii invenției pot fi formulați pentru stocare într-un dispozitiv medical, care poate include oricare dintr-o varietate de grefe convenționale, stenturi, incluzând stent grefe, catetere, baloane, coșuri, sau un alt dispozitiv care poate fi utilizat sau implantat permanent într-un lumen al corpului. Ca un exemplu particular, ar fi de dorit să existe dispozitive și metode care pot livra compuși ai invenției în regiunea unui corp care s-a tratat prin tehnici intervenționale.

Intr-o variantă de realizare exemplificativă, un compus conform invenției poate fi depozitat într-un dispozitiv medical, cum ar fi un stent, și livrat la situl de tratament pentru tratamentul unei porțiuni a corpului.

55 Stenturile s-au utilizat ca vehicule de livrare a agenților terapeutici (adică, medicamente). Stenturile intravasculare sunt în general implantate permanent în vasele coronariene sau periferice. Modelele de stent le includ pe cele din Brev. U.S. nr. 4,733,655 (Palmaz), Brev. U.S. nr. 4,800,882 (Gianturco), sau Brev. U.S. nr. 4,886,062 (Wiktor). Astfel de modele includ atât stenturi metalice și polimerice, precum și stenturi auto-expandabile și expandabile cu balon. Stenturile pot fi de asemenea utilizate pentru a livra un medicament la un sit de contact cu vasculatura, astfel cum s-a

dezvăluit în Brev. S.U.A. nr. 5.102.417 (Palmaz), Brev. S.U.A. nr. 5.419.760 (Narcizo, Jr.), Brev. S.U.A. nr. 5.429.634 (Narcizo, Jr.), și în Cererile internaționale de brevet nr. WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) și WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), de exemplu.

Termenul "depozitat" înseamnă că compusul este acoperit, absorbit, situat sau incorporat în alt mod în dispozitiv prin metode cunoscute în domeniu. De exemplu, compusul poate fi incorporat și eliberat din interior ("de tip matrice") sau înconjurat de și eliberat prin ("de tip rezervor") materiale polimerice care acoperă sau largesc dispozitivul medical. În ultimul exemplu, compusul poate fi prins în materiale polimerice sau cuplat la materialele polimerice utilizând una sau mai multe tehnici pentru generarea acestor materiale cunoscute în domeniu. În alte formulări, compusul poate fi legat la suprafața dispozitivului medical fără a fi necesară o învelire, de exemplu prin intermediul unei legături detașabile, și eliberare în timp sau poate fi îndepărtat prin procese mecanice active sau chimice. În alte formulări, compusul poate fi sub o formă imobilizată permanent care prezintă compusul la situl de implantare.

În anumite variante de realizare, compusul poate fi incorporat cu compoziții polimerice pe durata formării învelișurilor biocompatibile pentru dispozitivele medicale, cum ar fi stenturi. Învelișurile produse de aceste componente sunt în mod tipic omogene și sunt utile pentru învelirea unui număr de dispozitive proiectate pentru implantare.

Polimerul poate fi un polimer biostabil sau bioabsorbabil în funcție de rata de eliberare dorită sau de gradul dorit de stabilitate a polimerului, însă frecvent un polimer bioabsorbabil este preferat pentru această variantă de realizare deoarece, spre deosebire de un polimer biostabil, nu va fi prezent mult timp după implantare pentru a provoca vreun răspuns local advers, cronic. Polimerii bioabsorbabili care se pot utiliza includ, dar nu se limitează la, poli(acid L-lactic), policaprolactonă, poliglicolidă (PGA), poli(lactid-co-glicolid) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirat), poli(hidroxibutirat-co-valerat), polidioxanonă, poliortoester, polianhidridă, poli(acid glicolic), poli(acid D-lactic), poli(acid L-lactic), poli(D, acid L-lactic), poli(D, L-lactidă) (PLA), poli (L-lactidă) (PLLA), poli(carbonat de acid-co-trimetilen glicolic) (PGA/PTMC), oxid de polietilen (PEO), polidioxanonă (PDS), polifosfoester, uretan de polifosfoester, poli(aminoacizi), cianoacrilati, poli(carbonat de trimetilen), poli(iminocarbonat), copoli(eter-esteri) (de exemplu, PEO/PLA), oxalați de polialchilenă, polifosfazene și biomolecule cum ar fi fibrină, fibrinogen, celuloză, amidon, collagen și acid hialuronic, caprolactonă de poliepsilon, acid butiric polihidroxi, poliortoesteri, poliacetali, polidihidropirani, policianoacrilati, copolimeri bloc reticulați sau amfipatici de hidrogele, și alți polimeri adecvați bioabsorbabili cunoscuți în domeniu. De asemenea, polimeri biostabili cu un răspuns tisular cronic relativ redus, cum ar fi poliuretani, siliconi, și poliesteri se pot utiliza, și alți polimeri pot fi de asemenea utilizați dacă pot fi dizolvați și întăriți sau polymerizați pe dispozitivul medical cum ar fi poliolefine, poliizobutilen și copolimeri de etilen-alfaolefină; polimeri și copolimeri acrilici, polimeri de halură de vinil și copolimeri, cum ar fi clorură de polivinil; polivinilpirolidonă; eteri de polivinil, cum ar fi eter metilic de polivinil; haluri polivinilidenice, cum ar fi fluorură de polivinilidenă și clorură de polivinilidenă; poliacrilonitril, cetone polivinilice; agenți aromatici polivinilici, cum ar fi polistiren, esteri polivinilici, cum ar fi acetat polivinilic; copolimeri ai monomerilor vinilici unul cu altul și olefine, cum ar fi copolimeri metacrilati de etilen-metil, copolimeri de acrilonitril-stiren, rășini ABS, și copolimeri de acetat de etilen-vinil; copolimer de piran; polihidroxi-propil-metacrilamidă-fenol; polihidroxietil-aspartamidă-fenol; polietilenoxid-polilizină substituită cu resturi de palmitoil; poliamidă, cum ar fi Nylon 66 și policaprolactam; rășini alchidice, policarbonați; polioximetileni; poliimide; polieteri; rășini epoxi, poliuretani; raion; raion-triacetat; celuloză, acetat de celuloză, butirat de celuloză; butirat de acetat de celuloză; celofan; nitrat de celuloză; propionat de celuloză; eteri de celuloză; și celuloză carboximetil.

Polimerii și matricele polimerice semipermeabile pot fi formați în preforme, cum ar fi supape, stenturi, tubaje, proteze și altele asemenea.

În anumite variante de realizare a invenției, compusul conform invenției este cuplat la un polimer sau la o matrice polimerică semipermeabilă care este formată ca stent sau dispozitiv de grefare a stentului.

În mod tipic, polimerii sunt aplicați la suprafața unui dispozitiv implantabil prin turnare centrifugală, scufundare sau pulverizare. Metode suplimentare cunoscute în domeniu pot fi de asemenea utilizate în acest scop. Metodele de pulverizare includ metode tradiționale precum și tehnici de microdepozitare cu un tip de jet de cernelă al dispenserului. Suplimentar, un polimer poate fi depozitat pe un dispozitiv implantabil utilizând foto-modelare pentru a plasa polimerul numai pe porțiunile specifice ale dispozitivului. Această acoperire a dispozitivului asigură un strat uniform în jurul dispozitivului care permite o difuzie îmbunătățită a diferiților analiți pe acoperirea dispozitivului.

În anumite variante de realizare a invenției, compusul este formulat pentru eliberare de la acoperirea polimerică în mediul în care dispozitivul medical este plasat. De preferință, compusul este eliberat într-un mod controlat pe un interval de timp extins (de exemplu, luni) utilizând cel puțin una dintre cele câteva tehnici bine cunoscute care implică purtători polimerici sau straturi pentru a controla eluția. Unele dintre aceste tehnici sunt descrise în Cererea de brevet S.U.A. 2004/0243225A1.

Mai mult, astfel cum s-a descris de exemplu în Brev. S.U.A. nr. 6.770.729, reactivii și condițiile de reacție ale compozițiilor polimerice pot fi manipulați astfel încât eliberarea compusului din învelișul polimeric să poată fi controlată. De exemplu, coeficientul de difuzie al unuia sau mai multor învelișuri polimerice poate fi modulată pentru a controla eliberarea compusului din învelișul polimeric. Într-o variație pe această temă, coeficientul de difuzie al unuia sau mai multor învelișuri polimerice poate fi controlat pentru a modula capacitatea unui analit care este prezent în mediul în care dispozitivul medical este plasat (de exemplu, un analit care facilitează ruperea sau hidroliza unei porțiuni a polimerului) pentru a accesa una sau mai multe componente din compoziția polimerică (și de exemplu, să moduleze astfel eliberarea compusului din învelișul polimeric). Încă o altă variantă de realizare a invenției include un dispozitiv având o multitudine de învelișuri polimerice, având fiecare o multitudine de coeficienți de difuzie. În aceste variante de realizare a invenției, eliberarea compusului din învelișul polimeric poate fi modulată prin multitudine de învelișuri polimerice.

În încă o altă variantă de realizare a invenției, eliberarea compusului din învelișul polimeric este controlată prin modularea uneia sau mai multor proprietăți ale compoziției polimerice, cum ar fi prezența unuia sau mai multor compuși endogeni sau exogeni, sau alternativ, pH-ul compoziției polimerice. De exemplu, anumite compoziții polimerice pot fi proiectate să elibereze un compus ca răspuns la o scădere a pH-ului compoziției polimerice.

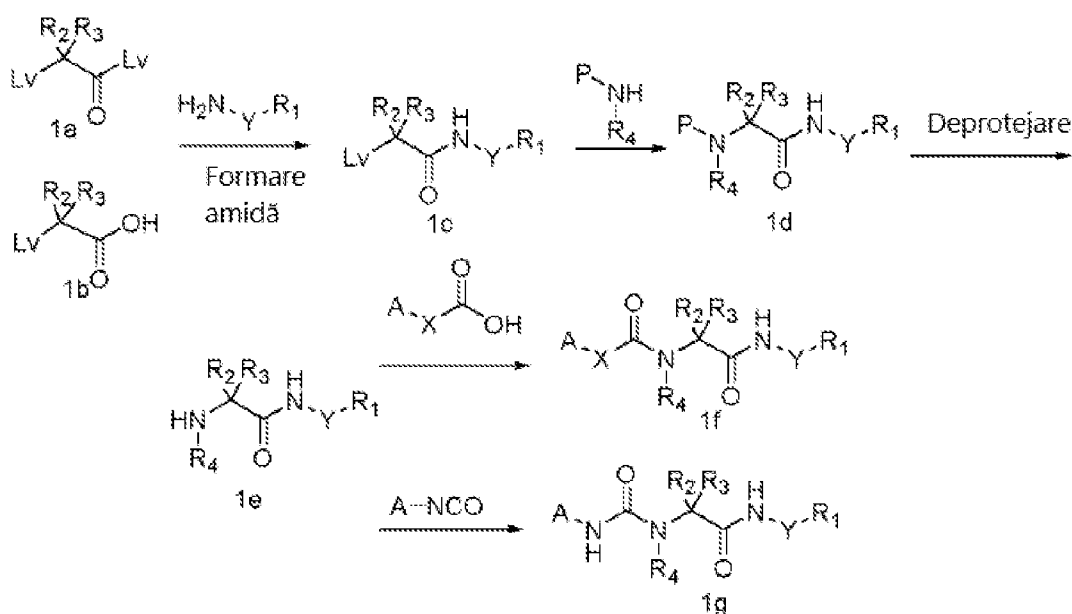
Kit-uri

Dezvăluirea de asemenea furnizează un kit, cuprinzând un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cel puțin un alt agent terapeutic, material de împachetare, și instrucțiuni pentru administrarea compusului conform invenției sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia și a unui alt agent terapeutic sau agenți la un mamifer pentru a se trata sau preveni o boală sau afecțiune caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complementar. Într-un exemplu, mamiferul este un om.

EXEMPLE

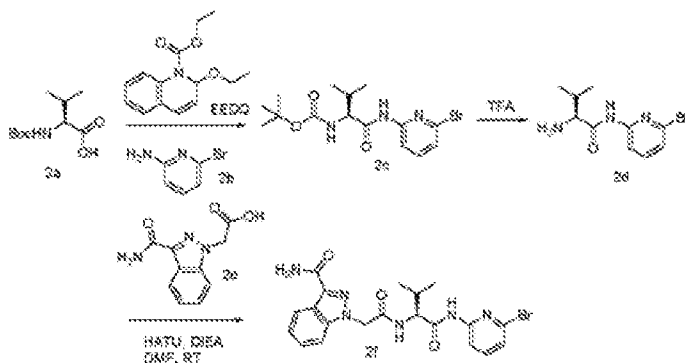
Fiind descrisă acum în detaliu prezenta invenție, aceasta va fi mai ușor de înțeles cu referire la următoarele exemple.

Schema 1



- Schema 1 descrie sinteza generală a compușilor de tipul (**1f**) și/sau (**1g**). Acești compuși s-au preparat într-un mod în care (**1a**) sau (**1b**) constând dintr-un compus de carbonil activat care poartă o grupare fugace (Lv) atunci când reacționează cu amina liberă sau protejată în condiții de cuplare au randamente (**1c**). Compusul (**1d**) s-a preparat prin reacția aminei libere sau protejate cu (**1c**); gruparea de protecție s-a îndepărtat utilizând condiții standard pentru a se forma (**1e**). În etapa finală, compusul (**1e**) s-a cuplat cu gruparea carbonil activată utilizând un reactiv de cuplare pentru a forma compuși amidici (**1f**), ulterior compuși de uree substituiți (**1g**) s-au preparat din (**1e**) utilizând izocianat cu diverse structuri.

Schema 2



- 10 Prepararea (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (2f)**
Etapă-1: Prepararea (S)-terț-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamat (2c)

- La o soluție de Boc-L-valină (**2a**) (1,32 g, 6,07 mmoli) și 6-bromopiridin-2-amină (**2b**) (1,0 g, 5,78 mmoli) în THF (20 mL) s-a adăugat 2-etoxiquinolină-1(2H)-carboxilat etilic (EEDQ, 1,43 g, 5,78 mmoli). Amestecul rezultat a fost refluxat timp de 4 de zile, s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu KHSO₄ (1 N, 2 x 30 mL) și saramură (20 mL). Stratul organic s-a uscat, s-a concentrat în vid și restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc (0-50 %) în hexan] pentru a se obține (1-(6-bromopiridin-2-ilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamat de S)-terț-butil (**2c**) (121 mg, 0,325 mmoli, 6% randament) sub forma unui semi-solid; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,93 - 0,86 (m, 6H); MS (ES⁺): 394,4 (M+Na).

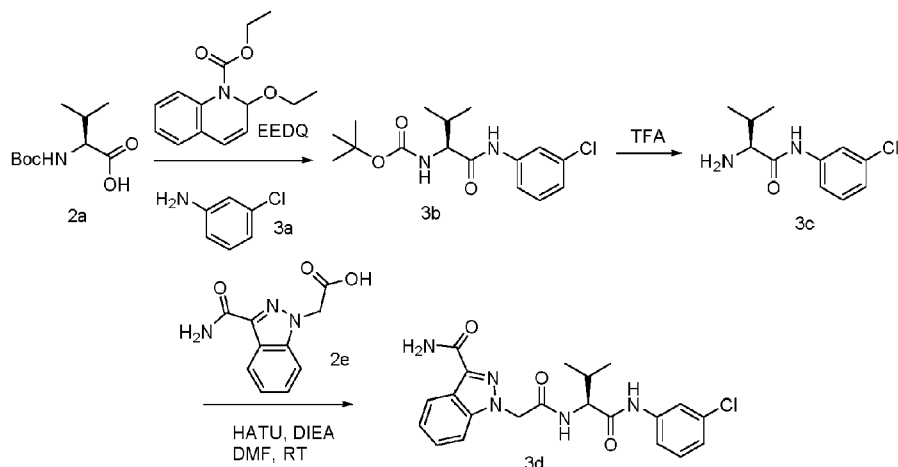
- 25 Etapă-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamidei (2d)**

- La o soluție agitată de (1-(6-bromopiridin-2-ilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamat de S)-terț-butil (**2c**) (120 mg, 0,322 mmoli) în DCM (10 mL) s-a adăugat TFA (368 mg, 3,22 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid pentru a se îndepărta DCM și excesul de TFA pentru a se obține (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamidă (**2d**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 273,3 (M+1).

Etapă-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (2f)

- La sarea de TFA de mai sus de (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamidă (**2d**) (120 mg, 0,441 mmoli) în DMF (4 mL) s-a adăugat acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (116 mg, 0,529 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, WO 2012/093101), DIPEA (0,308 mL, 1,764 mmoli), HATU (201 mg, 0,529 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu apă (3x), saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru uscare. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g) s-a eluat cu 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) în hexan] pentru a se obține (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**2f**) (38 mg, 18% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 21,3, 8,2 Hz, 2H), 7,81 - 7,56 (m, 3H), 7,39 (dd, *J* = 23,5, 7,5 Hz, 3H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,41 - 5,23 (m, 2H), 4,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,00 - 0,83 (m, 7H); MS (ES⁺): 496,4 (M+Na).

Scheme 3



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-clorofenil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (3d)

Etapa-1: Prepararea (1-(3-clorofenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbammat de S)-terț-butil (3b)

Reacționarea Boc-L-valinei (**2a**) (1,73 g, 7,84 mmoli) cu 3-cloroanilină (**3a**) (1,0 g, 7,84 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare (1-(3-clorofenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbammat de S)-terț-butil (**3b**) (1,72 g, 5,26 mmoli, 67% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,09 - 1,80 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); MS (ES⁺): 349,4 (M+Na).

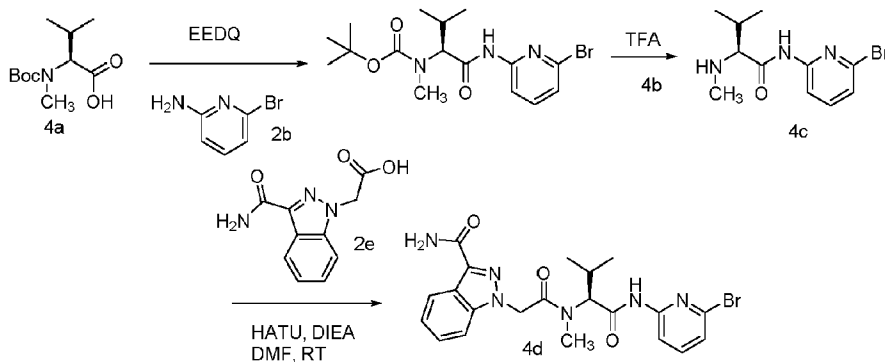
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-clorofenil)-3-metilbutanamidei (3c)

Reacționarea (1-(3-clorofenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbammatului de S)-terț-butil (**3b**) (750 mg, 2,30 mmoli) cu TFA (2,62 g, 22,95 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g) s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0 la 60%] (S)-2-amino-N-(3-clorofenil)-3-metilbutanamidă (**3c**) (355 mg, 1,57 mmoli, 68% randament) sub forma unui solid alb; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); MS (ES⁺): 227,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-clorofenil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (3d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-clorofenil)-3-metilbutanamidei (**3c**) (145 mg, 0,64 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) în hexan] (S)-1-(2-((1-((3-clorofenil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**3d**) (50 mg, 0,117 mmoli, 18% randament) sub forma unui solid galben; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 - 7,59 (m, 2H), 7,52 - 7,31 (m, 4H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,43 - 5,22 (m, 2H), 4,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,22 - 1,86 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H); MS (ES⁺): 450,4 (M+Na)

Scheme 4



Prepararea (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (4d)

5 Etapa-1: Prepararea (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamatului de (S)-terț-butil (4b)

Reacționarea acidului (S)-2-(terț-butoxycarbonil(metil)amino)-3-metilbutanoic (4a) (500 mg, 2,16 mmoli) cu 6-bromopiridin-2-amină (2b) (374 mg, 2,16 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe gel de silice (12 g) de (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamate de (S)-terț-butil (4b) (135 mg, 0,35 mmoli, 16% randament) sub forma unui semi-solid; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,93 - 0,83 (m, 6H); MS (ES⁺): 410,4 (M+Na); (ES⁻), 386,3 (M-1).

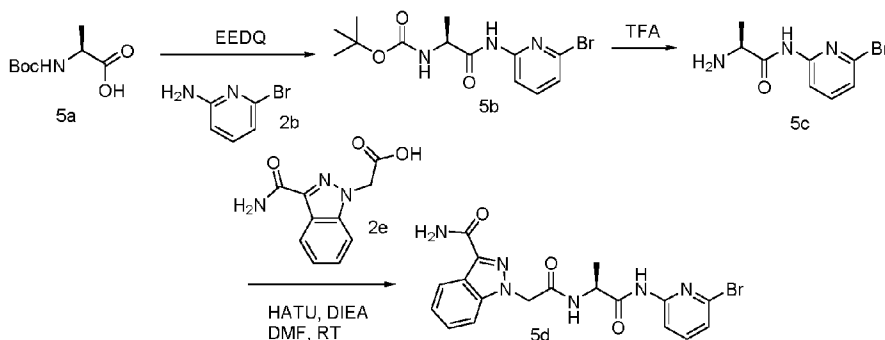
15 Etapa-2: Prepararea (S)-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamidei (4c)

Reacționarea (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamatului de (S)-terț-butil (4b) (125 mg, 0,32 mmoli) cu TFA (369 mg, 3,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamidă (4c) sub forma unei sări TFA care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 288,3 (M+1).

20 Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (4d)

Reacționarea sării TFA de mai sus de (S)-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamidă (4c) (99 mg, 0,247 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (2e) (65,1 mg, 0,297 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) în hexan] (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (4d) (53 mg, 0,11 mmoli, 44% randament) sub forma unui solid alb; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,25-8,02 (m, 2H), 7,87 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 5,78 - 5,44 (m, 2H), 4,84 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,27 - 2,88 (m, 3H), 2,44 - 2,09 (m, 1H), 1,12 - 0,79 (m, 6H); MS (ES⁺): 488,4 (M+1).

Scheme 5



35 Prepararea (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (5d)

Etapa-1: Prepararea (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (5b)

Reacționarea acidului (S)-2-(terț-butoxicarbonilamino)propanoic (**5a**) (1,15 g, 6,07 mmoli) cu 6-bromopiridin-2-amină (**2b**) (1,0 g, 5,78 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamate de (S)-terț-butil (**5b**) (250 mg, 0,73 mmoli, 13% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES⁺): 342,4 (M-1).

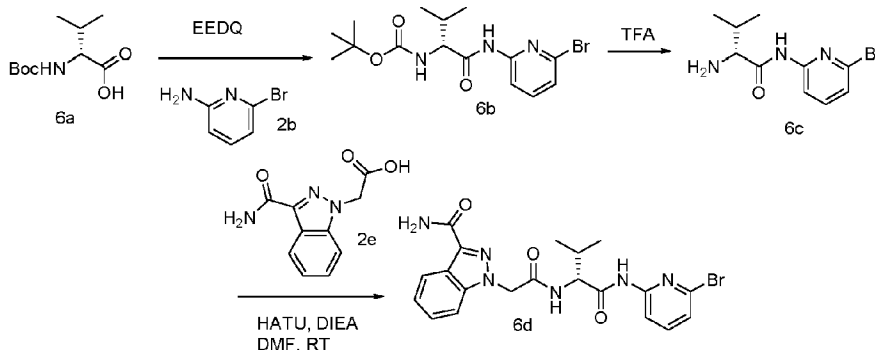
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamidei (5c)

Reacționarea (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (**5b**) (225 mg, 0,65 mmoli) cu TFA (745 mg, 6,54 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamidă (**5c**) sub forma unei sări TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 245,2 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (5d)

Reacționarea sării TFA de mai sus de (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamidă (**5c**) (125 mg, 0,35 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (92 mg, 0,419 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) în hexan] (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**5d**) (18 mg, 12% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,56 (m, 3H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,71 - 4,36 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 467,4 (M+Na).

Scheme 6

**Prepararea (R)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (6d)****Etapa-1: Prepararea (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamatului de (R)-terț-butil (6b)**

Reacționarea acidului (R)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoic (**6a**) (1,0 g, 4,6 mmoli) cu 6-bromopiridin-2-amină (**2b**) (1,0 g, 5,80 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamate de (R)-terț-butil (**6b**) (523mg, 31% randament) sub forma unui semi-solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,66 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,92 - 0,84 (m, 6H); MS (ES⁺): 394,4 (M+Na).

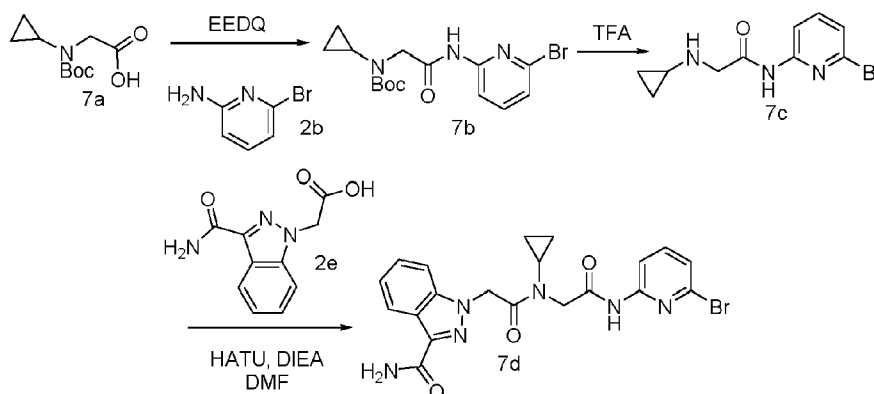
Etapa-2: Prepararea (R)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamidei (6c)

Reacționarea (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamatului de (R)-terț-butil (**6b**) (490 mg, 1,32 mmoli) cu TFA (750 mg, 6,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 20%] pentru a se obține (R)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamidă (**6c**) (185 mg, 0,680 mmoli, 52% randament) sub forma unui solid alb; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES⁺): 272,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamatului de (R)-terț-butil (6b)

Reacționarea (R)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamidei (**6c**) (91 mg, 0,33 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1*H*-indazol-1-il)acetic (**2e**) (88 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] pentru a se obține 1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamate de (R)-terț-butil (**6b**) (65 mg, 0,14 mmoli, 41% randament) sub forma unui solid alb; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 - 10,90 (m, 1H), 8,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 21,5, 8,0 Hz, 2H), 7,84 - 7,53 (m, 3H), 7,50 - 7,10 (m, 4H), 5,43 - 5,19 (m, 2H), 4,57 - 4,34 (m, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 1H), 0,94 (s, 6H); MS (ES⁺): 473,4 (M+1).

Scheme 7



Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamidei (**7d**)

Etapa-1: Prepararea (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamatei de terț-butil (**7b**)

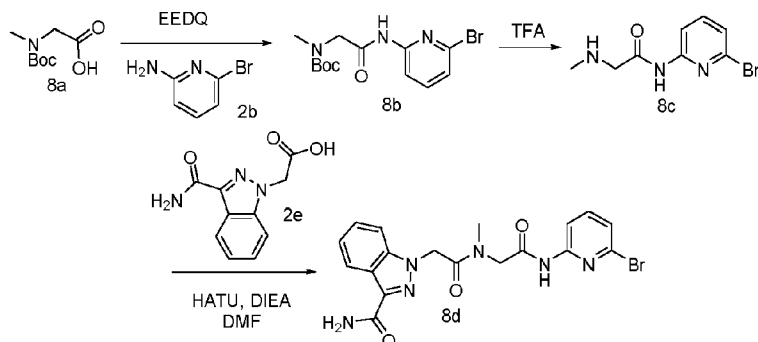
Reacționarea acidului 2-((terț-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino)acetic (**7a**) (0,5 g, 2,32 mmoli) cu 6-bromopiridin-2-amină (**2b**) (0,4 g, 2,32 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ de la 0-20%] (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamate de terț-butil (**7b**) contaminat cu 6-bromopiridin-2-amină (**2b**). Etapa-2: Prepararea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**7c**) Reacționarea (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamatei de terț-butil (**7b**) din etapa 1 de mai sus cu TFA (0,9 mL, 11,61 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**7c**) sub forma unei sări TFA; MS (ES⁺): 272,3 (M+2).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamidei (**7d**)

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**7c**) cu sare TFA din etapa 2 de mai sus (90 mg, 0,33 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1*H*-indazol-1-il)acetic (**2e**) (88 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamidei (**7d**) (24 mg, 0,051 mmoli, 15% randament timp de trei etape) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 3H), 7,51 - 7,18 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 1,15 - 0,77 (m, 4H); MS (ES⁺): 471,4 (M+1).

Scheme 8



Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (8d)

Etapa-1: Prepararea (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamatului de terț-butil (8b)

Reacționarea acidului 2-((terț-butoxicarbonil)(metil)amino)acetic (8a) (2 g, 10,57 mmoli) cu 6-bromopiridin-2-amină (2b) (1,52 g, 8,81 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [gel de silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc (0-50 %) în hexan] 2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamate de terț-butil (8b) (685 mg, 1,99 mmoli, 23% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (d, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (td, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 27,9 Hz, 9H); MS (ES⁺): 344,3 (M+1).

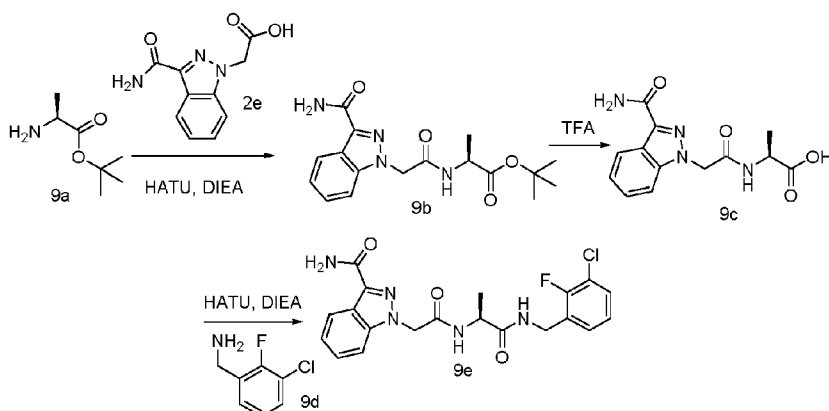
Etapa-2: Prepararea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(metilamino)acetamidei (8c)

Reacționarea (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamatului de terț-butil (8b) (650 mg, 1,89 mmoli) cu TFA (0,73 mL, 9,44 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 20%] N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(metilamino)acetamidei (8c) (285 mg, 1,17 mmoli, 62% randament) sub forma unui solid alb; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (ES⁺): 244,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (8d)

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(metilamino)acetamidei (8c) (90 mg, 0,37 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (2e) (88 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (8d) (67 mg, 0,15 mmoli, 41% randament timp de trei etape) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 - 10,84 (2s at 11,22, 10,94, 1H), 8,23 - 8,00 (m, 2H), 7,87-7,56 (m, 3H), 7,49 - 7,21 (m, 4H), 5,54 (2s at 5,61, 5,46, 2H), 4,34 (2 s at 4,47, 4,20, 2H), 3,04 (2 s at 3,23, 2,85, 3H); MS (ES⁺): 467,4 (M+Na).

Scheme 9



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (9e)

35

Etapă-1: Prepararea 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoatului de (S)-terț-butil (9b)

Reacționarea 2-aminopropanoatului de (S)-terț-butil (**9a**) (767 mg, 4,22 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (1,02 g, 4,64 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (40 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoat de (S)-terț-butil (**9b**) (965 mg, 2,79 mmoli, 66% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77-7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,23 - 4,06 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES⁺): 369,5 (M+Na); 345,4 (M-1).

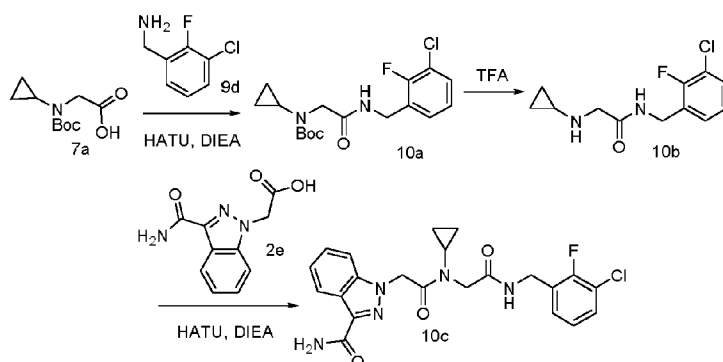
Etapă-2: Prepararea acidului (S)-2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoic (9c)

Reacționarea 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoatului de (S)-terț-butil (**9b**) (900 mg, 2,6 mmoli) cu TFA (1,2 mL, 15,59 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid (S)-2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoic (**9c**) (750 mg, 2,58 mmoli, 99% randament) sub forma unei sări TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (9e)

Reacționarea acidului (S)-2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoic (**9c**) (100 mg, 0,35 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (66,0 mg, 0,413 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ de la 0 la 50%] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**9e**) (22 mg, 0,05 mmoli, 15% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,64 - 8,57 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 - 4,20 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); MS (ES⁺): 454,4 (M+Na); 430,4 (M-1).

Scheme 10

**Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (10c)****Etapă-1: Prepararea (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamatului de terț-butil (10a)**

Reacționarea acidului 2-((terț-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino)acetic (**7a**) (250 mg, 1,16 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (185 mg, 1,16 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 50%] (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamate de terț-butil (**10a**) (365 mg, 1,02 mmoli, 88% randament) sub forma unui ulei limpede; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,67-2,54 (m, 1H), 1,46 - 1,10 (m, 9H), 0,68-0,43 (m, 4H); MS (ES⁺): 379,4 (M+Na).

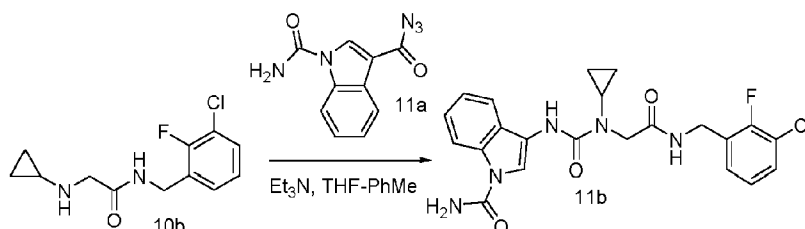
Etapă-2: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (10b)

Reacționarea (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamatului de terț-butil (**10a**) (365 mg, 1,02 mmoli) cu TFA (0,54 mL, 6,97 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (265 mg, 0,715 mmoli, 61,5% randament) sub forma unei sări TFA, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺) 257,3 (M+1).

Etapă-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (10c)

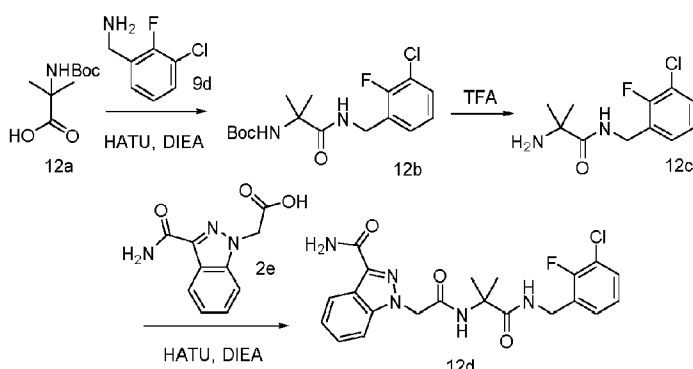
Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (150 mg, 0,41 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (106 mg, 0,49 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ de la 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**10c**) (85 mg, 0,19 mmoli, 46% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,16 - 7,05 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 1H), 1,08 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,33; MS (ES⁺): 458,5 (M+1); 456,5 (M-1).

Scheme 11

**Prepararea 3-(3-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamidei (11b)**

O suspensie de azidă de 1-carbamoyl-1H-indol-3-carbonil (**11a**) (50 mg, 0,22 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, WO 2012/093101) în toluen (10 mL) a fost refluxată timp de 1,5 h. Soluția limpede rezultată s-a răcit până la temperatura camerei și s-a adăugat o soluție de N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (56,0 mg, 0,22 mmoli) în THF (5 mL), și trietilamină (0,061 μL, 0,44 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h și s-a concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice (24 g) s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] pentru a se obține 3-(3-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamidei (**11b**) (42 mg, 0,092 mmoli, 42% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 1,01 - 0,88 (m, 2H), 0,80 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,33 (t, *J* = 6,9 Hz); MS (ES⁺) 458,5 (M+1).

Scheme 12

**Prepararea 1-(2-(1-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (12d)****Etapă-1: Prepararea 2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-ilamino)-2-oxoetilcarbamatului de terț-butil (12b)**

Reacționarea acidului 2-(terț-butoxycarbonilamino)-2-metilpropanoic (**12a**) (650 mg, 3,2 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (425 mg, 2,67 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-ilamino)-2-oxoetilcarbamatul de terț-butil (**12b**) (752 mg, 2,18 mmoli, 82% randament) sub forma unui solid

alb; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (s, 1H), 7,51 - 7,28 (m, 2H), 7,18-7,04 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 9H), 1,30 (s, 6H); $^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,85; MS (ES⁺): 345,4 (M+1), 367,4 (M+Na).

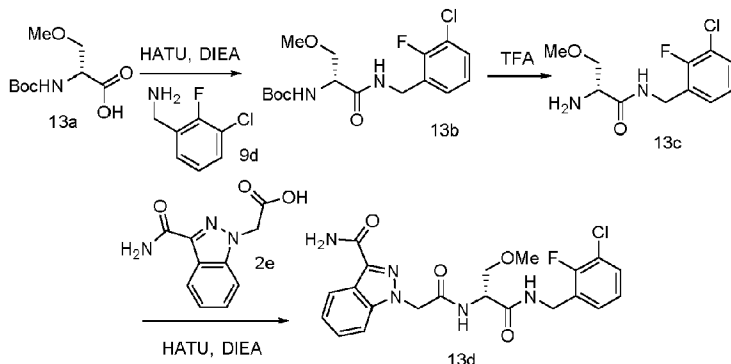
Etapa-2: Prepararea 2-amino-N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)acetamidei (12c)

Reacționarea 2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-ilamino)-2-oxoetilcarbamatului de *tert*-butil (**12b**) (700 mg, 2,030 mmoli) cu TFA (0,94 mL, 12,18 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare 2-amino-N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)acetamidei (**12c**) sare TFA (725 mg, 2,02 mmoli, 100% randament) sub forma unui semi-solid, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,50 (td, $J = 7,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 4,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H); $^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, DMSO) δ -73,40, -121,12; MS (ES⁺): 245,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-(1-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (12d)

Reacționarea 2-amino-N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)acetamidei (**12c**) (300 mg, 0,836 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (220 mg, 1,0 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 de la 0 la 40%] 1-(2-(1-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**12d**) (185 mg, 0,42 mmoli, 50% randament) sub forma unui solid alb; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 (s, 1H), 8,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,14 (m, 2H), 6,92 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,41 (s, 6H); $^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,89; MS (ES⁺) 446,5 (M+1), 468,5 (M+Na).

Scheme 13



Prepararea (R)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (13d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamatului de (R)-*tert*-butil (13b)

Reacționarea acidului (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxipropanoic (**13a**) (382 mg, 1,74 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (232 mg, 1,45 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamate de (R)-*tert*-butil (**13b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 383,4 (M+Na).

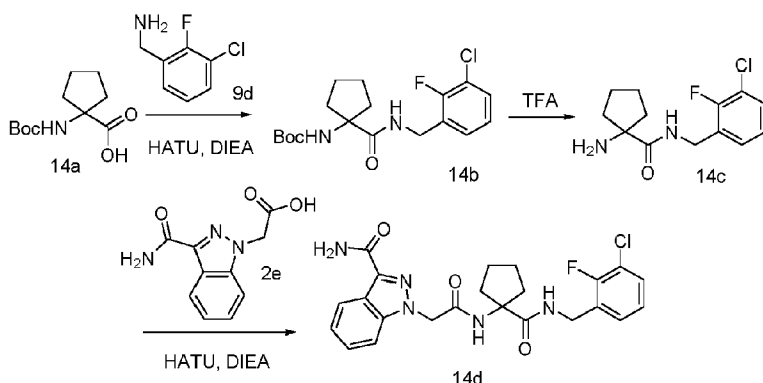
Etapa-2: Prepararea (R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-metoxipropanamidei (13c)

Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamatului de (R)-*tert*-butil (**13b**) (525 mg, 1,45 mmoli) cu TFA (2,02 mL, 26,2 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-metoxipropanamidă (**13c**) sare TFA (379 mg, 1,45 mmoli, 100% randament) care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 261,3 (M+1). Etapa-3: Prepararea (R)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**13d**)

Reacționarea (R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-metoxipropanamidei (**13c**) (379 mg, 1,45 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (382 mg, 1,75 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 de la 0 la 40%] (R)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**13d**) (32 mg, 5% randament) sub forma unui

solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,78 - 8,66 (m, 2H), 8,18 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H, D_2O inlocuibil), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,35 (m, 3H, 1H, D_2O inlocuibil), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 5,30 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,28 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,28; MS (ES+): 484,5 (M+Na); (ES-) 496,4 (M+Cl).

Scheme 14



Prepararea 1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (14d)

Etapa-1: Prepararea 1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)carbamului de terț-butil (14b)

Reacționarea acidului 1-((terț-butoxicarbonil)amino)ciclopentancarboxilic (**14a**) (650 mg, 2,85 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (379 mg, 2,37 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan, 0-50 %] 1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)carbamul de terț-butil (**14b**) (650 mg, 1,73 mmoli, 74% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 3H), 1,38 (s, 9H); MS (ES+): 371,4 (M+1), 393,4 (M+Na).

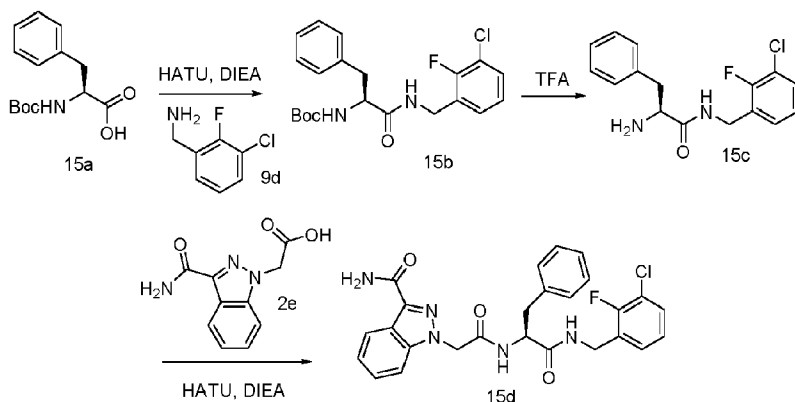
Etapa-2: Prepararea 1-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidei (14c)

Reacționarea 1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)carbamului de terț-butil (**14b**) (650 mg, 1,75 mmoli) cu TFA (1,35 mL, 17,53 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidei (**14c**) sare TFA (675 mg, 1,75 mmoli, 100% randament) sub forma unui ulei limpede care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,86 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 2H), 4,40 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,86 (d, J = 15,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -73,25 (TFA); -121,06; MS (ES+): 271,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (14d)

Reacționarea 1-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidei (**14c**) (117 mg, 0,53 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (116 mg, 0,53 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] 1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**14d**) (62 mg, 0,13 mmoli, 30% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,63 (s, 1H), 8,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,59 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,99; MS (ES+): 472,5 (M+1).

Comparative Scheme 15



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (Compus comparativ 15d)

5 Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (15b)

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoic (**15a**) (475 mg, 1,79 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (238 mg, 1,49 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamate de (S)-terț-butil (**15b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁻): 441,4 (M+Cl).

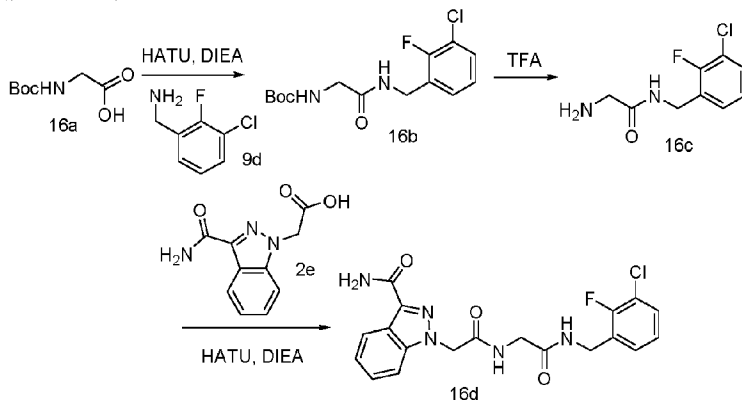
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-fenilpropanamidei (15c)

Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (**15b**) (607 mg, 1,5 mmoli) cu TFA în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-fenilpropanamidă (**15c**) sare TFA (458 mg, 1,49 mmoli, 83%) care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 307,4 (M+1), (ES⁻) 305,2 (M-1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (Compus comparativ 15d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-fenilpropanamidei (**15c**) (458 mg, 1,49 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (393 mg, 1,79 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 40%] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (Compus comparativ **15d**) (66 mg, 13% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 - 8,67 (m, 2H), 8,15 (dt, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 7,30 - 7,19 (m, 6H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 5,31 - 5,08 (m, 2H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 4,44 - 4,21 (m, 2H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,21; MS (ES⁺): 530,5 (M+Na); (ES⁻): 506,5 (M-1), 542,4 (M+Cl).

Schema 16



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (16d)

Etapa-1: Prepararea (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)carbamatului de terț-butil (16b)

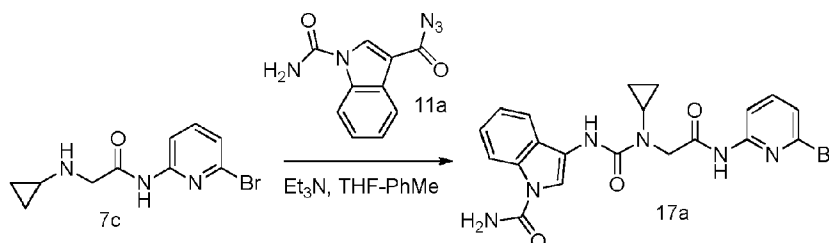
Reacționarea acidului 2-((terț-butoxicarbonil)amino)acetic (**16a**) (4 g, 22,83 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (3,31 g, 20,76 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (80g), s-a eluat cu EtOAc în hexan de la 0 la 60%] (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)carbamate de terț-butil (**16b**) (4,09 g, 12,91 mmoli, 62% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,57 (d, 2H), 1,38 (s, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,38; MS (ES+): 339,4 (M+Na)

Etapa-2: Prepararea 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (16c)

Reacționarea (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)carbamatului de terț-butil (**16b**) (4,08 g, 12,88 mmoli) cu TFA (4,96 mL, 64,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**16c**) sare TFA (9,07 mmoli, 70% randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,32, -120,87; MS (ES+) 217,2 (M+1).

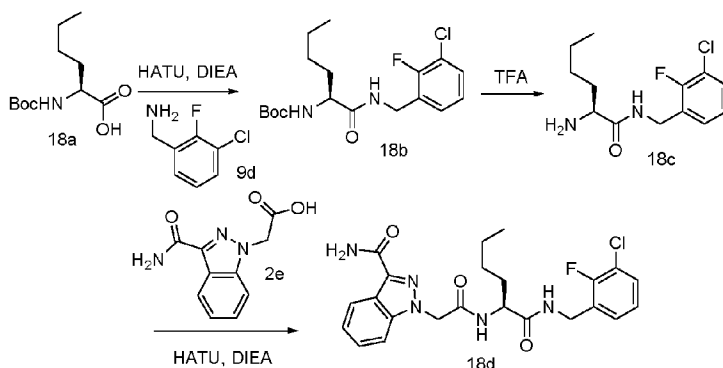
Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**16d**) Reacționarea 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**16c**) (160 mg, 0,48 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (127 mg, 0,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**16d**) (120 mg, 0,29 mmoli, 59% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,54 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 7,54 - 7,34 (m, 3H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,23; MS (ES+): 418,5 (M+1), 440,4 (M+Na); 416,3 (M-1).

Scheme 17

**Prepararea 3-(3-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamidei (17a)**

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**7c**) cu azidă de 1-carbamoil-1H-indol-3-carbonil (**11a**) (50 mg, 0,22 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 11 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash (Gel de silice, 24 g s-a eluat cu CHCl₃-CMA80 0-40%) 3-(3-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamidei (**17a**) (108 mg, 0,23 mmoli, 76% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,35 - 8,22 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 1H), 1,05 - 0,87 (m, 2H), 0,85 - 0,72 (m, 2H); MS (ES+): 471,4 (M+1), 493,4 (M+Na).

Schema 18



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxohexan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (18d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (18b)

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)hexanoic (**18a**) (0,42 g, 1,8 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (0,239 g, 1,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamate de (S)-terț-butil (**18b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

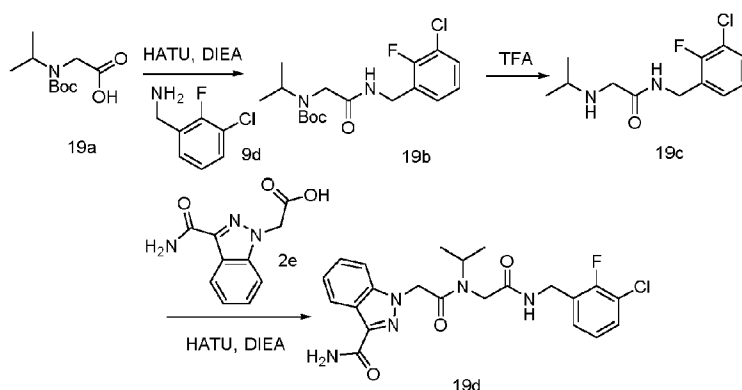
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)hexanamidei (18c)

Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (**18b**) (0,56 g, 1,5 mmoli) cu TFA (2,08 mL, 26,9 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)hexanamidă (**18c**) sare TFA (9,07 mmoli, 70% randament) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 273,4 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxohexan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (18d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)hexanamidei (**18c**) (408 mg, 1,5 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (393 mg, 1,8 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxohexan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**18d**) (56 mg, 0,12 mmoli, 8% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 - 8,62 (m, 2H, D₂O inlocuibil), 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,53 - 4,26 (m, 3H), 1,81 - 1,56 (m, 2H), 1,31 (s, 4H), 0,96 - 0,86 (m, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,09; MS (ES⁺): 496,5 (M+Na), 472,5 (M-1).

Scheme 19



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (19d)

Etapa-1: Prepararea (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)carbamatului de terț-butil (19b)

Reacționarea acidului 2-((terț-butoxicarbonil)amino)isopropanoic (**19a**) (300 mg, 1,38 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (200 mg, 1,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 60%] (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)carbamate de terț-butil (**19b**) (395 mg, 1,1 mmoli, 88% randament) sub forma

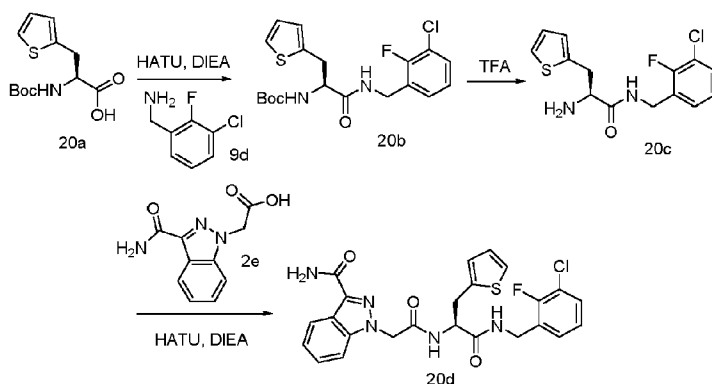
unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (s, 1H), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,28 - 3,95 (m, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,12 - 0,95 (m, 6H); MS (ES+) 381,4 (M+Na). Etapa-2: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**)

Reacționarea 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(izopropil)carbamului de terț-butil (**19b**) (340 mg, 0,95 mmoli) cu TFA (0,37 mL, 4,74 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) sare TFA (348 mg, 0,93 mmoli, 99% randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,04 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,78 - 3,77 (m, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,83 (TFA varf), -120,79; MS (ES+) 259,4 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (19d**)**

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (160 mg, 0,43 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (113 mg, 0,52 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**19d**) (115 mg, 0,25 mmoli, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83, 8,36 (2t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,29 - 6,99 (m, 2H), 5,59, 5,45 (2s, 2H), 4,61 - 4,39 (m, 2H), 4,36 - 4,10 (m, 2H), 3,91 - 3,75 (m, 1H), 1,23, 0,99 (2dd, $J = 72,0, 6,4$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -120,94, -121,48; MS (ES+): 460,5 (M+1); (ES-): 458,5 (M-1); (pe baza RMN compusul este un amestec de rotameri cu raportul 2:3)

Comparative Scheme 20



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (Compus comparativ 20d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamului de (S)-terț-butil (20b**)**

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-(tiofen-2-il)propanoic (**20a**) (428 mg, 1,58 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (252 mg, 1,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbam de (S)-terț-butil (**20b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES-): 448,4 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-(tiofen-2-il)propanamidei (20c**)**

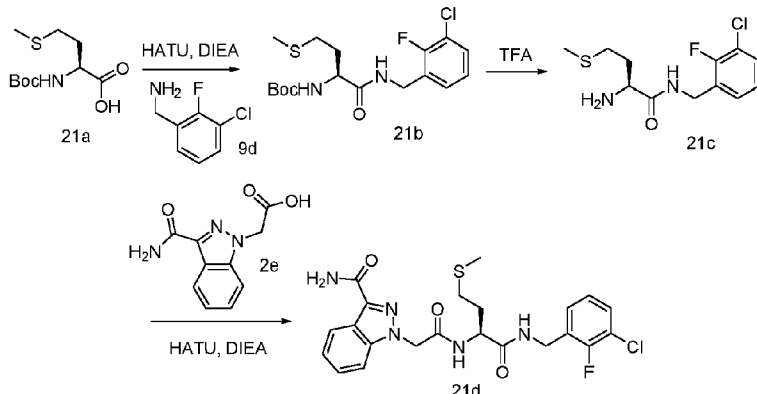
Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamului de (S)-terț-butil (**20b**) (652 mg, 1,58 mmoli) cu TFA (2,19 mL, 28,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-(tiofen-2-il)propanamidă (**20c**) sare TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 313,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (Compus comparativ 20d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-fenilpropanamidei (**15c**) (494 mg, 1,58 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (415 mg, 1,9 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**19d**).

il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (Compus comparativ **20d**) (86 mg, 11% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,91 - 8,70 (m, 2H), 8,17 (dt, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 5H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 5,37 - 5,09 (m, 2H), 4,66 - 4,50 (m, 1H), 4,46 - 4,22 (m, 2H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 3,17 - 2,99 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,19; MS (ES+): 514,53 (M+1), 536,5 (M+Na), 512,5 (M-1).

Scheme 21



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (21d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (21b)

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoic (**21a**) (391 mg, 1,57 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (250 mg, 1,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamate de (S)-terț-butil (**21b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES-): 391,4 (M-1).

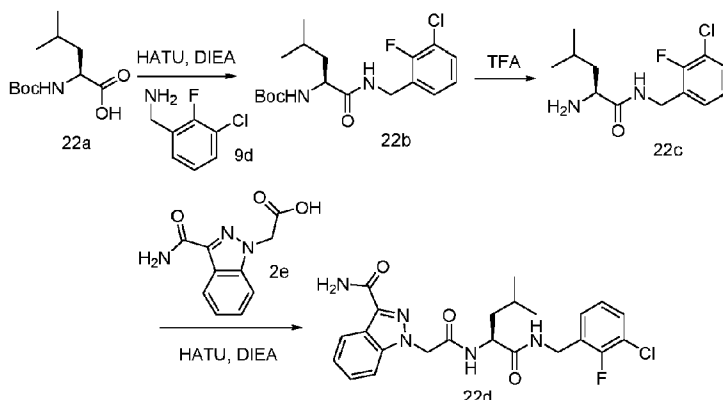
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-(metiltio)butanamidei (21c)

Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (**21b**) din etapa de mai sus cu TFA (3 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-(metiltio)butanamidă (**21c**) sare TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 291,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (21d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-(metiltio)butanamidei (**21c**) (0,254 g, 0,931 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-(carbamoyl)-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (136 mg, 0,62 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**21d**) (33 mg, 0,067 mmoli, 11% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,75 - 8,60 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 - 7,35 (m, 3H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (q, $J = 8,8, 7,8$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 - 4,27 (m, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 2,02 (s, 2H), 2,01 - 1,67 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,12 (d, $J = 7,1$ Hz); MS (ES+): 492,5 (M+1); MS (ES-): 490,5 (M-1); 526,5 (M+Cl).

Scheme 22



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (22d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (22b)

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoic (**22a**) (362 mg, 1,57 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (250 mg, 1,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamate de (S)-terț-butil (**22b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 395,4 (M+Na).

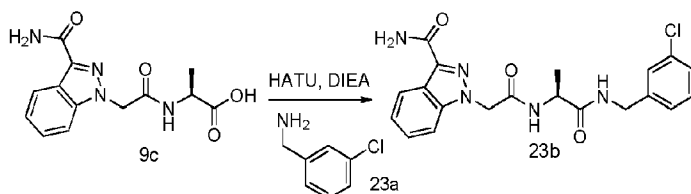
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-metilpentanamidei (22c)

Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (**22b**) din etapa de mai sus cu TFA (3 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-metilpentanamidă (**22c**) sare TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 273,4 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (22d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-metilpentanamidei (**22c**) (0,25 g, 0,93 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (136 mg, 0,62 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃; 0 la 40%] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**22d**) (65 mg, 0,14 mmoli, 22% randament) sub forma unui solid alb difuz; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 3H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,42 - 4,24 (m, 3H), 1,70 - 1,54 (m, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,23; MS (ES⁺) 474,5 (M+1), 496,5 (M+Na); MS (ES⁻) 508,5

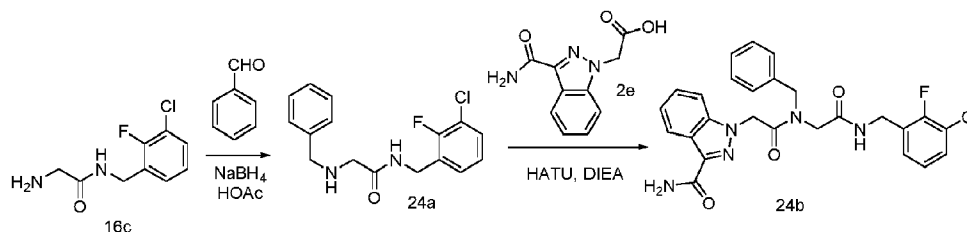
Scheme 23



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-clorobenzil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (23b)

Reacționarea acidului (S)-2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetamido)propanoic (**9c**) (200 mg, 0,69 mmoli) sare TFA cu (3-clorofenil)metanamină (**23a**) (98 mg, 0,69 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-1-(2-((1-((3-clorobenzil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**23b**) (126 mg, 0,3 mmoli, 44% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,15 (m, 7H), 5,41 - 5,16 (m, 2H), 4,43 - 4,23 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ES⁺): 414,5 (M+1); ES(-): 412,4 (M-1).

Scheme 24



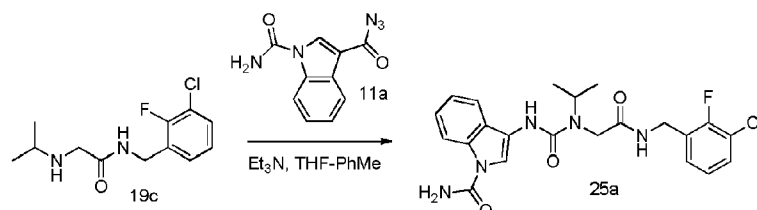
Prepararea 1-(2-(benzil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (24b)

Etapa-1: Prepararea 2-(benzilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (24a)

- 5 La o soluție de 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**16c**) (320 mg, 1,48 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat benzaldehidă (143 mg, 1,343 mmoli) și acid acetic (0,12 mL, 2,01 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 50 min, NaBH₄ (102 mg, 2,69 mmoli) s-a adăugat și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Reacția s-a stins cu NaHCO₃ apos (2N, 20 mL), s-a agitat timp de 30min și s-a diluat cu EtOAc (100 mL). Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se obține 2-(benzilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**24a**) (240 mg, 0,78 mmoli, 58% randament), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (ES+): 307,3 (M+1)
- 10 Etapa-2: Prepararea 1-(2-(benzil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**24b**)

- 15 Reacționarea 2-(benzilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**24a**) (240 mg, 0,78 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (171 mg, 0,78 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃; 0 la 40%] 1-(2-(benzil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**24b**) (38 mg, 0,075 mmoli, 10% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 și 8,52 (2t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,11 (m, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,36 (m, 5H), 7,34 - 7,10 (m, 6H), 5,58 (s, 2H), 4,83 și 4,46 (2s, 2H), 4,43 și 4,34 (2d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,21 și 3,95 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,06, - 121,35; MS (ES+): 508,5 (M+1); (ES-) 506,5 (M-1); (pe baza RMN compusul este un amestec de rotameri raport de 2:1)

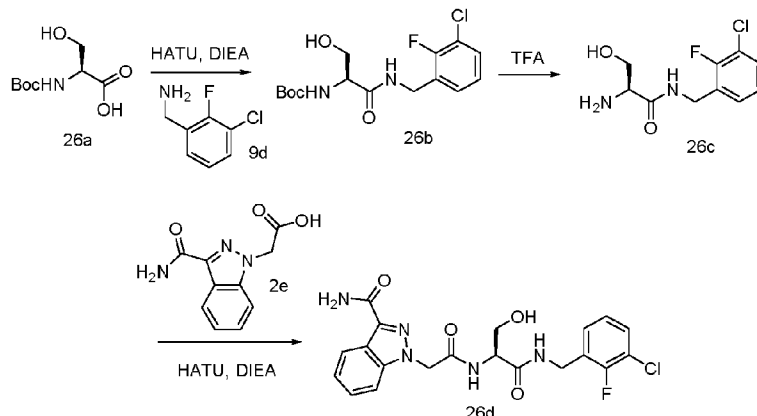
Scheme 25



- 25 **Prepararea 3-(3-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-3-izopropilureido)-1H-indol-1-carboxamidei (25a)**

- 30 Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (90 mg, 0,35 mmoli) cu azidă 1-carbamoyl-1H-indol-3-carbonil (**11a**) (80 mg, 0,35 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 11 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash (Gel de silice, 24 g s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ de la 0-30%) 3-(3-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-3-izopropilureido)-1H-indol-1-carboxamidei (**25a**) (9 mg, 6% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 8,82 - 8,70 (m, 1H, D₂O inlocuibil), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,32 (m, 4H, 2H, D₂O inlocuibil), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 4,56 - 4,33 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,07; MS (ES+): 460,5 (M+1), 482,49 (M+Na); MS (ES-): 458,44 (M-1).
- 35

Scheme 26



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (26d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (26b)

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoic (**26a**) (389 mg, 1,9 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (252 mg, 1,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamatul de (S)-terț-butil (**26b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 369,4 (M+Na), MS (ES⁻): 381,3 (M+Cl).

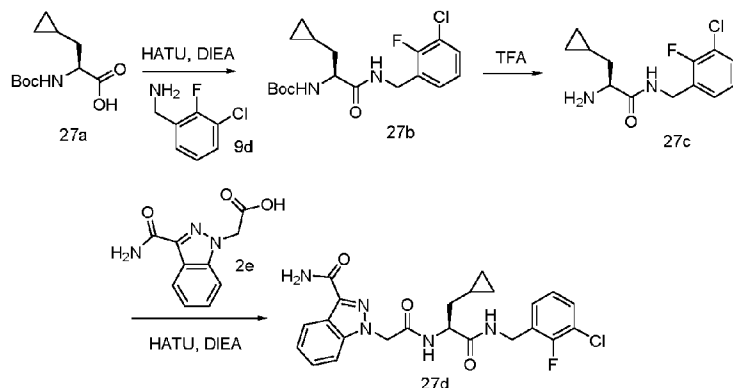
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-hidroxiopropanamidei (26c)

Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (**26b**) (548 mg, 1,58 mmoli) din etapa de mai sus cu TFA (2,19 mL, 28,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-hidroxiopropanamidă (**26c**) sare TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 247,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (26d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-hidroxiopropanamidei (**26c**) (390 g, 1,58 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (416 mg, 1,9 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃; 0 la 100%] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**26d**) (16 mg, 2% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 - 8,57 (m, 2H, D₂O inlocuibil), 8,18 (dt, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 7,64 (dt, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 3H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 5,40 - 5,22 (m, 2H), 5,13 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H, D₂O inlocuibil), 4,42 - 4,29 (m, 3H), 3,70 - 3,59 (m, 2H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆D₂O) δ 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,40 - 5,14 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,28 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,76 - 3,54 (m, 2H); MS (ES⁺): 448,5 (M+1), 470,5 (M+Na); MS (ES⁻): 446,4 (M-1), 482,4 (M+Cl).

Scheme 27



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (27d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (27b)

5 Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoic (**27a**) (575 mg, 2,51 mmoli, preparat în conformitate cu metoda raportată de Hendricks, Robert Than și colab.; în Publ. cererii de brevet S.U.A., 20110230462) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)carbamatul de (S)-terț-butil (**27b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 393,3 (M+Na); MS (ES-): 405,4 (M+Cl).

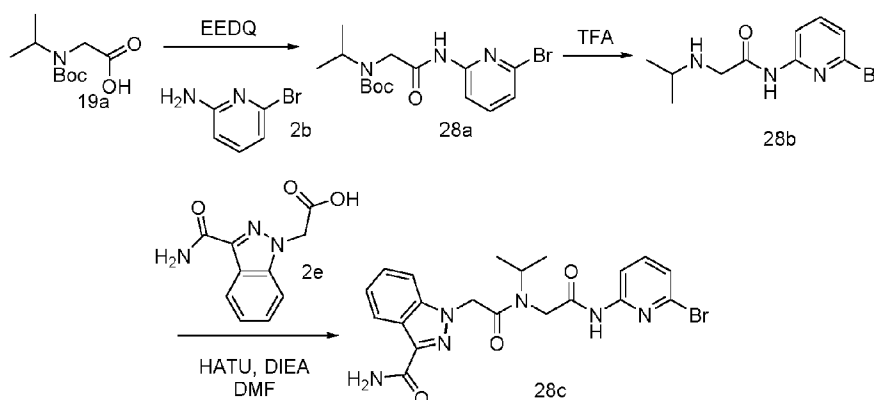
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-ciclopropilpropanamidei (27c)

15 Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)carbamatul de (S)-terț-butil (**27b**) (930 mg, 2,51 mmoli) din etapa de mai sus cu TFA (3,48 mL, 45,1 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-ciclopropilpropanamidă (**27c**) sare TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 271,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (27d)

20 Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-ciclopropilpropanamidei (**27c**) (679 g, 2,51 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (660 mg, 3,01 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**27d**) (93 mg, 8% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 - 8,56 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 3H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,45 - 4,25 (m, 3H), 1,73 - 1,36 (m, 2H), 0,79 - 0,63 (m, 1H), 0,46 - 0,25 (m, 2H), 0,15 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ 120,97; MS (ES+): 472,5 (M+1), 494,5 (M+Na); (ES-): 470,4 (M-1), 506,5 (M+Cl).

Scheme 28



30 **Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (28c)**

Etapa-1: Prepararea (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)carbamatului de terț-butil (28a)

35 Reacționarea acidului 2-((terț-butoxicarbonil)(izopropil)amino)acetic (**19a**) (0,65 g, 2,99 mmoli) cu 6-bromopiridin-2-amină (**2b**) (0,78 g, 4,49 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ de la 0-20%] (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)carbamatul de terț-butil (**28a**) care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

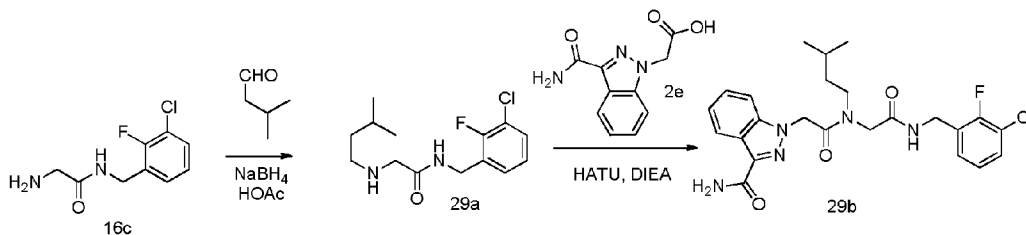
Etapa-2: Prepararea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidei (28b)

40 Reacționarea (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)carbamatului de terț-butil (**28a**) din etapa 1 de mai sus TFA (1,15 mL, 14,96 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidei (**28b**) (340 mg, 1,25 mmoli, 42%) care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 272,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (28c)

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidei (**28b**) (100 mg, 0,26 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (62 mg, 0,29 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**28c**) (70 mg, 0,15 mmoli, 57% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 și 10,77 (2s, 1H), 8,24 - 7,95 (m, 2H), 7,87 - 7,54 (m, 3H), 7,51 - 7,14 (m, 4H), 5,62 și 5,46 (2s, 2H), 4,606 - 4,332 (m, 1H), 4,43 și 4,03 (2s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES+): 473,4 (M+1); (pe baza RMN compusul este un amestec de rotameri cu 1, raport de 1.2:1)

Scheme 29

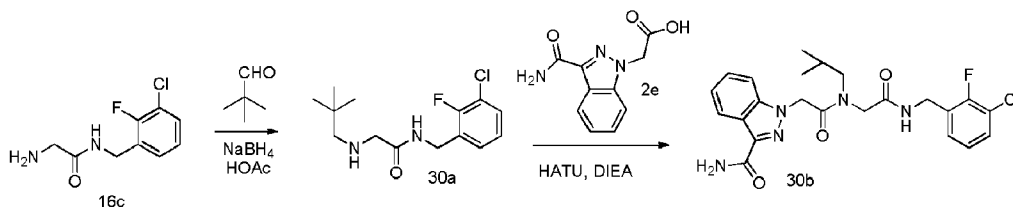
**Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (29b)**

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopentilamino)acetamidei (29a)
Reacționarea 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**16c**) (337 mg, 1,56 mmoli) cu izovaleraldehidă (147 mg, 1,711 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 24 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopentilamino)acetamidei (**29a**) (120 mg, 0,42 mmoli, 27% randament) sub forma unui ulei limpede; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 1H), 1,36 - 1,16 (m, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 121,38; MS (ES+): 287,4 (M+1); (ES-): 285,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopentilamino)acetamidei (29a)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopentilamino)acetamidei (**29a**) (100 mg, 0,35 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (84 mg, 0,384 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopentilamino)acetamidei (**29a**) (100 mg, 0,21 mmoli, 59% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 și 8,49 (2t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,09 (m, 2H), 5,56 și 5,47 (2s, 2H), 4,46 și 4,34 (2d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,23 și 3,94 (2s, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 1H), 1,66 - 1,37 (m, 2H), 1,37 - 1,15 (m, 1H), 0,93 și 0,80 (2d, *J* = 6,4 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -120,92, -121,31; MS (ES+): 473,4 (M+1); (pe baza RMN compusul este un amestec de rotameri cu raport de 3:2).

Scheme 30

**Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(neopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (30b)****Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(neopentilamino)acetamidei (30a)**

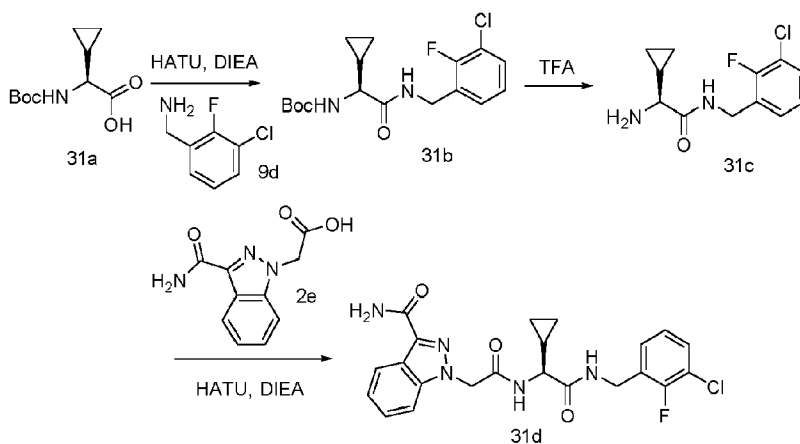
Reacționarea 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**16c**) (300 mg, 1,39 mmoli) cu trimetilacetaldehidă (131 mg, 1,523 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 24 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(neopentilamino)acetamidei (**30a**) (200 mg, 0,7 mmoli, 50% randament) sub forma unui ulei limpede; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60

(t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,90 - 2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 1,16 (d, $J = 2,9$ Hz, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,08; MS (ES+): 287,4 (M+1); (ES-) 285,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(neopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (30b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(neopentilamino)acetamidei (**30a**) (130 mg, 0,45 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (109 mg, 0,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(neopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**30b**) (100 mg, 0,21 mmoli, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,81 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 5,61 - 5,37 (m, 2H), 4,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,14 - 0,71 (m, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -120,96; MS (ES+): 488,5 (M+1); (ES-): 486,5 (M-1).

Scheme 31



Prepararea (S)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (31d)

Etapa-1: Prepararea (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamatului de (S)-terț-butil (31b)

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropilacetic (**31a**) (232 mg, 1,08 mmoli, preparat în conformitate cu metoda raportată de Hendricks, Robert Than și colab.; in Publ. cererii de brevet S.U.A., 2011/0230462) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (172 mg, 1,08 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamatul de (S)-terț-butil (**31b**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES-): 391,3 (M+Cl).

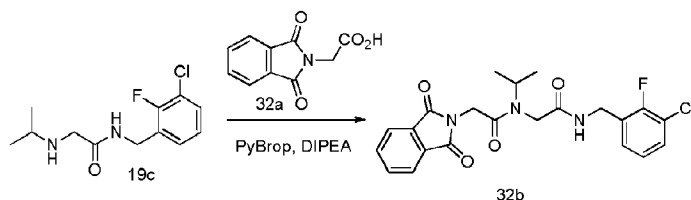
Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-ciclopropilacetamidei (31c)

Reacționarea (2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamatului de (S)-terț-butil (**31b**) (378 mg, 1,06 mmoli) din etapa de mai sus-1 cu TFA (1,5 mL, 19,07 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-ciclopropilacetamidei (**31c**) sare TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 257,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (31d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-ciclopropilacetamidei (**31c**) (272 mg, 1,06 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (279 mg, 1,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 ; 0 la 30%] (S)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**31d**) (21 mg, 0,046 mmoli, 4% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, D_2O inlocuibil), 8,62 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, D_2O inlocuibil), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,81 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,36 (m, 3H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,49 - 4,24 (m, 2H), 3,77 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 1,17 - 1,00 (m, 1H), 0,59 - 0,41 (m, 3H), 0,37 - 0,22 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,16; MS (ES+): 480,5 (M+Na); (ES-): 456,4 (M-1), 492,4 (M+Cl).

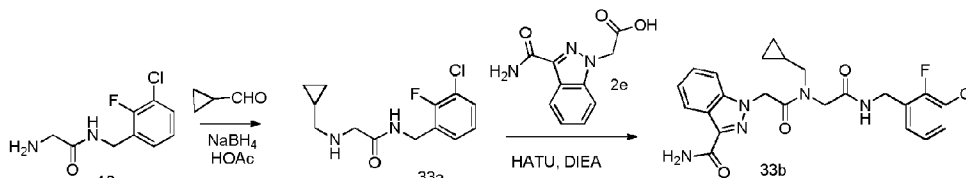
Scheme 32



Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)-N-izopropilacetamidei (32b)

La o soluție de N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (195 mg, 0,75 mmoli), N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (0,66 mL, 3,77 mmoli), acid 2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)acetic (**32a**) (186 mg, 0,9 mmoli), in DMF (6 mL) s-a adăugat bromo-tris-pirolidino fosfoniuhexafluorofosfat(PyBrop, 422 mg, 0,9 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu saramură (100 mL) și s-a extras cu EtOAc (3 x 100 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat pentru uscare. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH in CHCl₃ 0-100%] pentru a se obține N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)-N-izopropilacetamidei (**32b**) (103 mg, 0,23 mmoli, 31% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 & 8,34 (2t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 4H), 7,55 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,06 (m, 1H), 4,64 - 4,17 (m, 5H), 4,13 & 3,81 (2s, 2H), 1,20 & 0,96 (2d, *J* = 6,6 Hz, 6H).; ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,07, -121,49 (pe baza RMN compusul este un amestec de doi rotameri cu raport de 1:1); MS (ES⁺): 446,5 (M+1), 468,4 (M+Na); (ES⁻) 444,5 (M-1); Teste calculate pentru C₂₂H₂₁ClFN₃O₄: C, 59,26; H, 4,75; N, 9,42; S-a obținut: C, 58,86; H, 4,84; N, 9,36.

Scheme 33



Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (33b)

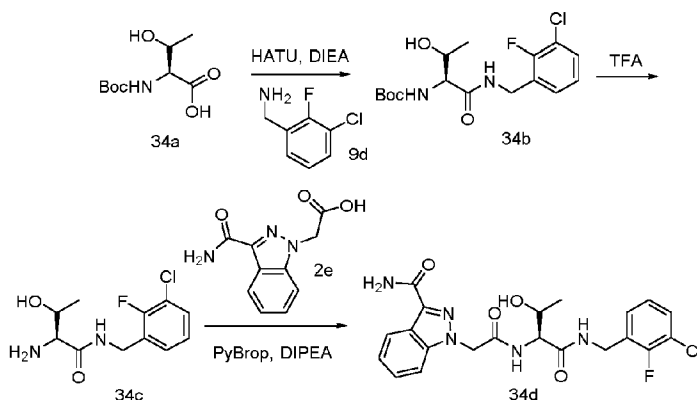
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((ciclopropilmetil)amino)acetamidei (33a)

Reacționarea 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**16c**) (250 mg, 1,15 mmoli) cu ciclopropancarbaldehidă (89 mg, 1,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 24 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((ciclopropilmetil)amino)acetamidei (**33a**) (190mg, 38% randament); MS (ES⁺): 271,3 (M+1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (33b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((ciclopropilmetil)amino)acetamidei (**33a**) (190 mg, 0,7 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (169 mg, 0,77 mmoli) in conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (**33b**) (41 mg, 0,087 mmoli, 12% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,96 - 8,39 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,03 (m, 7H), 5,54 (2s, 2H), 4,57 - 3,98 (m, 4H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,22 - 2,99 (m, 1H), 1,22 - 0,69 (m, 1H), 0,62 - 0,04 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -120,74, 121,14; MS (ES⁺): 472,5 (M+1), 494,5 (M+Na); 470,6 (M-1).

Scheme 34



Prepararea 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (34d)

Etapa-1: Prepararea ((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamatului de terț-butil (34b)

Reacționarea acidului (2S,3R)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2- (34a) (481 mg, 2,19 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (9d) (350 mg, 2,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare ((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbam de terț-butil (34b) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

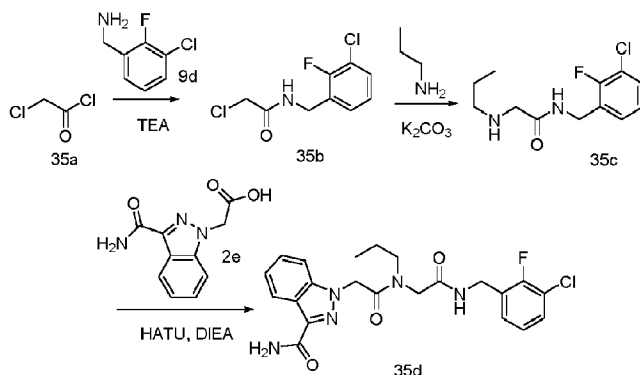
Etapa-2: Prepararea (2S,3R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamatului de terț-butil (34b)

Reacționarea ((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamatului de terț-butil (34b) (791 mg, 2,19 mmoli) din etapa de mai sus-1 cu TFA (3,04 mL, 39,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (2S,3R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamidă (34c) sare TFA care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa-3: Prepararea 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (34d)

Reacționarea (2S,3R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamidă (34c) (680 mg, 2,61 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (2e) (572 mg, 2,61 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 32 a obținut după finalizare 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (34d) (28 mg, 0,061 mmoli, 2% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, D $_2$ O inlocuibil), 8,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, D $_2$ O inlocuibil), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H, D $_2$ O inlocuibil), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,07 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, D $_2$ O inlocuibil), 4,37 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,20 (dd, $J = 8,3$, 3,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,36; MS (ES $^+$): 484,5 (M+Na); (ES $^-$) 460,5 (M-1), 496,4 (M+Cl).

Scheme 35



Prepararea 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(propil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (35d)

Etapa-1: Prepararea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (35b)

La o soluție de clorură de 2-cloroacetil (35a) (1,04 g, 9,21 mmoli) și trietilamină (1,93 mL, 13,81 mmoli) în THF (10 mL) la 0 °C s-a adăugat (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină (9d)

(1,47 g, 9,21 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte, s-a stins cu apă (20 mL) și s-a extras cu DCM (3 x 20 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat in vid pentru uscare. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie [silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 40%] pentru a se obține 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (1,2 g, 5,08 mmoli, 55% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,08; MS (ES+) 236,2 (M+1); 234,1 (M-2).

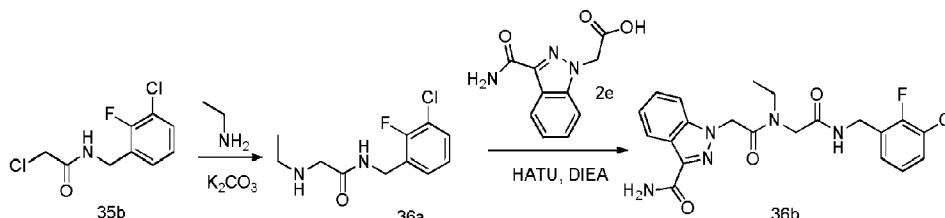
Etapa-2: Prepararea *N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(propilamino)acetamidei (35c**)**

La o soluție de 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (600 mg, 2,54 mmoli) în CH₃CN (10 mL) s-a adăugat propan-1-amină (300 mg, 5,08 mmoli), K₂CO₃ (878 mg, 6,35 mmoli) și s-a încălzit la 60 °C timp de 5h. Solidul anorganic s-a îndepărtat prin filtrare și filtratul s-a concentrat in vid pentru uscare. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] pentru a se obține *N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(propilamino)acetamidei (**35c**) (468 mg, 1,81 mmoli, 71% randament) sub forma unui ulei galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,68; MS (ES+) 259,4 (M+1); 257,3 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(propil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (35d**)**

Reacționarea *N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(propilamino)acetamidei (**35c**) (130 mg, 0,50 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (121 mg, 0,55 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(propil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**35d**) (155 mg, 0,34 mmoli, 67% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,84 și 8,48 (2t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,03 (m, 7H), 5,56 și 5,47 (2s, 2H), 4,46 și 4,33 (2d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,24 și 3,95 (2s, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 0,93 și 0,77 (2t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,25, 121,63; MS (ES+) 482,5 (M+Na); 458,4 (M-1).

Scheme 36



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (36b**)**

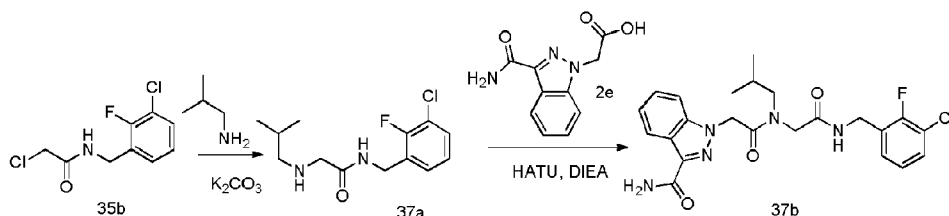
Etapa-1: Prepararea *N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(etilamino)acetamidei (36a**)**

Reacționarea 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (600 mg, 2,54 mmoli) cu etanamină hidroclorură (415 mg, 5,08 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare *N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(etilamino)acetamidei (**36a**) (494 mg, 2,02 mmoli, 79% randament) sub forma unui ulei galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,50 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,72; MS (ES+) 245,3 (M+1); 243,2 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (36b**)**

Reacționarea *N*-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(etilamino)acetamidei (**36a**) (174 mg, 0,71 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (171 mg, 0,78 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**36b**) (69 mg, 0,156 mmoli, 22% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,85 și 8,49 (2t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,09 (m, 7H), 5,57 și 5,45 (2s, 2H), 4,46 și 4,34 (2d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,24 și 3,95 (2s, 2H), 3,56 - 3,24 (m, 2H), 1,23 și 0,97 (2t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,28, 121,65; MS (ES+) 468,5 (M+Na); 444,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri cu raport de 1:1]

Scheme 37



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (37b)

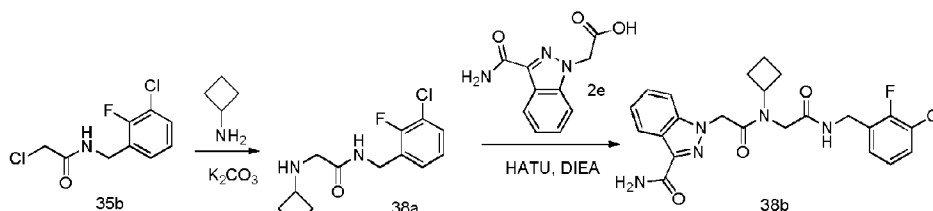
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izobutilamino)acetamidei (37a)

5 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (200 mg, 0,85 mmoli) cu izobutilamină (124 mg, 1,7 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izobutilamino)acetamidei (**37a**) (50 mg, 0,18 mmoli, 22% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 273,4 (M+1); (ES-) 271,3 (M-1)

10 **Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (37b)**

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izobutilamino)acetamidei (**37a**) (54 mg, 0,2 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (48 mg, 0,22 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ de la 0 la 40%] pentru a se obține 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**37b**) (48 mg, 0,1 mmoli, 51% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 și 8,48 (2t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,00 (m, 7H), 5,54 și 5,50 (2s, 2H), 4,53 - 3,86 (m, 4H), 3,34 - 2,97 (m, 2H), 2,10 - 1,65 (m, 1H), 0,99 și 0,79 (2d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, 121,64; MS (ES+): 474,5 (M+1); (ES-): 472,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri cu raport de 3:2]

Scheme 38



25 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (38b)**

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclobutilamino)acetamidei (38a)

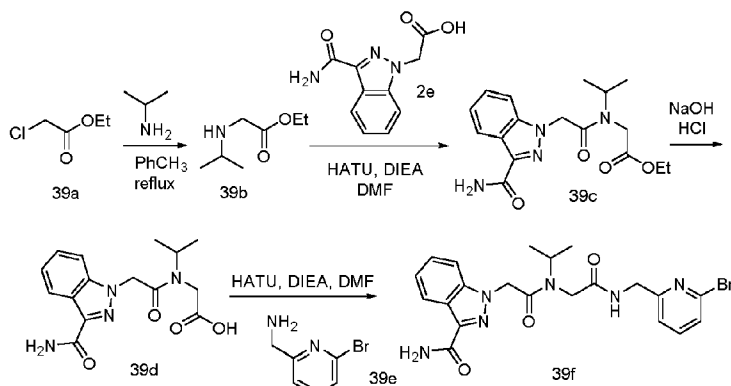
25 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (530 mg, 2,25 mmoli) cu ciclobutanamină (319 mg, 4,49 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclobutilamino)acetamidei (**38a**) (523 mg, 1,93 mmoli, 86% randament) sub forma unui ulei galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,37 (s, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,75 - 1,44 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,68; MS (ES+): 271,4 (M+1); (ES-): 269,3 (M-1);

35 **Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (38b)**

40 Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclobutilamino)acetamidei (**38a**) (210 mg, 0,78 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (187 mg, 0,85 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**38b**) (298 mg, 0,63 mmoli, 81% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 și 8,43 (2t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 - 7,02 (m, 7H), 5,56 și 5,42 (s, 2H), 4,75 - 4,50 (m, 1H), 4,49 - 4,02 (m, 4H), 2,30 - 2,09 (m, 2H), 2,03 - 1,86 (m, 2H), 1,74 - 1,46 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,23, 121,61; MS (ES+):

494,5 (M+Na); ES(-): 470,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri cu raportul 2:3].

Scheme 39



Prepararea 1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (39f)

Etapa-1: Prepararea etil 2-(izopropilamino)acetatului (39b)

O soluție agitată de propan-2-amină (22,94 mL, 269 mmoli) și 2-cloroacetat de etil (39a) (19,21 mL, 180 mmoli) în toluen (200 mL) s-a încălzit la reflux timp de 2 h, s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu saramură (300 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 300 mL). Straturile organice combinate s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat pentru uscare. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 80 g s-a eluat cu EtOAc în hexani de la 0-30%] pentru a se obține 2-(izopropilamino)acetat de etil (39b) (18,78 g, 129 mmoli, 72% randament) sub forma unui semi-solid galben; MS (ES+): 146,2 (M+1); (ES-) 180,1 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetatului de etil (39c)

Reacționarea 2-(izopropilamino)acetatului de etil (39b) (4,42 g, 30,4 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (2e) (4,00 g, 18,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetat de etil (39c) sub forma unui ulei galben închis care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

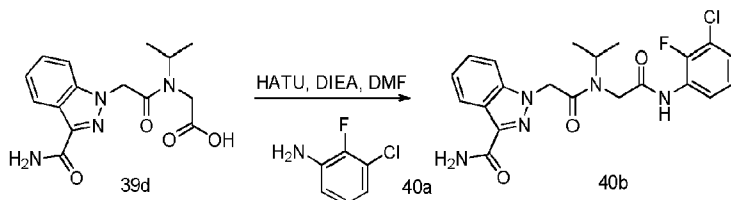
Etapa-3: Prepararea acidului 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetic (39d)

La o soluție de 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetat de etil (39c) (3,00 g, 8,66 mmoli) în acetonitril (30 mL) la temperatura camerei s-a adăugat hidroxid de sodiu (0,762 g, 19,05 mmoli) în 30 mL de H₂O și s-a agitat peste noapte. Acetonitrilul s-a îndepărtat prin evaporare în vid și stratul apos s-a bazificat cu 1 N NaOH, s-a spălat cu eter. Stratul apos bazic s-a acidat cu 1 N HCl rece gheață și solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a uscat in vid pentru a se obține acid 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetic (39d) (1,53 g, 4,81 mmoli, 55,5% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 341,4 (M+Na); (ES-) 317,4 (M-1).

Etapa-4: Prepararea 1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (39f)

Reacționarea acidului 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetic (39d) (0,15 g, 0,47 mmoli) cu (6-bromopiridin-2-il)metanamină (39e) (0,115 g, 0,613 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0-100%] 1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (39f) (65 mg, 0,13 mmoli, 28% randament) sub forma unui solid alb stins, care a fost un amestec de rotameri din teste RMN; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 & 8,46 (2t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 1H), 7,78 - 7,18 (m, 8H), 5,59 & 5,46 (2s, 2H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,7 Hz) & 4,31 (d, *J* = 6,1 Hz) (2d, 2H), 4,25 & 3,85 (2s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Hz) & 1,02 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz) (d & dd, 6H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,33 (m, 4H), 7,31 - 7,16 (m, 1H), 5,57 (s) & 5,42 (s) (2s, 2H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 4,43 (s) & 4,29 (2s, 2H), 4,19 (s, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz) & 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); MS (ES+): 487,5, 489,5 (M+2), 509,5, 511,5 (M+Na); (ES-): 485,4, 487,5 (M-1), 521,4, 523,4 (M+Cl).

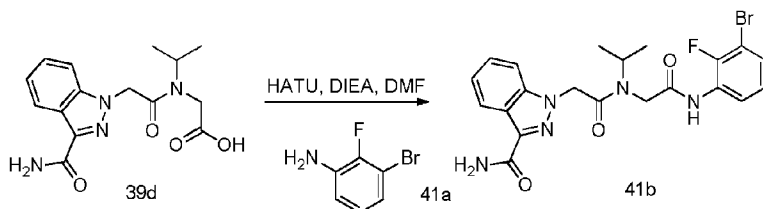
Scheme 40



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (40b)

Reacționarea acidului 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-isopropylacetamido)acetic (39d) (0,15 g, 0,47 mmoli) cu 3-cloro-2-fluoroanilină (40a) (0,089 g, 0,613 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0-30%) 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (40b) (51 mg, 0,11 mmoli, 24% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 & 9,86 (2s, 1H), 8,29 - 8,10 (m, 1H), 8,02 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,06 (m, 5H), 5,63 & 5,48 (s, 2H), 4,79 - 3,92 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz) & 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,60; (pe baza RMN compusul este un amestec de rotameri cu □ raport de 2:3); MS (ES⁺): 446,5 (M+1); MS (ES⁻): 444,4 (M-1), 480,4 (M+Cl).

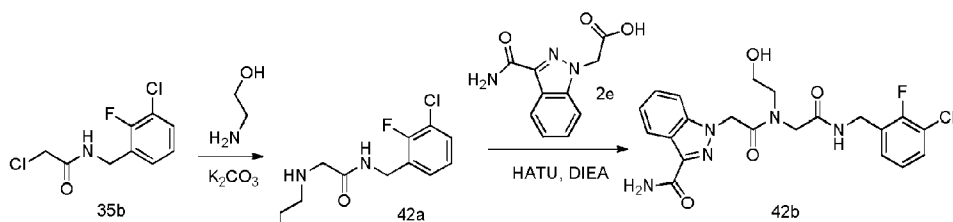
Scheme 41



Prepararea 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (41b)

Reacționarea acidului 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-isopropylacetamido)acetic (39d) (0,15 g, 0,47 mmoli) cu 3-bromo-2-fluoroanilină (41a) (90 mg, 0,47 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ de la 0-100%) 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (41b) (48 mg, 0,1 mmoli, 21% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 & 9,85 (2s, 1H), 8,28 - 7,02 (m, 9H), 5,63 & 5,49 (2s, 2H), 4,83 - 3,91 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,5 Hz) 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -118,22 (d, *J* = 3,7 Hz); (pe baza RMN compusul este un amestec de rotameri cu □ raport de 2:3); MS (ES⁺): 490,4, 492,5 (M+2); MS (ES⁻): 488,3, 490,3 (M-2).

Scheme 42



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxietyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (42b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxietyl)amino)acetamidei (42a)

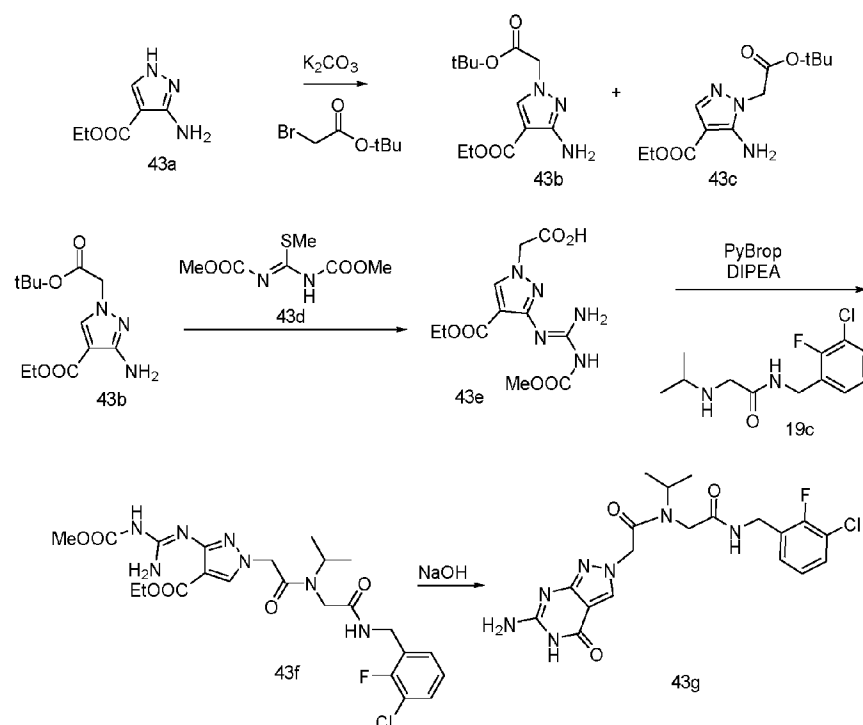
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (35b) (500 mg, 2,12 mmoli) cu 2-aminoetanol (259 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxietyl)amino)acetamidă (42a) (402 mg, 1,54 mmoli, 73% randament) sub forma unui ulei limpede; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,16

(s, 3H), 2,55 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,53 (TFA varf), -121,72; MS (ES⁺): 261,3 (M+1), 283,3 (M+Na); (ES⁻): 259,3 (M-1).

Etapă-2: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxietyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (42b)

5 Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxietyl)amino)acetamidei (**42a**) (210 mg, 0,81 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (194 mg, 0,89 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxietyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**42b**) (128 mg, 0,28 mmoli, 34% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 și 8,57(2t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,00 (m, 7H), 5,66 și 5,43 (2s, 2H), 5,24 și 4,76 2 (2t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,33, 121,63; MS (ES⁻): 460,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport 2:5].

Scheme 43



15 **Prepararea 2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (43g)**

Etapă-1: Prepararea 3-amino-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilatului etilic (43c)

20 La o soluție de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilat de etil (**43a**) (5 g, 31,6 mmoli) și 2-bromoacetat de terț-butil (5,60 mL, 37,9 mmoli) în DMF (20 mL) s-a adăugat carbonat de Potasiu (6,55 g, 47,4 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (200 mL), s-a spălat cu apă (2 x 100 mL), saramură (100 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash pe gel de silice, s-a eluat cu hexani/EtOAc (1:0 la 2:1) pentru a se obține 3-amino-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilat etilic (**43b**) sub forma (1,16 g, 14%) sub forma unui solid galben; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 270,4 (M + 1) și 292,4 (M + Na); și 5-amino-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilat etilic (**43c**) (1,56 g, 18%) sub forma unui cauciuc maroniu. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,45 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁻): 268,3 (M-1) și 304,3 (M+Cl).

30 **Etapă-2: Prepararea acidului (E)-2-(3-(amino(metoxicarbonilamino)metilencarbonil)-1H-pirazol-1-il)acetic (43e)**

35 Un amestec de 3-amino-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilat etilic (**43b**) (571 mg, 2,12 mmoli) și ester metilic al acidului (Z)-(metoxicarbonilamino)(metiltio)metilencarbamic (**43d**) (646 mg) în acid acetic (5 mL) s-a încălzit cu agitare la 100 °C peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și s-a

triturat cu CHCl_3 urmată de filtrare, spălare cu CHCl_3 , și uscare în vid pentru a se obține acid (E)-2-(3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)acetic (**43e**) (290 mg, 44%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,81 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 314 (M+1),

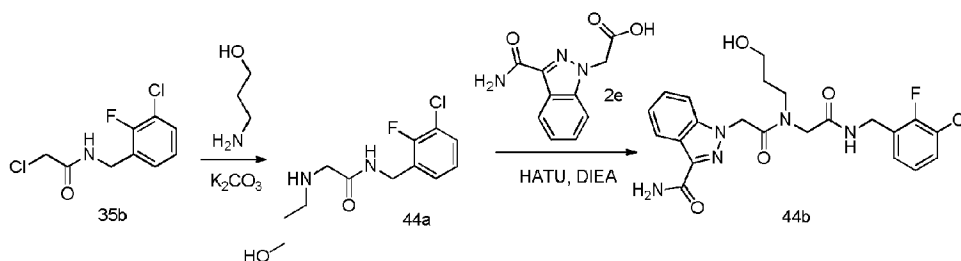
Etapa-3: Prepararea 3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilatului (E)-etilic (43f)

Reacționarea acidului (E)-2-(3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)acetic (**43e**) (80 mg, 0,26 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (79 mg, 0,306 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash pe gel de silice s-a eluat cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:0 la 19:1) pentru a se obține 3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilat (E)-etilic (**43f**) (64 mg, 45%) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN ((300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (ca un amestec de doi rotameri): δ 11,60 (s, 1H), 8,75 & 8,33 (2t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,59 - 7,05 (m, 3H), 5,25 & 5,05 (2s, 2H), 4,64 - 4,50 & 4,17 - 3,98 (2m, 1H), 4,46 - 4,22 (m, 4H), 4,07 & 3,83 (2s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,35 - 0,92 (m, 9H); ^{19}F RMN(282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,28 , -121,69 ; MS (ES⁺): 554,6 (M+1) & 556,6 (M+3); MS (ES⁻): 588,6 și 590,6 (M+Cl).

Etapa-4: Prepararea 2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (43g)

La o soluție de 3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilat (E)-etilic (**43f**) (54 mg, 0,097 mmoli) în MeOH (8 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 1 N (0,49 mL, 0,98 mmoli) și s-a refluxat timp de 2,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei, s-a concentrat în vid pentru a se îndepărta MeOH, s-a diluat cu apă (10 mL) și acidat cu 4 N HCl. Solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a uscat in vid pentru a se obține 2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**43g**) (15 mg, 34%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 10,35 & 10,33 (2s, 1H), 8,74 & 8,36 (2t, 1H), 8,14 & 8,13 (2s, 1H), 7,60 - 7,07 (m, 3H), 6,20 (bs, 2H), 5,21 & 5,03 (2s, 2H), 4,41 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz) (2d, 2H), 4,64 - 4,48 & 4,21 - 4,05 (2m, 1H), 4,10 & 3,83 (2s, 2H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz) & 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,35 , -121,73 . MS (ES⁺): 450,5 (M+1).

Scheme 44



Prepararea 1-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(3-hidroxiopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (44b)

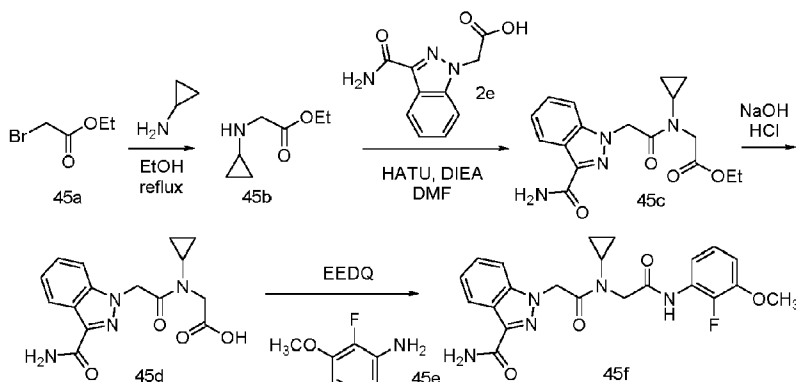
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-hidroxiopropil)amino)acetamidei (44a)
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu 2-aminoetanol (318 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-hidroxiopropil)amino)acetamidă (**44a**) (494 mg, 2,02 mmoli, 73% randament) sub forma unui ulei limpede; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (td, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,45 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 2H); MS (ES⁺) 275,4 (M+1); MS (ES⁻), 273,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(3-hidroxiopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (44b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-hidroxiopropil)amino)acetamidei (**44a**) (120 mg, 0,44 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (105 mg, 0,48 mmoli) în

conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-hidroxiopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**44b**) (59 mg, 0,12 mmoli, 28% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 8,86 (t, $J = 5,5$ Hz) & 8,51 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,60 - 7,06 (m, 7H), 5,63 & 5,45 (2s, 2H), 4,82 - 4,29 (m, 3H), 4,26 & 3,94 (2s, 2H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 1,89 - 1,46 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,30, 121,64; MS (ES $^+$) 476,5 (M+1); MS (ES $^-$), 510,5 (M+Cl); HPLC, Rt 4,005 min, 93,5338% [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport 2:5].

Scheme 45



Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**45f**)

Etapa-1: Prepararea 2-(ciclopropilamino)acetatului etilic (**45b**)

Reacționarea 2-bromoacetatului etilic (**45a**) (10 g, 59,9 mmoli) cu ciclopropilamină (16,88 mL, 240 mmoli) în etanol (80 mL) la temperatura camerei în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 39 a obținut după finalizare 2-(ciclopropilamino)acetat etilic (**45b**) (7,2 g, 50,3 mmoli, 84% randament) sub forma unui lichid colorat portocaliu deschis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,09 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,37 - 0,28 (m, 2H), 0,24 - 0,17 (m, 2H); MS (ES $^+$) 144,2 (M+1).

Etapa-2: Prepararea 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetatului etilic (**45c**)

Reacționarea 2-(ciclopropilamino)acetatului etilic (**45b**) (1,57 g, 10,95 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (2 g, 9,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetat etilic (**45c**) (2 g, 5,81 mmoli, 64% randament) sub forma unui solid alb închis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (ddd, $J = 7,9, 6,9, 0,9$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,16 - 3,99 (m, 4H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,03 - 0,88 (m, 2H); MS (ES $^+$): 345,5 (M+1), 367,4 (M+Na), MS (ES $^-$): 379,5 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea acidului 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetic (**45d**)

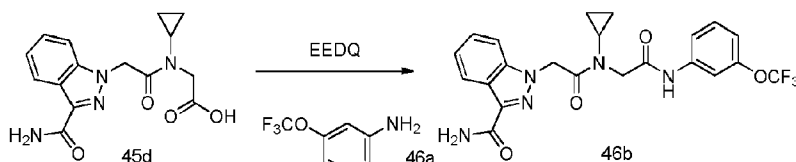
Esterul de hidroliză al 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetatului etilic (**45c**) (1,8 g, 5,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 39 a obținut după finalizare acid 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetic (**45d**) (1,5 g, 4,74 mmoli, 91% randament) sub formă de spumă colorată portocaliu deschis; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,76 (s, 1H), 8,18 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (dt, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,26 (ddd, $J = 8,0, 6,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 1,06 - 0,86 (m, 4H).

Etapa-4: Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**45f**)

Reacționarea acidului 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetic (**45d**) (0,12 g, 0,38 mmoli) cu 2-fluoro-3-metoxianilină (0,054 g, 0,379 mmoli) (**45e**) (54 mg, 0,379 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 12 g s-a eluat cu MeOH/EtOAc (9:1) în hexan 0-100%] 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**45f**) (70 mg, 0,159 mmoli, 42% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,18 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz,

¹H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,34 (m, 3H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,06 (td, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -147,62; MS (ES+): 440,5 (M+1), 462,5 (M+Na), MS (ES-): 438,5 (M-1).

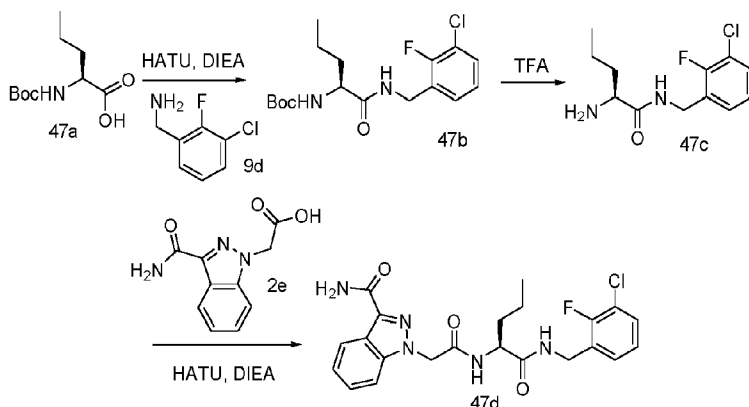
Scheme 46



Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (46b)

Reacționarea acidului 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-ciclopropilacetamido)acetic (45d) (0,12 g, 0,38 mmoli) cu 23-(trifluorometoxi)anilină (46a) (67 mg, 0,379 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 12 g s-a eluat cu MeOH/EtOAc (9:1) în hexan 0-100%] 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (46b) (65 mg, 0,137 mmoli, 36% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 4H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,09 - 6,95 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 1,11 - 0,89 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56,72; MS (ES+): 476,5 (M+1), 498,5 (M+Na), MS (ES-): 474,5 (M-1).

Scheme 47



Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (47d)

Etapa-1: Prepararea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (47b)

Reacționarea acidului (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)pentanoic (47a) (412 mg, 1,9 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (9d) (252 mg, 1,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamatul de (S)-terț-butil (47b) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES+): 381,45 (M+Na); (ES-): 393,34 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pentanamidei (47c)

Reacționarea (1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamatului de (S)-terț-butil (47b) (567 mg, 1,58 mmoli) cu TFA (2,19 mL, 28,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pentanamidă (47c) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 259,4 (M+1).

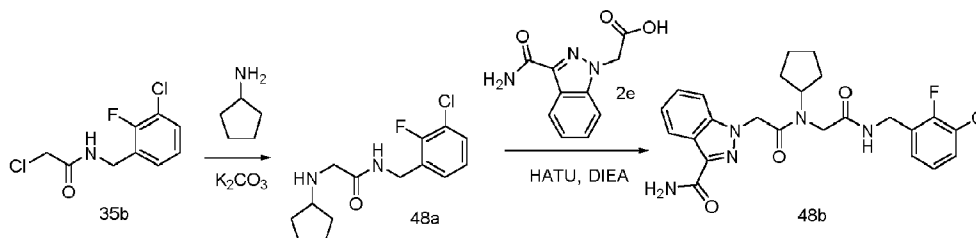
Etapa-3: Prepararea (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (47d)

Reacționarea (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pentanamidei (47c) (409 mg, 1,58 mmoli) sare TFA din etapa 2 de mai sus cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (2e) (416 mg, 1,9 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ de la 0 la 50%]

(S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (47d) (12 mg, 0,026 mmoli, 2% randament) sub forma unui solid alb

stins; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,17 (dt, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,38 - 4,20 (m, 3H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,33 - 1,26 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,48; MS (ES+): 460,47 (M+1), 482,5 (M+Na); (ES-): 458,40 (M-1), 494,41 (M+Cl).

Scheme 48



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (48b)

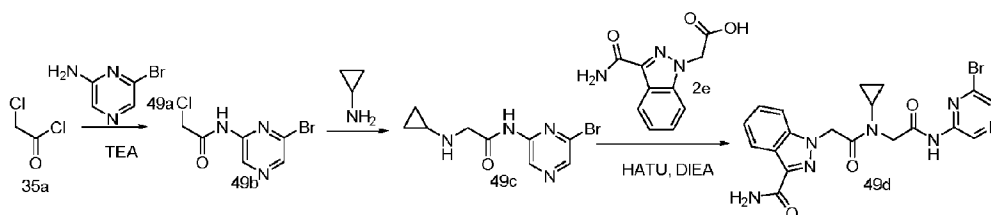
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopentilamino)acetamidei (48a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu ciclopentilamină (216 mg, 2,54 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopentilamino)acetamidă (**48a**) sub forma unui ulei limpede care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 285,4 (M+1); MS (ES-): 283,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (48b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopentilamino)acetamidei (**48a**) (240 mg, 0,84 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (203 mg, 0,93 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**48b**) (315 mg, 0,65 mmoli, 77% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,40 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 - 7,00 (m, 7H), 5,63 & 5,45 (2s, 2H), 4,67 - 4,24 (m, 3H), 4,19 & 3,82 (2s, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 1H), 1,75 - 1,28 (m, 7H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,17, 121,71; MS (ES+) 486,6 (M+1); MS (ES-), 484,4 (M-1); HPLC, Rt 7,134 min, 96,7156% [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 1:1].

Scheme 49



Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (49d)

Etapa-1: Prepararea N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamidei (49b)

Reacționarea clorurii de 2-cloroacetil (**35a**) (0,24 mL, 3 mmoli) cu 6-bromopirazin-2-amină (**49a**) (350 mg, 2,01 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamidă (**49b**) (45 mg, 1,8 mmoli, 89% randament) sub forma unui solid portocaliu închis; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 9,28 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H); MS (ES+): 250,2, 252,2 (M, M+2), MS (ES-): 248,1, 250,1 (M-2, M).

Etapa-2: Prepararea N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (49c)

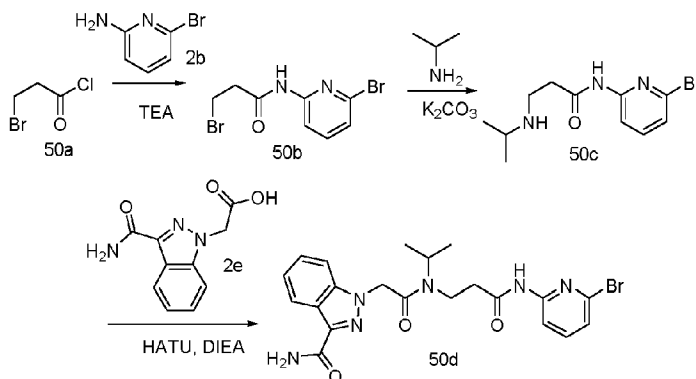
Reacționarea N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamidei (**49b**) (480 mg, 1,92 mmoli) cu Ciclopropilamină (0,34 mL, 4,79 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 100%] N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**49c**) (33 mg, 1,22 mmoli, 64% randament) sub forma unui solid colorat portocaliu; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,43

(s, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), 0,29 - 0,18 (m, 2H); MS (ES⁻): 269,2, 271,2 (M-2, M).

Etapă-3: Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (49d)

- 5 Reacționarea N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**49c**) (90 mg, 0,33 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (73 mg, 0,33 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**49d**) (110 mg, 0,23 mmoli, 70% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,29 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,9, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 1,14 - 0,84 (m, 4H); MS (ES⁺): 472,4, 474,5 (M+1, M+3), MS (ES⁻): 470,4, 472,4.

Scheme 50



- 15 **Prepararea 1-(2-((3-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-oxopropil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (50d)**

Etapă-1: Prepararea 3-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamidei (50b)

- 20 Reacționarea clorurii de 3-bromopropanoil (**50a**) (1g, 5,83 mmoli) cu 6-bromopiridin-2-amină (**2b**) (1,01 g, 5,83 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 40%] pentru a se obține 3-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamidă (**50b**) (1,26 g, 4,09 mmoli, 70,1% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES⁺): 307,2 (M+1).

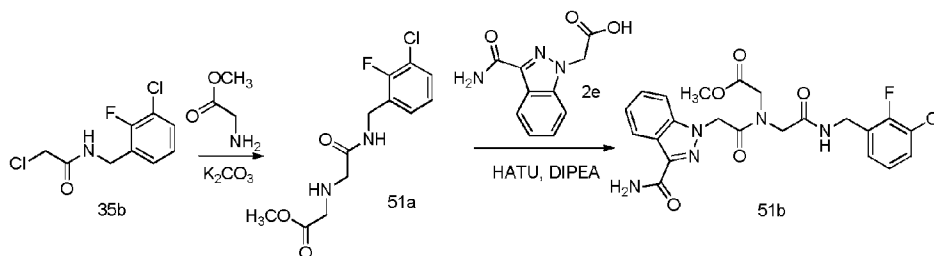
Etapă-2: Prepararea N-(6-bromopiridin-2-il)-3-(izopropilamino)propanamidei (50c)

- 25 Reacționarea 3-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamidei (**50b**) (520 mg, 1,69 mmoli) cu propan-2-amină (299 mg, 5,07 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(6-bromopiridin-2-il)-3-(izopropilamino)propanamidă (**50c**) (321 mg, 1,12 mmoli, 66% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES⁺): 286,3 (M+1); MS (ES⁻): 284,3 (M-1).

- 30 **Etapă-3: Prepararea 1-(2-((3-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-oxopropil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (50d)**

- 35 Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-3-(izopropilamino)propanamidei (**50c**) (230 mg, 0,8 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (194 mg, 0,88 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 1-(2-((3-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-oxopropil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**50d**) (325 mg, 0,67 mmoli, 83% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 & 10,82 (2s, 1H), 8,28 - 7,99 (m, 2H), 7,86 - 7,54 (m, 3H), 7,49 - 7,20 (m, 4H), 5,60 & 5,55 (2s, 2H), 4,41 - 4,12 (m, 1H), 3,71 (t, *J* = 7,1 Hz) & 3,48 - 3,40 (m) (t & m, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,1 Hz) & 2,63 - 2,60 (m) (t & m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz) & 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); MS (ES⁺): 487,4 (M+1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport 4:5].

Scheme 51



Prepararea 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)acetatului metilic (51b)

Etapa-1: Prepararea 2-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)acetatului metilic (51a)

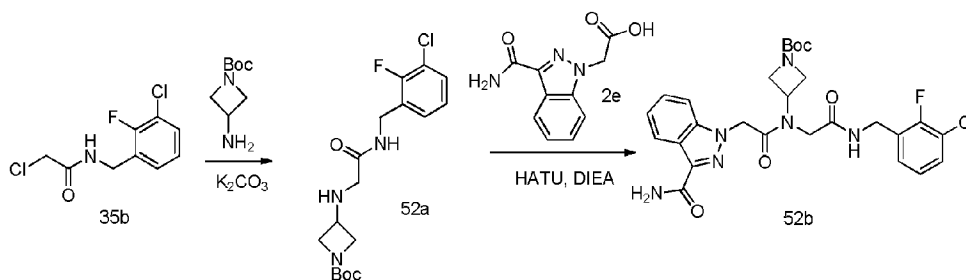
Reacționarea 2-chloro-N-(3-chloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu metil 2-aminoacetat (266 mg, 2,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] 2-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)acetat metilic (**51a**) (293 mg, 1,02 mmoli, 48% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+) 311,3 (M+Na)

Etapa-2: Prepararea 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)acetatului (51b)

Reacționarea 2-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)acetatului metilic (**51a**) (200 mg, 0,69 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (167 mg, 0,76 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%]

2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)acetat (**51b**) (36 mg, 0,073 mmoli, 11% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J* = 5,8 Hz) și 8,53 (t, *J* = 5,3 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 - 7,09 (m, 7H), 5,54 și 5,51 (2s, 2H), 4,57- 4,28 (m, 4H), 4,08 și 3,99 (2s, 2H), 3,75 și 3,61 (2s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,32, - 121,61; MS (ES+): 490,5 (M+1), 512,5 (M+Na); MS (ES-): 488,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport 5:4].

Scheme 52



Prepararea 3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidină-1-carboxilatului de terț-butil (52b)

Etapa-1: Prepararea 3-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)azetidină-1-carboxilatului de terț-butil (52a)

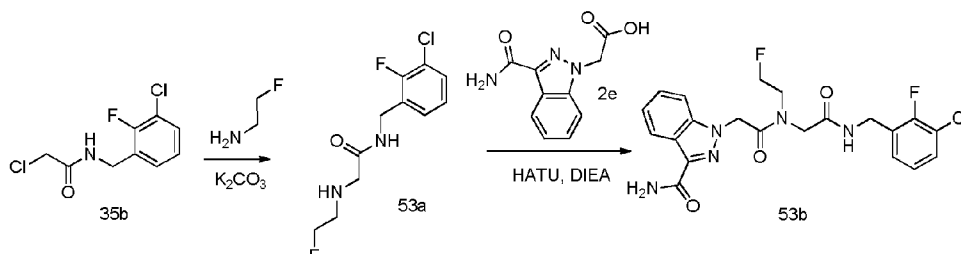
Reacționarea 2-chloro-N-(3-chloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (925 mg, 3,92 mmoli) cu 3-aminoazetidină-1-carboxilat de terț-butil (710 mg, 4,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] 3-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)azetidină-1-carboxilat de terț-butil (**52a**) (785 mg, 2,11 mmoli, 51% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+) 372,4 (M+1); MS (ES-): 370,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidină-1-carboxilatului de terț-butil (52b)

Reacționarea 3-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)azetidină-1-carboxilatului de terț-butil (**52a**) (440 mg, 1,18 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (285 mg, 1,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2

a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidină-1-carboxilat de terț-butil (**52b**) (325 mg, 0,57 mmoli, 48% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,59 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 - 7,02 (m, 7H), 5,60 & 5,43 (2s, 2H), 5,12 - 4,74 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 5,4$ Hz) & 4,33 (d, $J = 5,6$ Hz) (2d, 2H), 4,39 & 4,10 (2s, 2H), 4,16 (t, $J = 8,7$ Hz) & 4,01 - 3,76 (m) (t & m, 4H), 1,39 & 1,35 (2s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,26, 121,61; MS (ES+) 573,7 (M+1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 1:1].

Scheme 53



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-fluoroetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**53b**)

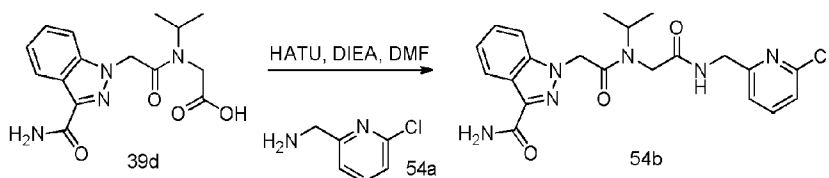
Etapă-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-fluoroetil)amino)acetamidei (**53a**)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu hidroclorură de terț-fluoroetanamină (422 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-fluoroetil)amino)acetamidă (**53a**) (224 mg, 0,85 mmoli, 40% randament) sub forma unui ulei limpede; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,39 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,82 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,69; MS (ES+) 263,4 (M+1); 261,3 (M-1);

Etapă-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-fluoroetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**53b**)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-fluoroetil)amino)acetamidei (**53a**) (178 mg, 0,68 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (163 mg, 0,745 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-fluoroetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**53b**) (162 mg, 0,349 mmoli, 51,5% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,54 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 - 7,07 (m, 7H), 5,59 & 5,48 (2s, 2H), 4,88 - 4,62 (m, 1H), 4,61 - 4,29 (m, 3H), 4,35 & 4,03 (2s, 2H), 3,97 - 3,80 (m, 1H), 3,62 (t, $J = 4,8$ Hz) și 3,53 (t, $J = 4,9$ Hz) (2t, 1H); MS (ES+): 464,5 (M+1); MS (ES-): 462,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport de 1:1].

Scheme 54

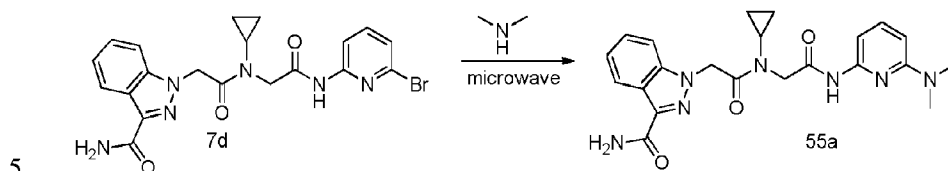


Prepararea 1-(2-((2-(((6-cloropiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**54b**)

Reacționarea acidului 2-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-izopropilacetamido)acetic (**39d**) (0,15 g, 0,47 mmoli) cu (6-cloropiridin-2-il)metanamină (**54a**) (122 mg, 0,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 de la 0-50%] 1-(2-((2-(((6-cloropiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**54b**) (101 mg, 0,23 mmoli, 48% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (t, $J = 6,0$ Hz) & 8,47 (t, $J = 6,1$ Hz) (2t, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,85 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,53 (dt, $J = 8,5$,

1,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,16 (m, 1H), 5,60 & 5,47 (2s, 2H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,8$ Hz & 4,32 (d, $J = 6,0$ Hz) (2d, 2H), 4,23 & 3,86 (2s, 2H), 1,25 (d, $J = 6,5$ Hz) & 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); (*pe baza RMN compusul este un amestec de doi rotameri* $\square$ 1:2 raport); MS (ES+): 443,5 (M+1), 465,5 (M+Na); (ES-): 441,4 (M-1), 477,4 (M+Cl).

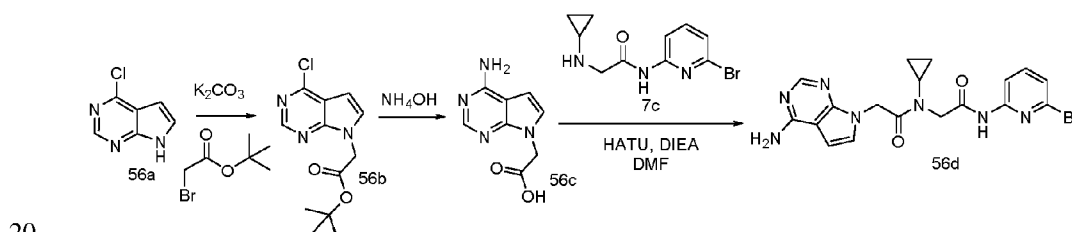
Scheme 55



Prepararea 1-(2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamida (55a)

La o soluție de 1-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamida (**7d**) (105 mg, 0,22 mmoli) în dioxan (1 mL) s-a adăugat dimetilamină apoasă (0,56 mL, 4,46 mmoli) și s-a încălzit prin iradiere cu microunde la 150 °C timp de 3h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (50 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 40 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 100%] pentru a se obține 1-(2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**55a**) (55 mg, 0,13 mmoli, 57% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 6,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 1,08 - 0,86 (m, 4H); MS (ES+): 436,6 (M+1); (ES-): 470,5 (M+Cl).

Scheme 56



Prepararea 2-(4-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (56d)

Etapa-1: Prepararea 2-(4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (56b)
Reacționarea 4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-ilacetatului de terț-butil (**56a**) (1,5 g, 9,77 mmoli) în acetonitril (60 mL) cu 2-bromoacetat de terț-butil (2,16 mL, 14,65 mmoli) utilizând carbonat de Potasiu (2,7 g, 19,54 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 50%] 2-(4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetat de terț-butil (**56b**) (2,2 g, 8,22 mmoli, 84% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+) 268,4 (M+1), MS (ES-) 302,3(M+Cl).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(4-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (56c)

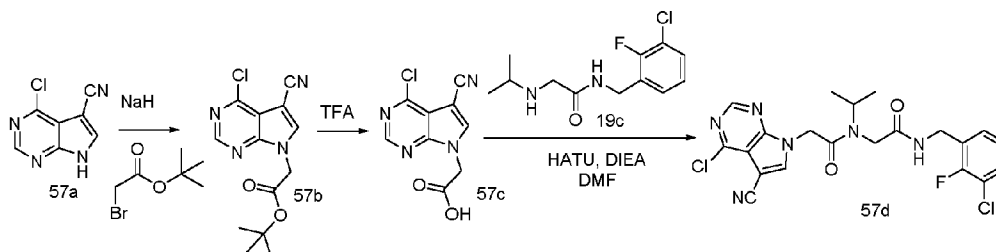
Reacționarea 2-(4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (**56b**) (512 mg, 1,91 mmoli) cu hidroxid de amoniu apos conc. (1,5 mL, 38,3 mmoli) sub microiradiere în conformitate cu procedura raportată din Schema 55 a obținut după finalizare acid 2-(4-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (**56c**) (312 mg, 1,62 mmoli, 85% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H); MS (ES+): 193,2 (M+1); (ES-): 191,2 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 2-(4-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (56d)

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**) (8 mg, 0,3 mmoli) cu acid 2-(4-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (**56c**) (57 mg, 0,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] 2-(4-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**56d**) (22 mg, 0,05 mmoli, 17% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (s, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,07

(d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,51 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 1H), 1,02 - 0,85 (m, 4H); MS (ES+): 444,5, 446,4 (M+1, M+3), MS (ES-): 442,3, 444,4.

Scheme 57



5 Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-izopropilacetamidei (57d)

Etapa-1: Prepararea 2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (57b)

La o soluție de 4-cloro-7H-piolo[2,3-d]pirimidină-5-carbonitril (**57a**) (811 mg, 4,54 mmoli) în DMF (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei, NaH (60% în ulei mineral, 218 mg, 5,45 mmoli) s-a agitat timp de 5 minute urmată de aditia a 2-bromoacetat de terț-butil (0,81 mL, 5,45 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 h, s-a stins cu EtOAc (50 mL) și saramură (75 mL). Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu apă (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0 la 30%] pentru a se obține 2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetat de terț-butil (**57b**) (989 mg, 3,38 mmoli, 74% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 293,4 (M+1), 315,3 (M+Na); (ES-): 291,3 (M-1), 327,4 (M+Cl).

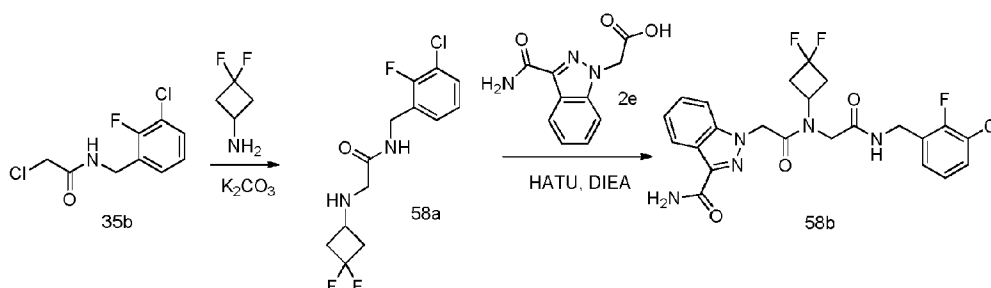
Etapa-2: Prepararea acidului 2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (57c)

Reacționarea 2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (**57b**) (500 mg, 1,71 mmoli) cu TFA (1,32 mL, 17,08 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (**57c**) (310 mg, 1,31 mmoli, 77% randament) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 237,3 (M+1); (ES-): 235,2 (M-1)

25 Etapa-3: Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-izopropilacetamidei (57d)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (387 mg, 1,5 mmoli) cu acid 2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (**57c**) (295 mg, 1,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [Prima coloană: Gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0-100%; Cea de-a doua coloană: Gel de silice (24 g) s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexani 0-100%;) N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-ciano-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-izopropilacetamidă (**57d**) (115 mg, 0,241 mmoli, 19% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 & 8,82 (2s, 1H), 8,79 & 8,33 (2t, 1H), 8,64 & 8,61 (2s, 1H), 7,57 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,03 (m, 1H), 5,46 & 5,33 (2s, 2H), 4,62 - 4,47 & 4,26 - 4,20 (2m, 1H), 4,44 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,30 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,18 & 3,84 (2s, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz) & 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,27, -121,63; [pe baza RMN compusul este un amestec de doi rotameri □ raport de 2:3]; MS (ES+): 477,5 (M+1); (ES-): 475,5, 477,5 (M-1).

Scheme 58



40 Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (58b)

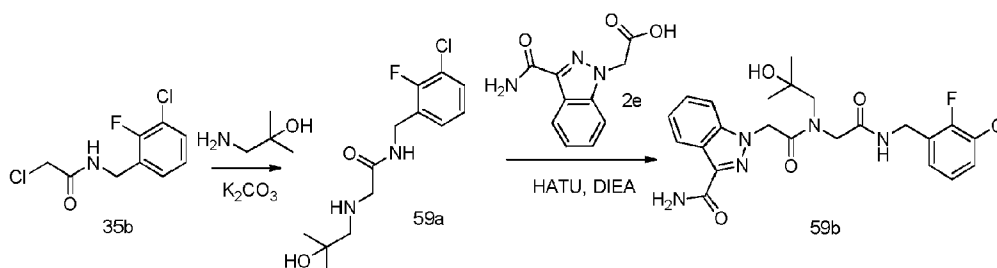
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)acetamidei (58a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12mmoli) cu hidroclorură de 3,3-difluorociclobutanamină (502 mg, 3,49 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)acetamidă (**58a**) (110 mg, 0,36 mmoli, 17%) sub forma unui ulei limpede; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 4,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 3H), 2,80 - 2,61 (m, 3H), 2,41 - 2,22 (m, 2H); MS (ES+): 307,3, 309,3 (M+1, M+3)

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei de terț-butil (58b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)acetamidei (**58a**) (110 mg, 0,36 mmoli,) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (86 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă de terț-butil (**58b**) (115 mg, 0,23 mmoli, 63% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (t, $J = 5,9$ Hz) și 8,57 (t, $J = 6,6$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,07 (m, 7H), 5,65 și 5,43 (2s, 2H), 4,64 - 4,02 (m, 5H), 3,12 - 2,85 (m, 2H), 2,80 - 2,65 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -82,66, -99,20, -121,23, -121,60; MS (ES+): 508,5 (M+1); MS (ES-): 506,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 5:1].

Scheme 59

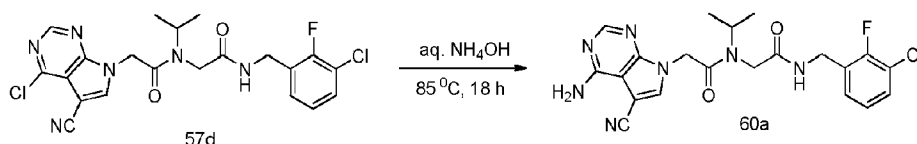
**25 Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (59b)****Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)acetamidei (59a)**

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12mmoli) cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol (378 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)acetamidă (**59a**) (200 mg, 0,69 mmoli, 33%) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+) 289,4 (M+1); (ES-) 287,3.

35 Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (59b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)acetamidei (**59a**) (200 mg, 0,69 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (167 mg, 0,76 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**59b**) (239 mg, 0,49 mmoli, 70% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (t, $J = 5,6$ Hz și 8,49 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 7,57 - 7,01 (m, 7H), 5,69 și 5,44 (2s, 2H), 5,08 și 4,59 (2s, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,50 și 3,20 (2s, 2H), 1,24 și 1,03 (2s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,34, -121,67; MS (ES+): 490,5(M+1); MS (ES-): 488,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport de 1:1].

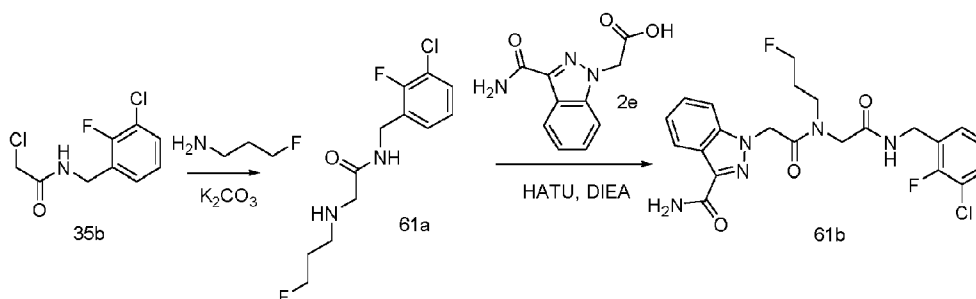
Scheme 60



Prepararea 2-(4-amino-5-ciano-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamida (60a)

La o soluție de N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-izopropilacetamidă (**57d**) (80 mg, 0,17 mmoli) în dioxan (3 mL) s-a adăugat hidroxid de amoniu apos (1,83 mL, 46,9 mmoli) și s-a încălzit la 85 °C timp de 18 h. Reacția s-a răcit până la temperatura camerei și excesul de solvent s-a îndepărtat în condiții de presiune redusă. Restul obținut s-a triturat cu CHCl₃ și solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a clătit cu MeOH, s-a evaporat pentru uscare pentru a se obține 2-(4-amino-5-ciano-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**60a**) (36 mg, 0,079 mmoli, 47% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (t, *J* = 5,8 Hz) și 8,31 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,18 și 8,18 (2s, 1H), 8,07 și 8,06 (2s, 1H), 7,57 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,06 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,25 și 5,12 (2s, 2H), 4,63 - 4,48 și 4,26 - 4,19 (2m, 1H), 4,43 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,31 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), , 4,15 și 3,83 (2s, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,31, -121,67. [pe baza RMN compusul este un amestec de doi rotameri □raport de 1:1]; MS (ES⁺): 458,5 (M+1), 480,5 (M+Na); (ES⁻): 456,4 (M-1), 492,5 (M+Cl).

Scheme 61



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-fluoropropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (61b)

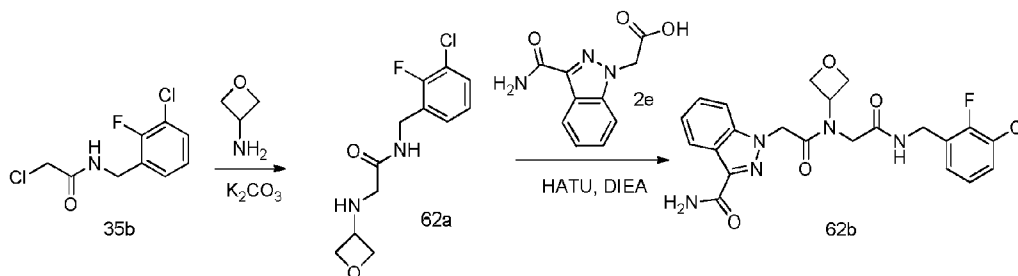
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-fluoropropil)amino)acetamida (61a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamida (**35b**) (494 mg, 2,09 mmoli) cu hidroclorură de 3-fluoropropan-1-amină (250 mg, 2,201 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-fluoropropil)amino)acetamida (**61a**) (287 mg, 1,04 mmoli, 47%) sub forma unui ulei limpede; MS (ES⁺): 277,4, 279,3 (M+1, M+3); (ES⁻): 275,3

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-fluoropropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (61b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-fluoropropil)amino)acetamida (**61a**) (144 mg, 0,52 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (125 mg, 0,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-fluoropropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**61b**) (145 mg, 0,30 mmoli, 58% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,52 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,07 (m, 7H), 5,58 și 5,45 (2s, 2H), 4,70 și 4,54 (2t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 3H), 4,27 și 3,97 (2s, 2H), 3,62 (t, *J* = 7,1 Hz) și 3,39 - 3,33 (t & m, 2H), 2,17 - 1,96 și 1,90 - 1,68 (2m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,27, -121,62; MS (ES⁺) 478,5 (M+1); MS (ES⁻), 476,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport de 5:4].

Scheme 62



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(oxetan-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (62b)

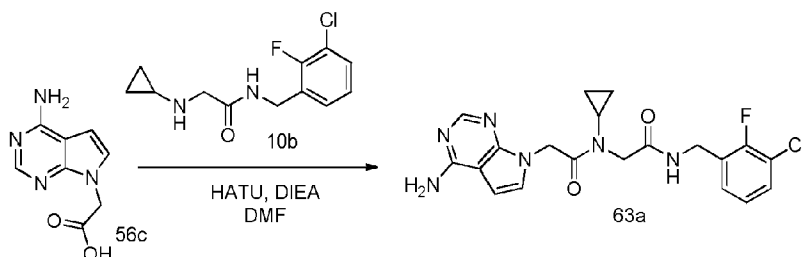
5 Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(oxetan-3-ilamino)acetamidei (62a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu oxetan-3-amină (310 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(oxetan-3-ilamino)acetamidei (**62a**) (365 mg, 1,34 mmoli, 63% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+) 273,3, 275,3 (M+1, M+3); (ES-): 271,3 (M-1)

10 Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(oxetan-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (62b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(oxetan-3-ilamino)acetamidei (**62a**) (200 mg, 0,73 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (177 mg, 0,81 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(oxetan-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**62b**) (192 mg, 0,41 mmoli, 55% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,59 (t, *J* = 5,8 Hz) (2t, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,05 (m, 7H), 5,58 și 5,44 (2s, 2H), 5,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 7,2 Hz) și 4,69 (t, *J* = 6,7 Hz (2t, 2H), 4,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,43 și 4,24 (2s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 121,26, -121,67; MS (ES+): 474,5 (M+1); MS (ES-): 472,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport de 5:4].

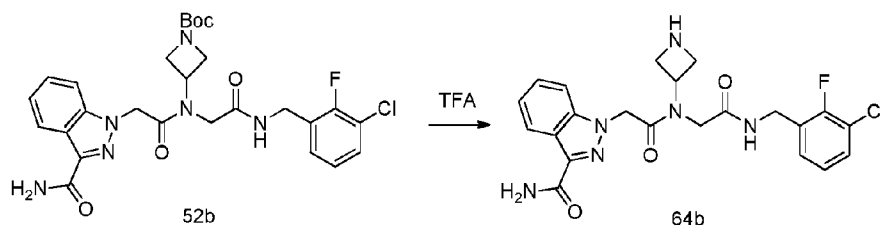
Scheme 63



Prepararea 2-(4-amino-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (63a)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (85 mg, 0,33 mmoli) cu acid 2-(4-amino-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (**56c**) (64 mg, 0,33 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 2-(4-amino-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**63a**) (42 mg, 0,097 mmoli, 29% randament) sub forma unui solid alb; ¹HRMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 1,01 - 0,82 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,62; MS (ES+): 431,5 & 433,4 (M+1), MS (ES-): 429,5 (M-1).

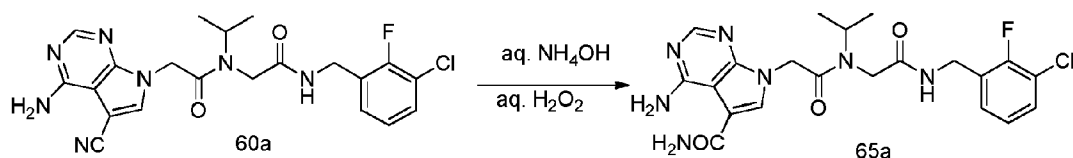
Scheme 64



Prepararea 1-(2-(azetidin-3-il(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (64b)

Reacționarea 3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidină-1-carboxilatului de terț-butil(52b) (236 mg, 0,41 mmoli) cu TFA (0,19 mL, 2,47 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-(azetidin-3-il(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (64b) (112 mg, 0,24 mmoli, 58% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,51 (t, *J* = 6,0 Hz) (2t, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,52 - 7,22 (m, 7H), 5,55 și 5,41 (2s, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,3 Hz) și 4,33 (d, *J* = 5,5 Hz) (2d, 2H), 4,42 și 4,18 (2s, 2H), 3,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,28, -121,64; MS (ES+) 473,5 (M+1); MS (ES-), 471,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 1:1].

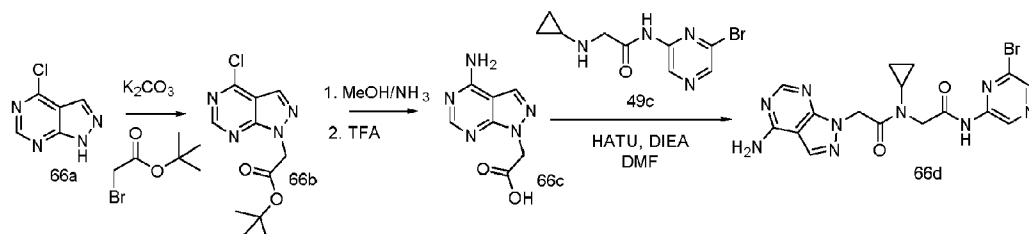
Scheme 65



Prepararea 4-amino-7-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină-5-carboxamidei (65a)

La o soluție de 2-(4-amino-5-ciano-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (60a) (32 mg, 0,07 mmoli) în etanol (5 mL) s-a adăugat hidroxid de amoniu apos (0,54 mL, 13,98 mmoli) urmat de peroxid de hidrogen apos (35%, 0,122 mL, 1,398 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Excesul de solvent s-a îndepărtat în condiții de presiune redusă și restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0-50%) pentru a se obține 4-amino-7-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină-5-carboxamidă (65a) (14 mg, 0,029 mmoli, 42% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,35 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,04 și 8,04 (2s, 1H), 7,90 și 7,88 (2s, 1H), 7,58 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,07 (m, 3H), 5,21 și 5,08 (2s, 2H), 4,63 - 4,51 și 4,28 - 4,23 (2m, 1H), 4,43 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,31 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), , 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,32 , -121,70. [pe baza RMN compusul este un amestec de doi rotameri □raport de 1:1]; MS (ES+): 476,5 (M+1), 498,5 (M+Na); (ES-): 474,5 (M-1), 510,3 (M+Cl).

Scheme 66



Prepararea 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (66d)

Etapă-1: Prepararea 2-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetatului de terț-butil (66b)

Reacționarea 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinei (**66a**) (6,82 g, 44,16 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (7,82 mL, 52,96 mmoli) utilizand carbonat de potasiu (9,14 g, 66,13 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc in hexani 0 la 60%] 2-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetat de terț-butil (**66b**) (4,5 g, 16,75 mmoli, 38% randament) sub forma unui solid alb.

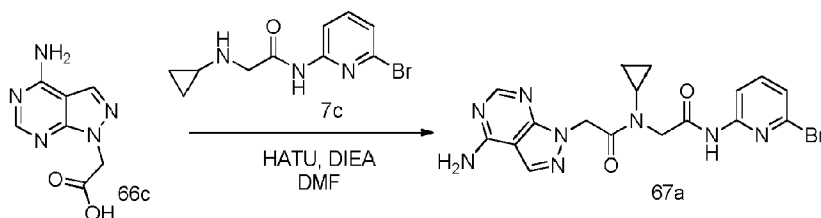
Etapa-2: Prepararea acidului 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetic (66c**)**

O soluție de 2-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetat de terț-butil (**66b**) (300 mg, 1,12 mmoli) în amoniac metanolic (3,72 mL, 11,16 mmoli) s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 zile, s-a concentrat in vid și restul s-a purificat prin cromatografie [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) in hexani 0 la 100%] obținându-se produsul intermediar. Acest material s-a dizolvat in DCM (5 mL), s-a adăugat TFA (0,86 mL, 11,16 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 zile. Solventul s-a îndepărtat in vid și restul rezultat s-a suspendat in toluen (10 mL) și s-a evaporat. Solidul s-a uscat in vid pentru a se obține acid 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetic (**66c**) (0,14 g, 0,73 mmoli, 65% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,16 (s, 2H); MS (ES+) 194,2 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (66d**)**

Reacționarea N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**49c**) (70 mg, 0,26 mmoli) cu acid 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetic (**66c**) (50 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl₃ 0 la 40%] 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**66d**) (62 mg, 0,14 mmoli, 54% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 - 7,54 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 1,02 - 0,88 (m, 4H); MS (ES+): 446,4 & 448,4 (M+1), 468,4 & 470,4 (M+Na).

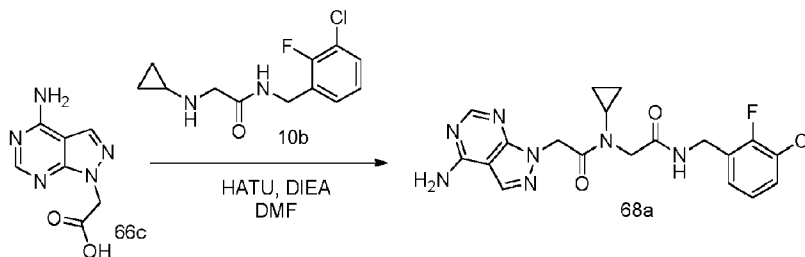
Scheme 67



Prepararea 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (67a**)**

Reacționarea N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**7c**) (70 mg, 0,26 mmoli) cu acid 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetic (**66c**) (50 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl₃ 0 la 40%] 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**67a**) (68 mg, 0,153 mmoli, 59% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,53 (m, 3H), 7,33 (dd, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 1,01 - 0,86 (m, 4H); MS (ES+): 445,4 & 447,4 (M+1), 467,4 & 469,5 (M+Na), MS (ES-): 443,4 & 445,4 (M-1).

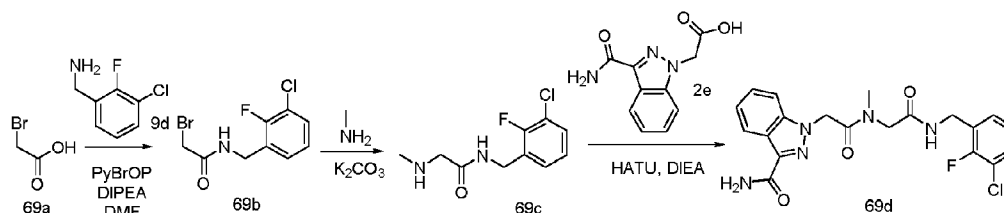
Scheme 68



Prepararea 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (68a**)**

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (70 mg, 0,27 mmoli) cu acid 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetic (**66c**) (53 mg, 0,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**68a**) (85 mg, 0,2 mmoli, 72% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 0,99 - 0,82 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,62; MS (ES⁺): 432,5 & 433,5 (M+1), 454,4 (M+23), MS (ES⁻): 430,4 & 432,4 (M-1).

Scheme 69



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(metilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (69d)

Etapa-1: Prepararea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (69b)

Reacționarea acidului 2-bromoacetic (**69a**) (2,09 g, 15,04 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzilamină (**9d**) (2,0 g, 12,53 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 32 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc în hexani 0-100%] 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**69b**) (2,58 g, 9,21 mmoli, 74% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, D₂O inlocuibil), 7,51 (ddd, *J* = 7,9, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 4,44 - 4,27 (m, 2H), 3,91 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,04; MS (ES⁺): 280,2, 282,2 (M+2); (ES⁻): 278,2, 280,2 (M-2).

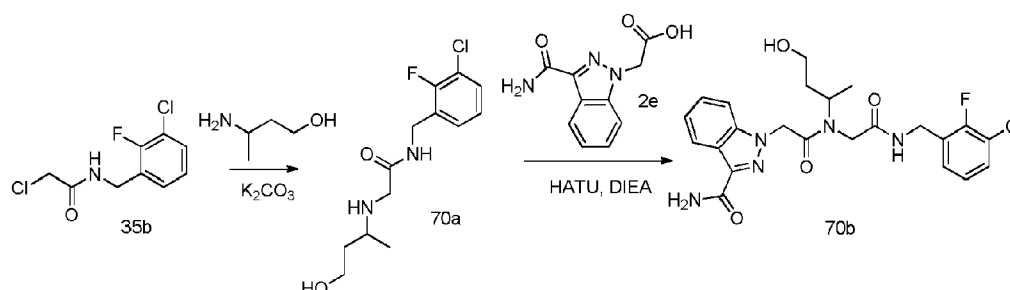
Etapa-2: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(metilamino)acetamidei (69c)

Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (300 mg, 1,07 mmoli) cu metilamină (2M în MeOH) (0,962 mL, 1,925 mmoli) în etanol (20 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(metilamino)acetamidei (**69c**) (217 mg, 0,94 mmoli, 88% randament) sub forma unui ulei galben care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁻): 229,2 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(metilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (69d)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(metilamino)acetamidei (**69c**) (217 mg, 0,94 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (572 mg, 2,61 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0-50%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(metilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**69d**) (139 mg, 34% randament) sub forma unui solid galben difuz; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 - 8,78 & 8,59 - 8,45 (2m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,05 (m, 3H), 5,57 & 5,44 (2s, 2H), 4,46 (d, *J* = 5,1 Hz) & 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz) (2d, 2H), 4,25 & 4,00 (2s, 2H), 3,19 & 2,81 (s, 3H) ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,40, -121,64 [pe baza RMN compusul este un amestec de doi rotameri □ raport de 2:3]; MS (ES⁺): 432,5 (M+1).

Scheme 70



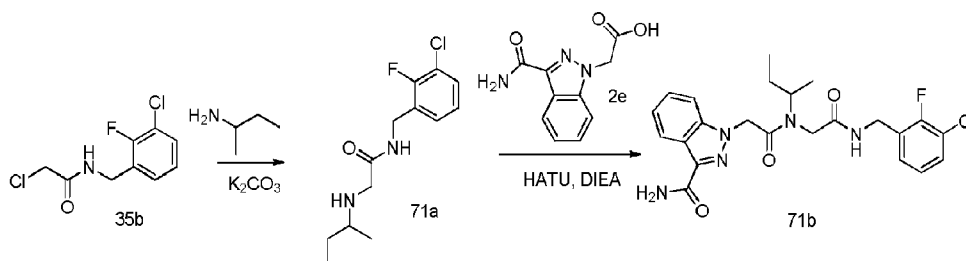
Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (70b)**Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidei (70a)**

5 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (494 mg, 2,09 mmoli) cu 3-aminobutan-1-ol (378 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidă (**70a**) (200 mg, 0,69 mmoli, 33%) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+) 289,4 (M+1); (ES-) 287,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (70b)

15 Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidei (**70a**) (200 mg, 0,69 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (167 mg, 0,76 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] urmată de HPLC prep. [coloană C18, MeOH în apă 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**70b**) (102 mg, 0,21 mmoli, 30% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (t, *J*= 5,5 Hz) și 8,40 (t, *J*= 5,8 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 6,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,00 (m, 7H), 5,79 - 5,40 (m, 2H), 4,57 - 3,41 (m, 7H), 3,31 (t, *J*= 6,5 Hz, 1H), 1,80 - 1,41 (m, 2H), 1,25 (d, *J*= 6,5 Hz) & 0,98 (d, *J*= 6,8 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -74,30 (TFA varf), -121,26, -121,77; MS (ES+) 490,5 (M+1); MS (ES-), 488,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 4:5].

Scheme 71

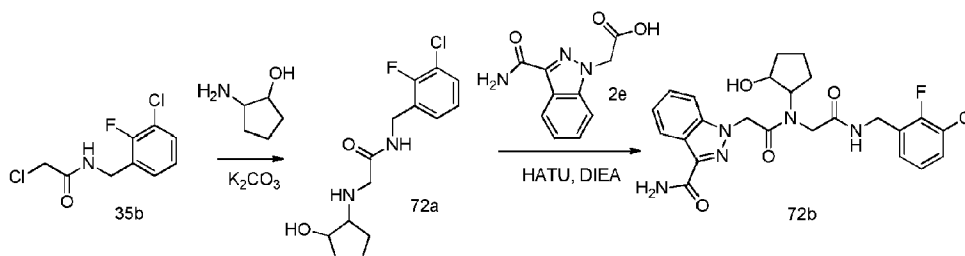
**Prepararea 1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (71b)****Etapa-1: Prepararea 2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (71a)**

30 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu butan-2-amină (775 mg, 10,59 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] 2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**71a**) (170 mg, 0,62 mmoli, 29%) sub forma unui ulei galben; MS (ES+) 273,4 (M+1); MS (ES-): 271,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (71b)

40 Reacționarea 2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**71a**) (170 mg, 0,62 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (150 mg, 0,69 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**71b**) (178 mg, 0,38 mmoli, 60% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J*= 5,7 Hz) și 8,36 (t, *J*= 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,60 - 7,02 (m, 7H), 5,66 - 5,39 (m, 2H), 4,57 - 3,71 (m, 5H), 1,69 - 1,28 (m, 2H), 1,26 - 0,61 (m, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,19, -121,76; MS (ES+) 474,5 (M+1); MS (ES-), 472,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 2:1].

Scheme 72



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (72b)

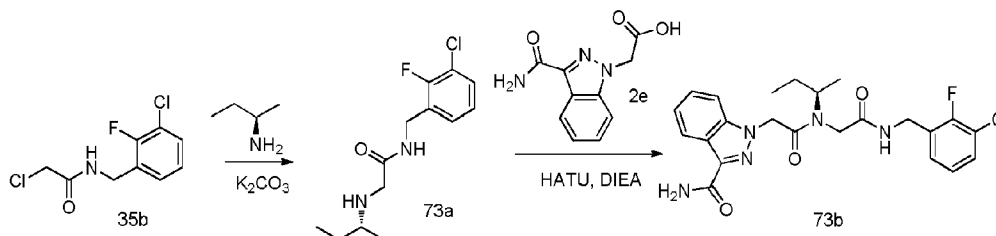
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (72a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu 2-aminociclopentanol (375 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (**72a**) (158 mg, 0,53 mmoli, 36%) sub forma unui ulei galben; MS (ES⁺): 301,3; (ES⁻): 299,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (72b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (**72a**) (158 mg, 0,53 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (127 mg, 0,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**72b**) (128 mg, 0,26 mmoli, 49% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (t, *J*= 5,7 Hz) și 8,47 (t, *J*= 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 6,99 (m, 7H), 5,69 și 5,43 (2s, 1H), 5,36 (d, *J*= 4,7 Hz) și 4,75 (d, *J*= 4,8 Hz) (2d, 2H), 4,50 - 3,70 (m, 6H), 2,04 - 1,28 (m, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,68; MS (ES⁺) 502,6 (M+1); MS (ES⁻): 500,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 1:3].

Scheme 73



Prepararea (R)-1-(2-(sec-butyl(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (73b)

Etapa-1: Prepararea (R)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (73a)

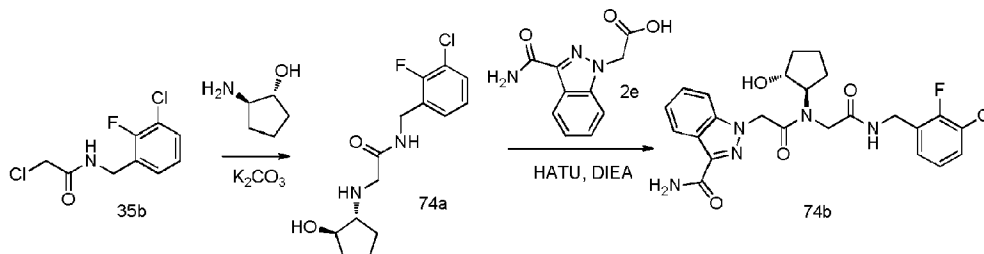
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (200 mg, 0,85 mmoli) cu (R)-butan-2-amină (155 mg, 2,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] (R)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**73a**) (100 mg, 0,37 mmoli, 43%) sub forma unui ulei galben; MS (ES⁺): 273,3 (M+1); MS (ES⁻): 271,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-(sec-butyl(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (73b)

Reacționarea (R)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**73a**) (100 mg, 0,37 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (88 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] (R)-1-(2-(sec-butyl(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**73b**) (101 mg, 0,21 mmoli, 58% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J*= 5,5 Hz) și 8,36 (t, *J*= 5,7 Hz) (2t, 1H), 8,19 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,01 (m, 7H), 5,68 - 5,39 (m, 2H), 4,55 - 3,71 (m, 5H), 1,67 - 1,28 (m,

2H), 1,26 - 0,65 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, - 121,76; MS (ES+) 474,6 (M+1); 496,5 (M+Na); MS (ES-), 472,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 1:3].

Scheme 74



5 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (74b)**

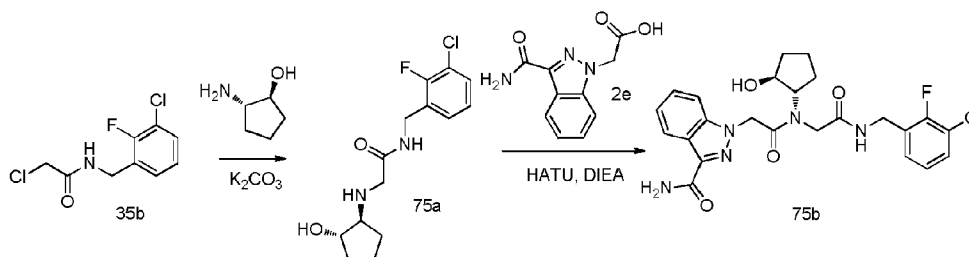
Etapă-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (74a)

10 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu (1R,2R)-2-aminociclopentanol (510 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (**74a**) (312 mg, 1,04 mmoli, 70%) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 301,3 (M+1); MS (ES-): 299,3 (M-1).

15 **Etapă-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (74b)**

20 Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (**74a**) (135 mg, 0,55 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (132 mg, 0,6 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**74b**) (95 mg, 0,189 mmoli, 34,5% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (t, $J=5,8$ Hz) și 8,47 (t, $J=5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,58 - 7,00 (m, 7H), 5,69 și 5,43 (2s, 2H), 5,37 (d, $J=4,7$ Hz) și 4,76 (d, $J=4,8$ Hz) (2d, 1H), 4,52 - 3,71 (m, 6H), 2,03 - 1,37 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 121,22, -121,68; MS (ES+) 502,6 (M+1); 524,5 (M+Na); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 2:7].

Scheme 75



30 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (75b)**

Etapă-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (75a)

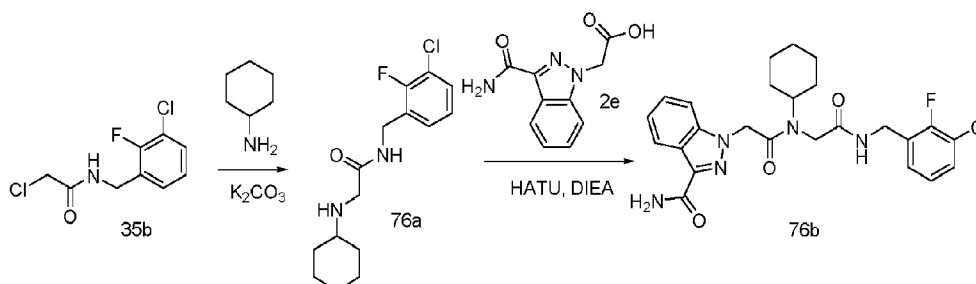
35 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu (1S,2S)-2-aminociclopentanol (510 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (**75a**) (285 mg, 0,95 mmoli, 64%) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 301,4 (M+1); MS (ES-): 299,4 (M-1).

40 **Etapă-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (75b)**

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamidei (**75a**) (165 mg, 0,55 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-

indazol-1-il)acetic (**2e**) (132 mg, 0,6 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**75b**) (185 mg, 0,369 mmoli, 67,2% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,48 (t, $J = 5,7$ Hz) (2s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 1H), 7,57 - 6,99 (m, 7H), 5,69 și 5,44 (2s, 2H), 5,37 (d, $J = 4,6$ Hz) și 4,76 (d, $J = 4,7$ Hz) (2d, 1H), 4,51 - 3,72 (m, 6H), 2,03 - 1,45 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,21, -121,67; MS (ES+): 524,5 (M+Na); (ES-): 500,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport 2:7].

Scheme 76



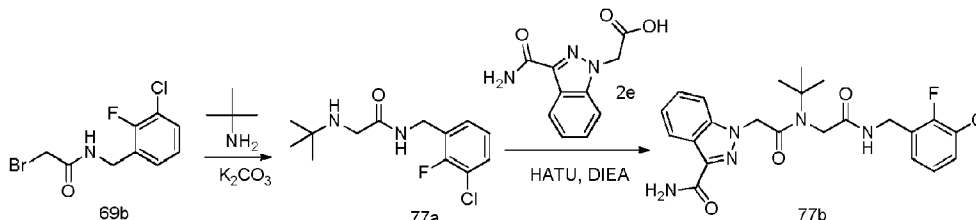
Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidaei (76b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclohexilamino)acetamidei (76a)
 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (400 mg, 1,69 mmoli) cu ciclohexanamină (840 mg, 8,87 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclohexilamino)acetamidei (**76a**) (331 mg, 1,11 mmoli, 65%) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 299,4 (M+1); MS (ES-): 297,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidaei (76b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclohexilamino)acetamidei (**76a**) (145 mg, 0,49 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (117 mg, 0,53 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**76b**) (176 mg, 0,352 mmoli, 72,5% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,33 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,02 (m, 7H), 5,60 și 5,47 (2s, 2H), 4,46 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,7$ Hz) (2d, 2H), 4,24 - 3,70 (m, 3H), 1,90 - 0,93 (m, 10H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,11, -121,68; MS (ES+): 500,5 (M+1); MS (ES-): 498,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu raport de 1:1].

Scheme 77



Prepararea 1-(2-(tert-butyl(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidaei (77b)

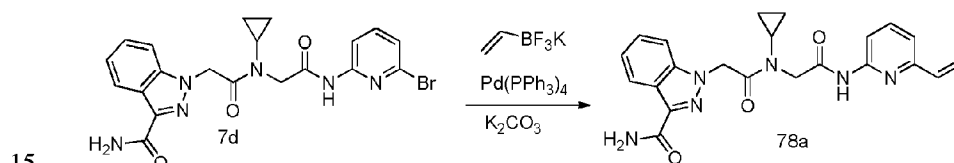
Etapa-1: Prepararea 2-(tert-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (77a)
 Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (300 mg, 1,07 mmoli) cu 2-metilpropan-2-amină (0,2 mL, 1,93 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare 2-(tert-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**77a**) (226 mg, 0,83 mmoli, 77%) sub forma unui ulei galben care s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,09

(s, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,00 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,72; MS (ES+): 273,4 (M+1); MS (ES-): 271,3 (M-1).

Etapă-2: Prepararea 1-(2-(terț-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (77b)

Reacționarea 2-(terț-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**77a**) (210 mg, 0,77 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (203 mg, 0,92 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0 la 50%] 1-(2-(terț-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**77b**) (37 mg, 0,078 mmoli, 10% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H, D_2O înlocuibil), 8,18 (dt, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H, D_2O înlocuibil), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,29 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,23; MS (ES+): 474,5 (M+1), 496,4 (M+Na); MS (ES-): 508,6 (M+Cl).

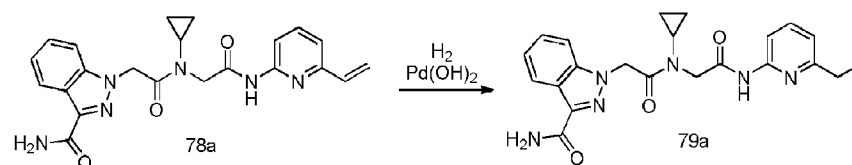
Scheme 78



Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-vinilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (78a)

La o soluție degazată de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (170 mg, 0,36 mmoli) în dioxan (5 mL) s-a adăugat viniltrifluoroborat de potasiu (97 mg, 0,72 mmoli), paladiu tetrachistifenilfosfinic (0) (42 mg, 0,036 mmoli), soluție degazată de carbonat de potasiu (100 mg, 0,72 mmoli) în apă (0,5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat în atmosferă de argon timp de 16 h, s-a stins cu apă (30 mL) și EtOAc (40 mL). Straturile organice s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (20 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc-MeOH (9:1) în hexan 0 la 100%] pentru a se obține 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-vinilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**78a**) (80 mg, 0,191 mmoli, 53% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,57 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,13 (m, 2H), 6,72 (dd, $J = 17,4, 10,8$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J = 17,5, 1,8$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,46 (dd, $J = 10,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 1,10 - 0,84 (m, 4H); MS (ES+): 419,5 (M+1); (ES-) 453,4,5 (M+Cl).

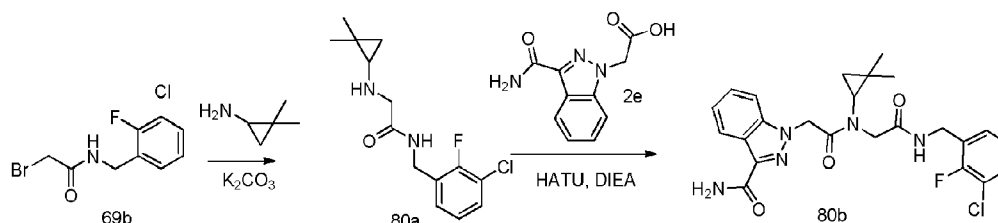
Scheme 79



Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-etilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (79a)

O soluție de 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-vinilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**78a**) (35 mg, 0,084 mmoli) în EtOAc (5 mL) conținând $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (12 mg, 0,084 mmoli) s-a hidrogenat la presiune atmosferică timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a filtrat peste o plasă de Celite pentru a se îndepărta catalizatorul, și filtratul s-a concentrat in vid. Restul s-a purificat prin cromatografie flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] pentru a se obține 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-etilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**79a**) (18 mg, 0,043 mmoli, 51% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,53 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,65 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,07 - 0,87 (m, 4H); MS (ES+): 421,5 (M+1); (ES-): 419,5 (M-1).

Scheme 80



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2,2-dimetilciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (80b)

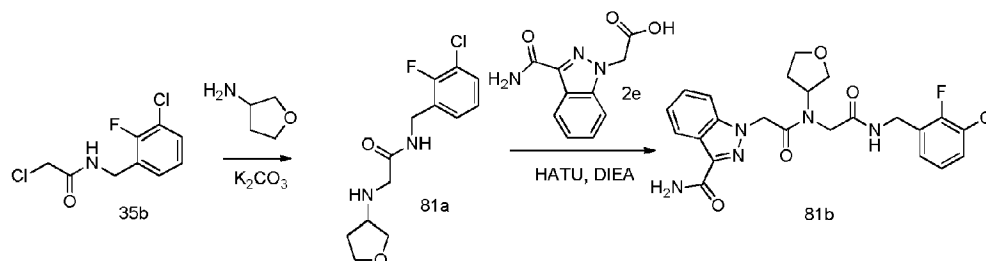
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2,2-dimetilciclopropil)amino)acetamidei (80a)

Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (300 mg, 1,07 mmoli) cu 2,2-dimetilciclopropanamină (182 mg, 2,14 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2,2-dimetilciclopropil)amino)acetamidei (**80a**) (305 mg, 1,07 mmoli, 100%) sub forma unui ulei galben care s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 285,4 (M+1); MS (ES⁻): 283,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2,2-dimetilciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (80b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2,2-dimetilciclopropil)amino)acetamidei (**80a**) (305 mg, 1,07 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (282 mg, 1,29 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 50%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(2,2-dimetilciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**80b**) (68 mg, 0,14 mmoli, 1% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,83 (*J* = 5,7 Hz) & 8,50 (*J* = 5,8 Hz (2t, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,73 & 7,70 (2s, 1H), 7,58 - 7,36 (m, 4H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,74 - 5,25 (m, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 4,17 - 3,81 (m, 2H), 2,96 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 1,28 & 0,96 (2s, 3H), 1,18 & 0,91 (2s, 3H), 0,87 - 0,74 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,23, -121,56; MS (ES⁺): 486,5 (M+1), 508,5 (M+Na); MS (ES⁻): 484,5 (M-1), 520,5 (M+Cl).

Scheme 81



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (81b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidei (81a)

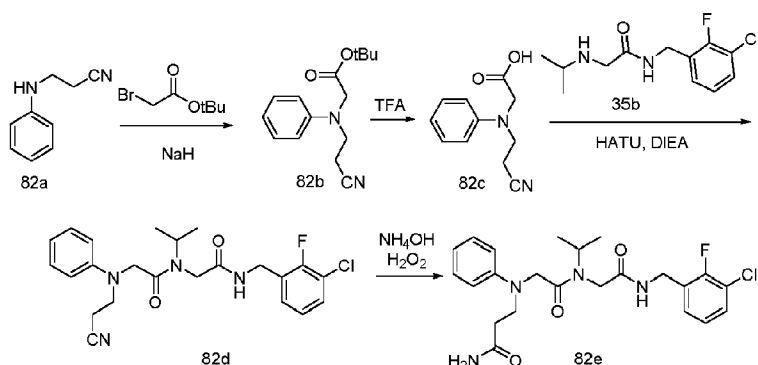
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (300 mg, 1,27 mmoli) cu tetrahidrofuran-3-amină (332 mg, 3,81 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidă (**81a**) (152 mg, 0,53 mmoli, 42% randament) sub forma unui ulei limpede; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, D₂O inlocuibil), 7,48 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,83 - 3,55 (m, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,35 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 1H); MS (ES⁺), 287,3 (M+1); (ES⁻): 285,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (81b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidei (**81a**) (110 mg, 0,38 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-

il)acetic (**2e**) (93 mg, 0,42 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahydrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**81b**) (136 mg, 0,28 mmoli, 73% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,49 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,25 - 8,09 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,00 (m, 7H), 5,75 - 5,56 (m) și 5,40 (s) (2H), 4,95 - 4,71 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,5$ Hz) (2d, 2H), 4,25 (s) și 4,03 - 3,73 (m) (4H), 3,63 - 3,48 (m, 2H), 2,17 - 1,62 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,27, -121,73; MS (ES+) 488,5 (M+1); 510,5 (M+Na); MS (ES-), 486,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 1:1].

Scheme 82



Prepararea 3-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)(fenil)amino)propanamidei (**82e**)

Etapa-1: Prepararea 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetatului de terț-butil (**82b**)

Reacționarea 3-(fenilamino)propanitrilului (**82a**) (1,0 g, 6,84 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (1,11 mL, 7,52 mmoli) utilizând hidru de sodiu (0,274 g, 6,84 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 57 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc in hexan 0 la 50%] 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetat de terț-butil (**82b**) (148 mg, 0,57 mmoli, 8% randament) sub forma unui ulei incolor; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,76 - 6,51 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+): 283,5 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetic (**82c**)

Reacționarea 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetatului de terț-butil (**82b**) (141 mg, 0,542 mmoli) cu TFA (0,42 mL, 5,42 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetic (**82c**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 205,3 (M+1); MS (ES-): 203,3 (M-1).

Etapa-3: Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-((2-cianoetil)(fenil)amino)-N-izopropilacetamidei (**82d**)

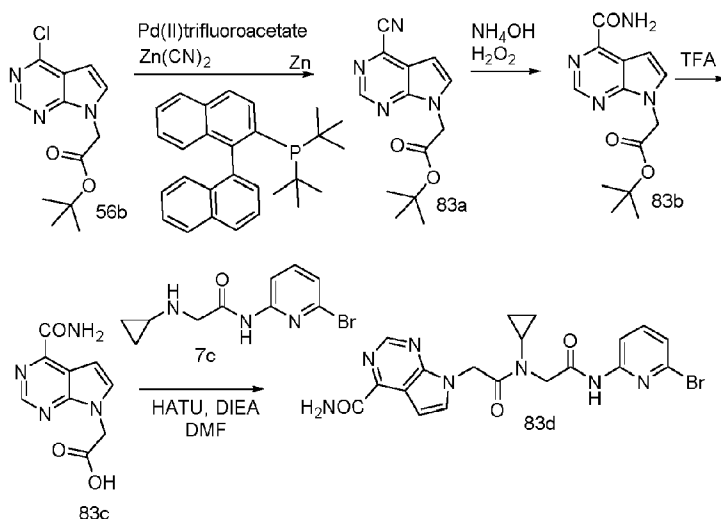
Reacționarea acidului 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetic (**82c**) (110 mg, 0,544 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**35b**) (141 mg, 0,54 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-((2-cianoetil)(fenil)amino)-N-izopropilacetamidei (**82d**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES-): 443,5 (M-1).

Etapa-4: Prepararea 3-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)(fenil)amino)propanamidei (**82e**)

Reacționarea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-((2-cianoetil)(fenil)amino)-N-izopropilacetamidei (**82d**) (242 mg, 0,54 mmoli) in etanol (5 mL) utilizand NH_4OH apos (2,12 mL, 54,4 mmoli) și H_2O_2 (apos 35%, 0,95 mL, 10,88 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Prima coloană: gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH in CHCl_3 0-30%; Cea de-a doua coloană: Gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH in CHCl_3 0-10%] 3-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)(fenil)amino)propanamidă (**82e**) (53 mg, 0,11 mmoli, 21% randament) sub forma unui solid alb stins sub forma unui amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (t, $J = 5,8$ Hz) și 8,28 (t, $J = 6,0$ Hz) (2t, 1H), 7,56 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,82 (bs, 1H), 6,70 - 6,49 (m, 3H), 4,67 - 4,52 și 4,19 - 4,05 (m, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 4,30 și 4,14 (2s, 2H), 4,01 și 3,79 (2s, 2H), 3,57 - 3,44 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 1,18

(d, $J = 6,4$ Hz) și 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,30, -121,90; MS (ES+): 463,5 (M+1), 485,5 (M+Na); MS (ES-): 461,5 (M-1), 497,5 (M+Cl).

Scheme 83



Prepararea 7-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină-4-carboxamidei (83d)

Etapa-1: Prepararea 2-(4-ciano-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (83a)

La o soluție degazată de 2-(4-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetat de terț-butil (56b) (0,54 g, 2,02 mmoli) în DMA (10 mL) s-a adăugat dicianozinc (237 mg, 2,02 mmoli), 1,1'-binaftil-2-ildi-terț-butilfosfină (80 mg, 0,20 mmoli), (II)trifluoroacetat de paladiu (34 mg, 0,10 mmoli), Zn (66 mg, 1,01 mmoli) și s-a încălzit la 95 °C timp de 16 h. Amestecul s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (20 mL), s-a filtrat peste plasă de Celite și s-a spălat cu EtOAc (2x15 mL). Filtratul combinat s-a spălat cu apă (2 x 40 mL), saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc în hexani 0 la 100%] pentru a se obține 2-(4-ciano-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetat de terț-butil (83a) (80 mg, 0,31 mmoli, 15% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES-): 257,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 2-(4-carbamoi-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (83b)

Reacționarea 2-(4-ciano-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (83a) (350 mg, 1,36 mmoli) în etanol (10 mL) utilizând NH_4OH apos (1,06 mL, 27,1 mmoli) și H_2O_2 (apos 35%, 0,42 mL, 13,55 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare 2-(4-carbamoi-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetat de terț-butil (83b) (360 mg, 1,30 mmoli, 96% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 277,4 (M+1); MS (ES-): 275,3 (M-1).

Etapa-3: Prepararea acidului 2-(4-carbamoi-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (83c)

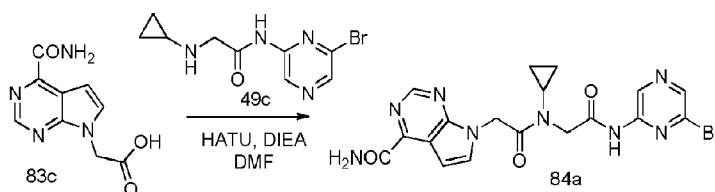
Reacționarea 2-(4-carbamoi-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetatului de terț-butil (83b) (340 mg, 1,23 mmoli) cu TFA (0,95 mL, 12,31 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(4-carbamoi-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (83c) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 221,3 (M+1); MS (ES-): 219,2 (M-1).

Etapa-4: Prepararea 7-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină-4-carboxamidei (83d)

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (7c) (70 mg, 0,26 mmoli) cu acid 2-(4-carbamoi-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (83c) (57 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] 7-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină-4-carboxamidă (83d) (60 mg, 0,13 mmoli, 49% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,94 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,50

(s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 1,04 - 0,89 (m, 4H); MS (ES+): 472,5, 474,5 (M+1); MS (ES-); 470,4, 472,4 (M-1).

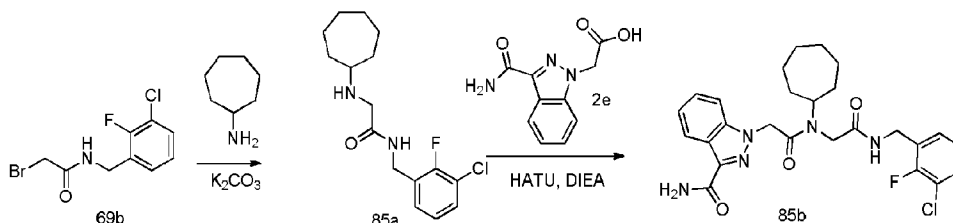
Scheme 84



Prepararea 7-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopopil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină-4-carboxamiei (84a)

Reacționarea N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopopilamino)acetamiei (**49c**) (70 mg, 0,26 mmoli) cu acid 2-(4-carbamoi-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetic (**83c**) (57 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 40%] 7-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopopil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină-4-carboxamidă (**84a**) (55 mg, 0,12 mmoli, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 1,06 - 0,92 (m, 4H); MS (ES+): 473,4 și 475,4 (M+1); MS (ES-): 471,3 și 473,3 (M-1).

Scheme 85



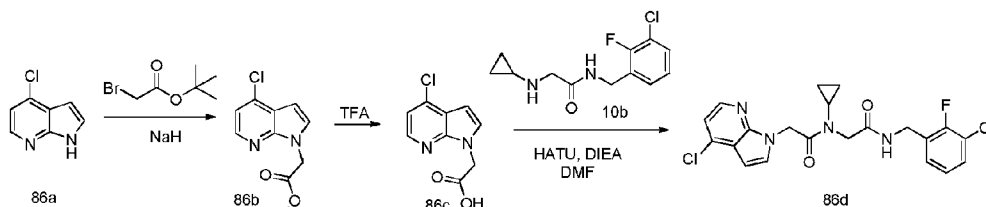
Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(cicloheptil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamiei (85b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(cicloheptilamino)acetamiei (**85a**) Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamiei (**69b**) (313 mg, 1,12 mmoli) cu cicloheptanamină (0,17 mL, 1,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(cicloheptilamino)acetamiei (**85a**) sub forma unui ulei galben care s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 313,4 (M+1); MS (ES-): 311,4 (M-1), 347,4 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(cicloheptil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamiei (85b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(cicloheptilamino)acetamiei (**85a**) (347 mg, 1,12 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (365 mg, 1,66 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0 la 10%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(cicloheptil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**85b**) (136 mg, 0,27 mmoli, 24% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 (t, $J = 5,8$ Hz) & 8,37 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,35 (m, 5H), 7,32 - 6,96 (m, 2H), 5,59 & 5,46 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,31 (d, $J = 5,7$ Hz) (2d, 2H), 4,27 - 4,21 & 3,98 - 3,87 (m, 1H), 4,19 & 3,82 (2s, 2H), 1,69 - 1,40 (m, 11H), 1,36 - 1,23 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,10, -121,72; MS (ES+): 514,8 și 516,7 (M+1), 536,7 și 538,6 (M+Na); MS (ES-): 512,3, 514,6 (M-1), 548,5 (M+Cl).

Scheme 86



Prepararea 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (86d)

Etapă-1: Prepararea 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)acetatului de terț-butil (86b)

5 Reacționarea 4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridinei (**86a**) (2,0 g, 13,11 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (2,32 mL, 15,73 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 50%] terț-butil 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)acetat (**86b**) (3 g, 11,25 mmoli, 86% randament) sub forma unui ulei incolor; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

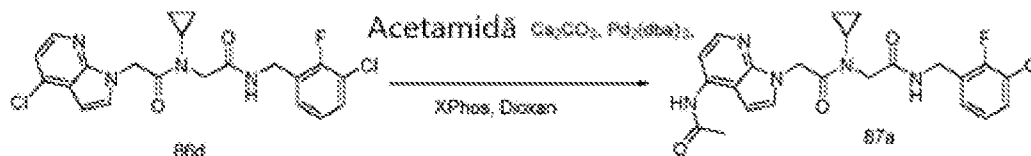
Etapă-2: Prepararea acidului 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)acetic (86c)

15 Reacționarea 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)acetatului de terț-butil (**86b**) (1,5 g, 5,62 mmoli) cu TFA (4,33 mL, 56,2 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)acetic (**86c**) (940 mg, 4,46 mmoli, 79% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H); MS (ES⁺): 211,2 (M+1); (ES⁻) 209,1 (M-1).

Etapă-3: Prepararea 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (86d)

20 Reacționarea acidului 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)acetic (**86c**) (330 mg, 1,57 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (402 mg, 1,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH-EtOAc (1:9) în hexani 0 la 70%] 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**86d**) (580 mg, 1,29 mmoli, 82% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 1,05 - 0,87 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,61; MS (ES⁻): 447,3 și 449,5 (M-1), 483,4 și 485,4 (M+Cl).

Scheme 87

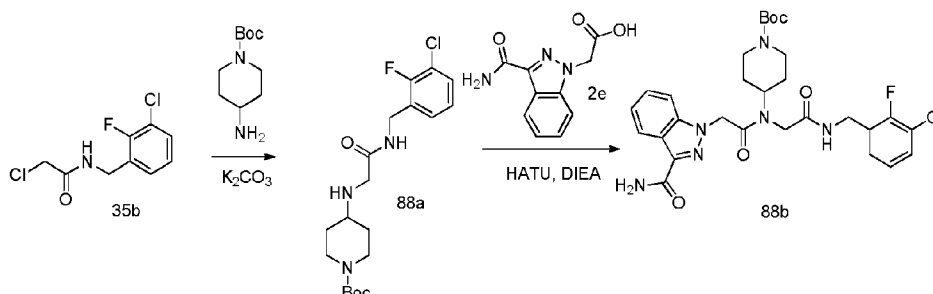


Prepararea 2-(4-acetamido-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (87a)

35 La o soluție degazată de 2-(4-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**86d**) (300 mg, 0,67 mmoli) în dioxan (10 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (326 mg, 1,0 mmoli), acetamidă (79 mg, 1,34 mmoli), diciohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (32 mg, 0,067 mmoli), Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0,033 mmoli) și s-a încălzit la 80 °C timp de 16 h. Amestecul s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (5 mL), s-a filtrat peste plasă de Celite și s-a spălat cu EtOAc (2 x 5 mL). Filtratul s-a spălat cu apă (2 x 30 mL), saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] pentru a se obține 2-(4-acetamido-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**87a**) (105 mg, 0,22 mmoli, 33% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,35 (d, J = 3,6

Hz, 1H), 7,27 - 7,07 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,03 - 0,84 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,62; MS (ES+) 472,5 (M+1); MS (ES-): 470,5 (M-1), 506,5 (M+Cl).

Scheme 88



5

Prepararea 4-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidină-1-carboxilatului de terț-butil (88b)

Etapa-1: Prepararea 4-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidină-1-carboxilatului de terț-butil (88a)

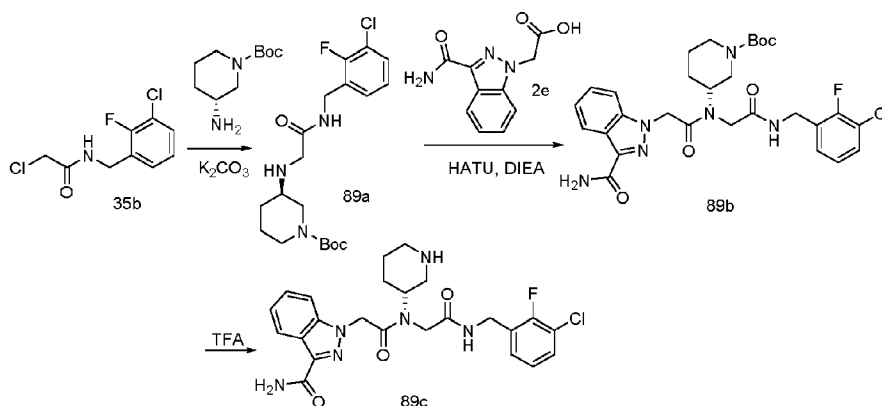
10 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 5,3 mmoli) cu 4-aminopiperidină-1-carboxilat de terț-butil (1,06 g, 5,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] 4-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidină-1-carboxilat de terț-butil (**88a**) (762 mg, 1,91 mmoli, 90 %) sub forma unui ulei limpede. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,87 - 2,63 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20 - 1,01 (m, 2H); MS (ES+): 400,5 (M+1); MS (ES-): 398,4 (M-1).

15 **Etapa-2: Prepararea 4-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidină-1-carboxilatului de terț-butil (88b)**

20 Reacționarea 4-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidină-1-carboxilatului de terț-butil (**88a**) (660 mg, 1,65 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (398 mg, 1,82 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 4-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidină-1-carboxilat de terț-butil (**88b**) (442 mg, 0,74 mmoli, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,36 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 - 7,06 (m, 7H), 5,67 și 5,48 (2s, 2H), 4,46 (d, $J = 3,7$ Hz) și 4,31 (d, $J = 4,9$ Hz) (2d, 2H), 4,21 și 3,86 (2s, 2H), 4,37-3,90 (m, 3H), 2,77 (m, 2H), 1,40 (m, 13H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,12, -121,67; MS (ES+): 623,6 & 625,7 (M+Na); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 2:1].

30

Scheme 89



35

Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (89c)

Etapa-1: Prepararea 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidină-1-carboxilatului de (R)-terț-butil (89a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (35b) (500 mg, 5,3 mmoli) cu 3-aminopiperidină-1-carboxilat de (R)-terț-butil (1,06 g, 5,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidină-1-carboxilat de (R)-terț-butil (**89a**) (850 mg, 2,13 mmoli, 100%) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 400,5 (M+1); MS (ES-): 398,4 (M-1).

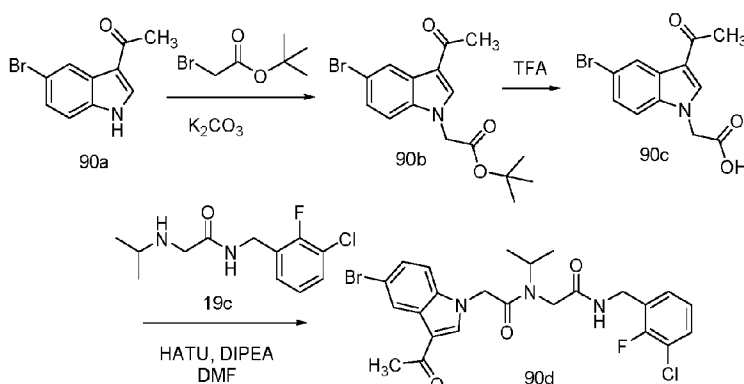
Etapa-2: Prepararea 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidină-1-carboxilatului de (R)-terț-butil (89b)

Reacționarea 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidină-1-carboxilatului de (R)-terț-butil (**89a**) (710 mg, 1,78 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (428 mg, 1,95 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] (R)-terț-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidină-1-carboxilat (**89b**) (520 mg, 0,87 mmoli, 49% randament) sub forma unui solid alb. MS (ES+): 602,6 (M+1).

Etapa-3: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (89c)

Reacționarea 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidină-1-carboxilatului de (R)-terț-butil (**89b**) (495 mg, 0,82 mmoli) cu TFA (0,32 mL, 4,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**89c**) (300 mg, 0,6 mmoli, 73% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J* = 5,6 Hz) și 8,37 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,03 (m, 7H), 5,75 - 5,51 (m) și 5,45 (s) (2H), 4,52 - 4,38 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,7 Hz) și 4,22 (d, *J* = 4,6 Hz) (2d, 2H), 4,17 - 4,04 și 3,85-3,75 (2m, 1H), 3,89 și 3,17 (2s, 2H), 3,12 - 2,65 (m, 2H), 2,45 - 2,18 (m, 2H), 1,96 - 1,25 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,45 (TFA varf), -121,17, -121,70; MS (ES⁺) 501,5 (M+1); 499,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 2:1].

Scheme 90



Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (90d)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (90b)

Reacționarea 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanonei (**90a**) (preparat în conformitate cu procedura raportată de Denis, Jean-Noel și colab. în Cererea int. PCT, WO 2013/014102, 8,24 g, 34,6 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (6,14 mL, 41,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56 a obținut după finalizare 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**90b**) (11,26 g, 32,0 mmoli, 92% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 352,2, 354,3 (M+2), 374,4, 376,3 (M+Na); (ES-): 350,3, 352,3 (M-2), 386,3, 388,3 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetic (90c)

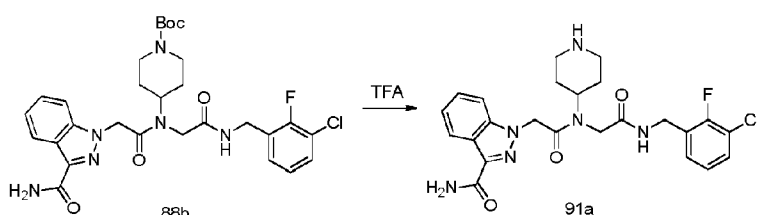
Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**90b**) (11,15 g, 31,7 mmoli) cu TFA (48,8 mL, 633 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetic (**90c**) (11,38 g, 38,4 mmoli, 88% randament) sub forma unui solid roz în care forma aductului TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,33 (bs, 1H, D₂O inlocuibil), 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54

(d, $J = 8,8$, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,7$, 2,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); MS (ES+): 296,2, 298,2 (M+2); (ES-) 294,2, 296,2 (M-2).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (90d)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetic (**90c**) (1,6 g, 5,4 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (1,4 g, 5,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0-100%] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**90d**) (1,67 g, 3,11 mmoli, 58% randament) sub forma unui solid galben difuz ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H, un alt triplet al protonului amidic al unuia dintre cei doi rotameri s-a suprapus în această regiune), 7,56 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (td, $J = 7,9$, 1,1 Hz) & 6,99 (td, $J = 7,9$, 1,1 Hz) (2td, 1H), 5,37 & 5,18 (2s, 2H), 4,65 - 4,51 & 4,27 - 4,18 (2m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,17 & 3,84 (2s, 2H), 2,44 & 2,42 (2s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz) & 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,76; MS (ES+): 536,49 și 538,49 (M+1), 558,5 și 560,5 (M+Na); (ES-): 534,36 și 536,41 (M-1), 570,4 și 572,4 (M+Cl).

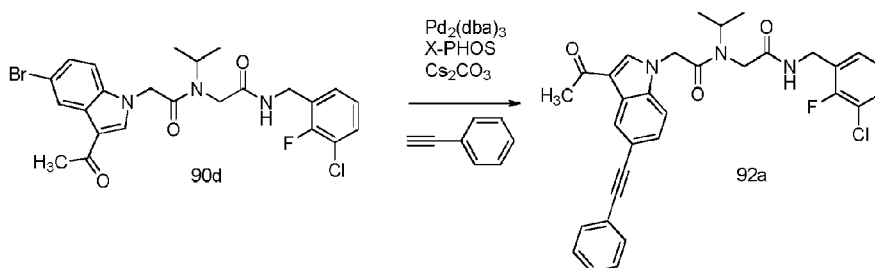
Scheme 91



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (91a)

Reacționarea 4-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidină-1-carboxilatului de terț-butil (**88b**) (500 mg, 0,92 mmoli) cu TFA (0,35 mL, 4,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**91a**) (386 mg, 0,77 mmoli, 84% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,42 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,04 (m, 7H), 5,65 și 5,44 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 5,4$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,7$ Hz) (2d, 2H), 4,21 și 3,84 (2s, 2H), 4,32-4,30 și 4,12 - 3,95 (2m, 1H), 3,22-3,01 (m, 2H), 2,85 - 2,69 și 2,69 - 2,56 (2m, 2H), 1,94 - 1,40 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -73,53 (TFA varf), -121,18, -121,66; MS (ES+): 501,6 (M+1); 499,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 3:2].

Scheme 92

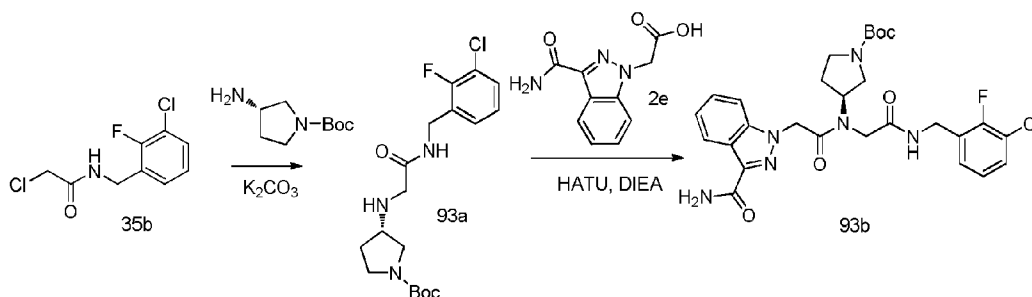


Prepararea 2-(3-acetil-5-(feniletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (92a)

Un amestec solid de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**90d**) (113 mg, 0,21 mmoli), CS_2CO_3 (69 mg, 0,21 mmoli), diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS, 20 mg, 0,04 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg, 0,02 mmoli) s-a purjat în flux pozitiv de azot timp de 10 min, apoi s-a adăugat fenilacetilenă (0,023 mL, 0,21 mmoli) și toluen anhidru (10 mL) sub un flux pozitiv de azot. Balonul de reacție s-a încălzit la 90 °C timp de 8 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (50 mL), s-a filtrat printr-o plasă de Celite, ulterior plasa s-a clătit cu EtOAc (3 x 20 mL). Filtratul s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a evaporat pentru uscare. Restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0 la 20%] pentru

a se obține 2-(3-acetil-5-(feniletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**92a**) (63 mg, 54% randament) sub forma unui solid maroniu ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (*t*, *J* = 5,7 Hz) și 8,43 - 8,26 (*m*) (3H), 7,63 - 7,34 (*m*, 9H), 7,30 - 6,96 (*m*, 1H), 5,39 & 5,21 (2s, 2H), 4,67 - 4,53 & 4,32 - 4,19 (2m, 1H), 4,48 (*d*, *J* = 5,9 Hz) & 4,34 (*d*, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,19 & 3,86 (2s, 2H), 2,46 & 2,44 (2s, 3H), 1,26 (*d*, *J* = 6,4 Hz) & 1,01 (*d*, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,18, -121,77; MS (ES⁺): 558,7 & 560,6 (*M*+1); (ES⁻): 556,6 & 558,6 (*M*-1).

Scheme 93



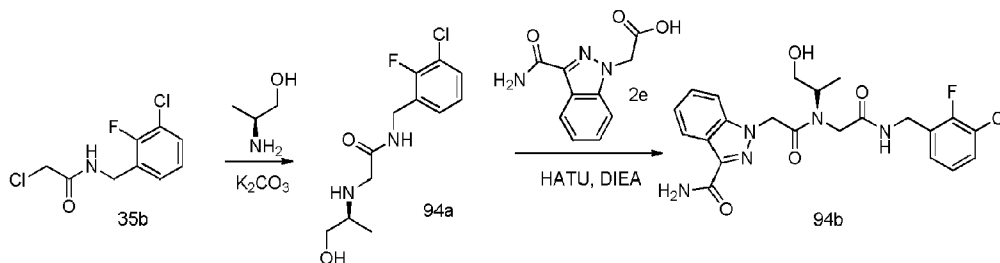
Prepararea 3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)pirolidină-1-carboxilatului de (S)-terț-butil (93b)

Etapa-1: Prepararea 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)pirolidină-1-carboxilatului de (S)-terț-butil (93a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu 3-aminopirrolidină-1-carboxilat de (S)-terț-butil (690 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)pirolidină-1-carboxilat de (S)-terț-butil (**93a**) (500 mg, 1,3 mmoli, 87%) sub forma unui ulei galben; MS (ES⁺): 386,5 (*M*+1). Etapa-2: Prepararea 3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)pirolidină-1-carboxilatului de (S)-terț-butil (**93b**)

Reacționarea 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)pirolidină-1-carboxilatului de (S)-terț-butil (**93a**) (300 mg, 0,78 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (187 mg, 0,86 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] 3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)pirolidină-1-carboxilat de (S)-terț-butil (**93b**) (352 mg, 0,6 mmoli, 77% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (*t*, *J* = 5,6 Hz) și 8,44 (*t*, *J* = 5,0 Hz) (2t, 1H), 8,22 - 8,13 (*m*, 1H), 7,77 - 7,65 (*m*, 1H), 7,64 - 7,01 (*m*, 7H), 5,70 și 5,42 (2s, 2H), 4,84 - 4,63 (*m*, 1H), 4,47 (*d*, *J* = 5,1 Hz) și 4,31 (*d*, *J* = 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,26 și 3,91 (2s, 2H), 3,46 - 2,95 (*m*, 2H), 2,19 - 1,80 (*m*, 2H), 1,41 și 1,37 (2s, 9H), 0,89 - 0,77 (*m*, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,24, -121,68; MS (ES⁺): 587,6 (*M*+1); MS (ES⁻): 585,6 (*M*-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri]

Scheme 94



Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (94b)

Etapa-1: Prepararea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)acetamidei (94a)

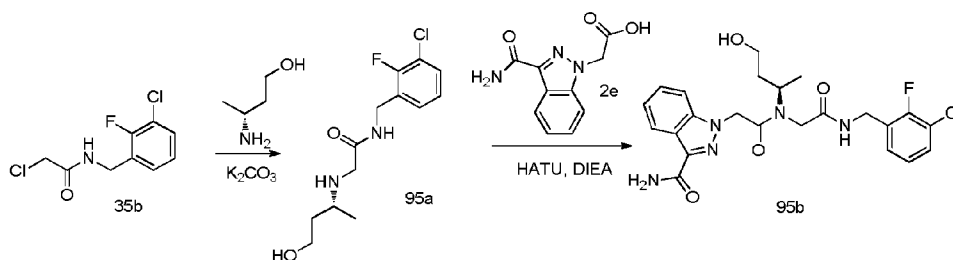
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu (S)-2-aminopropan-1-ol (278 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-

hidroxipropan-2-il)amino)acetamidă (**94a**) (200 mg, 0,73 mmoli, 49%) sub forma unui ulei galben; MS (ES⁺): 275,4, 277,4 (M+1, M+3).

Etapa-2: Prepararea (S)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (94b**)**

- 5 Reacționarea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)acetamidei (**94a**) (200 mg, 0,73 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (176 mg, 0,8 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] (S)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**94b**) (210 mg, 0,44 mmoli, 61% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 - 8,46 (m, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60-6,89 (m, 7H), 5,83 - 5,31 (m, 3H), 4,86-4,11 (m, 4H), 4,00-3,72 (m, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 3,32 - 3,13 (m, 1H), 1,17 - 0,88 (m, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,26, -121,65; MS (ES⁺): 476,5 (M+1); (ES⁻): 474,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri]

Scheme 95



Prepararea (R)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (95b**)**

- 20 **Etapa-1: Prepararea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidei (**95a**)**

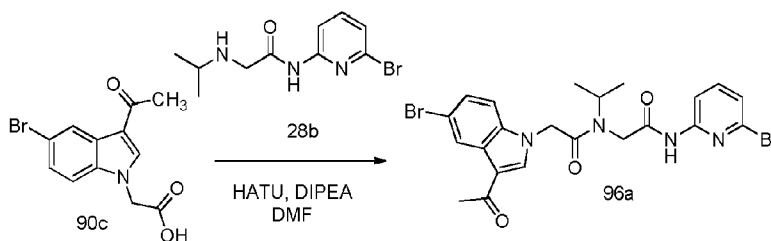
25 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu (R)-3-aminobutan-1-ol (378 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidă (**95a**) (150 mg, 0,52 mmoli, 25%) sub forma unui ulei galben; MS (ES⁺): 289,4 (M+1); MS (ES⁻): 287,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (95b**)**

- 30 Reacționarea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidei (**95a**) (150 mg, 0,52 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (125 mg, 0,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] (R)-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**95b**) (43 mg, 0,088 mmoli, 17% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 - 8,46 (m, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60-6,89 (m, 7H), 5,83 - 5,31 și 4,86-4,11 și 4,00-3,72 (3m, 8H), 3,55 - 3,39 și 3,32 - 3,13 (2m, 2H), 1,17 - 0,88 (m, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,26, -121,77; MS (ES⁺): 490,5 (M+1); (ES⁻): 488,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 1:1].

40

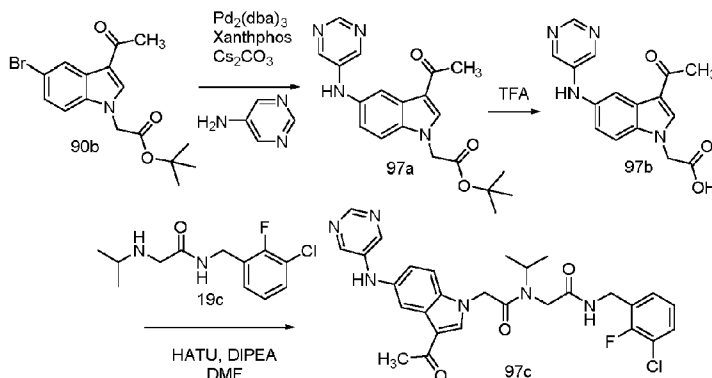
Scheme 96



Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (96a**)**

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidei (**28b**) (1,1 g, 4,05 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetic (**90c**) (1,2 g, 4,05 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**96a**) (1,5 g, 2,73 mmoli, 67% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (ca un amestec de rotameri) δ 11,20 și 10,81 (2s, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 8,17 și 8,01 (2d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 și 7,70 (2t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,27 (m, 3H), 5,41 și 5,20 (2s, 2H), 4,69 - 4,55 și 4,32-4,20 (2m, 1H), 4,42 și 4,04 (2s, 2H), 2,44 și 2,43 (2s, 3H), 1,26 și 1,03 (2d, *J* = 6,4 Hz, 6H); MS (ES+): 551,4, 553,4 (M+1); MS (ES-): 583,4, 585,4 (M+Cl).

Scheme 97



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**97c**)

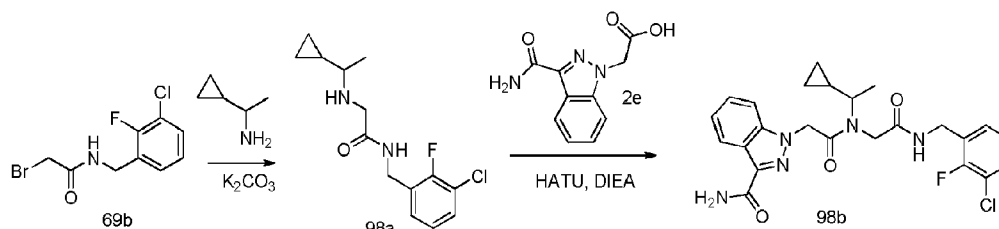
Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**97a**)

La o soluție degazată de DMF (12 mL) într-un reactor etanșat s-au adăugat 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**90b**) (1,05 g, 2,98 mmoli), carbonat de cesiu (1,94 g, 5,96 mmoli), pirimidin-5-amină (340 mg, 3,58 mmoli), Pd₂(dba)₃ (273 mg, 0,3 mmoli), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (Xantphos, 172 mg, 0,3 mmoli) și s-a încălzit cu agitare la 100 °C timp de 16 h. Amestecul s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (30 mL) și s-a filtrat peste plasă de Celite. Plasa s-a spălat cu EtOAc (2 x 15 mL) și filtratul combinat s-a concentrat pentru a se obține un rest brut care s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] pentru a se obține 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**97a**) (0,34 g, 0,93 mmoli, 31% randament) sub forma unui solid galben deschis; MS (ES+): 367,5 (M+1), MS (ES-): 401,4 (M+Cl). Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**) Reacționarea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**97a**) (340 mg, 0,93 mmoli) cu TFA (1,43 mL, 18,56 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**) (250 mg, 0,81 mmoli, 87% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis. ¹HRMN a arătat produsul ca un amestec de rotameri și datele corespund Rotamerului major; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,7-13,1 (bs, 1H, D₂O inlocuibil), 8,67 - 8,51 (m, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); MS (ES+) 311,4 (M+1), MS (ES-) 309,3 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**97c**)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**) (80 mg, 0,26 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (67 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl₃ 0-100%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**97c**) (68 mg, 0,12 mmoli, 48% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (ca un amestec de doi rotameri) δ 8,83 și 8,35 (2t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,57 și 8,56 (2s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,25 și 8,20 (2s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 3H), 7,25 - 6,96 (m, 2H), 5,34 și 5,15 (2s, 2H), 4,69 - 4,51 și 4,28 - 4,21 (2m, 1H), 4,47 și 4,34 (2d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 2,41 și 2,40 (2s, 3H), 1,25 și 1,00 (2d, *J* = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (ca un amestec de doi rotameri) δ -121,18 și -121,77; MS (ES+): 551,6 (M+1), MS (ES-): 549,5 (M-1).

Scheme 98



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (98b)

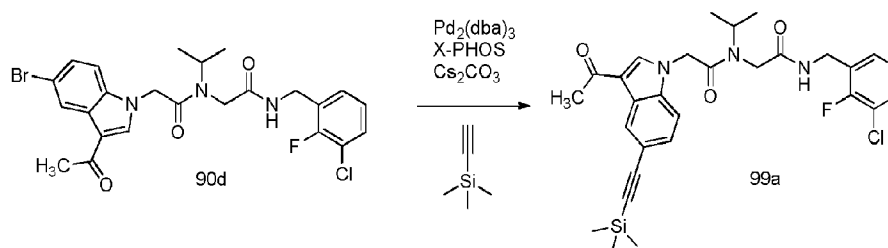
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamidei (98a)

5 Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (307 mg, 1,09 mmoli) cu 1-ciclopropiletanamină (93 mg, 1,09 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamidă (**98a**) sub forma unui ulei galben care s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 285,4 (M+1); MS (ES-): 283,3 (M-1).

10 **Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (98b)**

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamidei (**98a**) (312 mg, 1,1 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (288 mg, 1,32 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 10%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**98b**) (115 mg, 0,24 mmoli, 22% randament) sub forma unui solid galben difuz ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,30 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,74 și 7,70 (2s, 1H), 7,61 - 7,33 (m, 5H), 7,30 - 7,00 (m, 2H), 5,76 - 5,35 (m, 2H), 4,54 - 4,21 (m) și 3,96 (s) (4H), 3,80 - 3,46 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz) și 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 3H), 0,93 - 0,76 (m) și 0,64 - 0,37 (m) și 0,31 - 0,14 (m) și 0,13 - 0,02 (m) (5H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,19, - 121,75; MS (ES+): 486,5 (M+1), 508,5 (M+Na); (ES-) 484,5 (M-1), 520,5 (M+Cl).

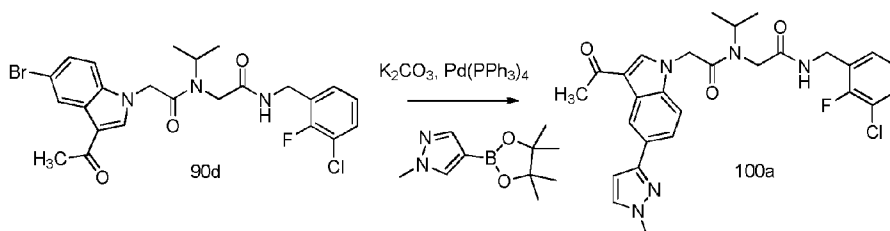
Scheme 99



25 **Prepararea 2-(3-acetil-5-((trimetilsilil)etynil)-1H-indol-1-yl)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (99a)**

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-yl)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (504 mg, 0,94 mmoli) cu etiniltrimetilsilan (0,13 mL, 0,94 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în schema 92 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 100%; cea de-a doua coloană: gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH/EtOAc (9:1) în hexani 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-((trimetilsilil)etynil)-1H-indol-1-yl)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**99a**) (21 mg, 0,038 mmoli, 4% randament) sub forma unui solid galben ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (t, *J* = 5,8 Hz) și 8,42 - 8,22 (m) (3H), 7,62 - 6,96 (m, 5H), 5,37 și 5,19 (2s, 2H), 4,65 - 4,52 și 4,26 - 4,21 (2m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 2,44 și 2,42 (2s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H), 0,40 - 0,08 (m, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 121,20, -121,77 (d, *J* = 4,0 Hz); MS (ES+): 554,6 & 556,6 (M+1), 576,6 & 578,7 (M+Na); MS (ES-): 588,5 & 590,6 (M+Cl).

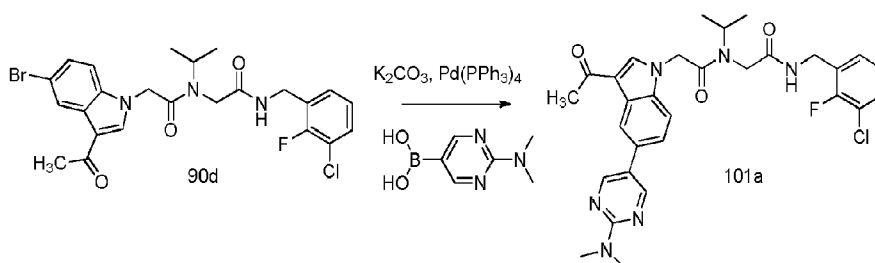
Scheme 100



Prepararea 2-(3-acetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (100a)

La o soluție degazată de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**90d**) (150 mg, 0,28 mmoli), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (70 mg, 0,335 mmoli) în dioxan (4 mL) s-a adăugat o soluție de K_2CO_3 (1,12 mL, 0,56 mmoli) în apă (1 mL) urmată de paladiu tetrachistrifenilfosfinic(O) (32 mg, 0,028 mmoli) și s-a încălzit la 80 °C timp de 4h. Amestecul s-a răcit până la temperatura camerei și s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și apă (60 mL). Stratul organic s-a separat s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în $CHCl_3$ 0 la 30%] pentru a se obține 2-(3-acetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**100a**) (85 mg, 0,16 mmoli, 57% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) (un amestec de doi rotameri în raport de 2:1) δ 8,83 și 8,35 (2t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,24 și 8,19 (2s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 4H), 7,26 - 7,17 și 7,05 - 6,96 (2m, 1H), 5,34 și 5,16 (2s, 2H), 4,65 - 4,52 și 4,30 - 4,21 (2m, 1H), 4,48 și 4,34 (2d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 3,88 și 3,87 (2s, 3H), 2,44 și 2,42 (2s, 3H), 1,25 și 1,00 (2d, $J = 6,4$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $DMSO-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ -121,19 și -121,79; MS (ES+): 538,6 (M+1), 560,6 (M+Na); MS (ES-): 536,6 (M-1).

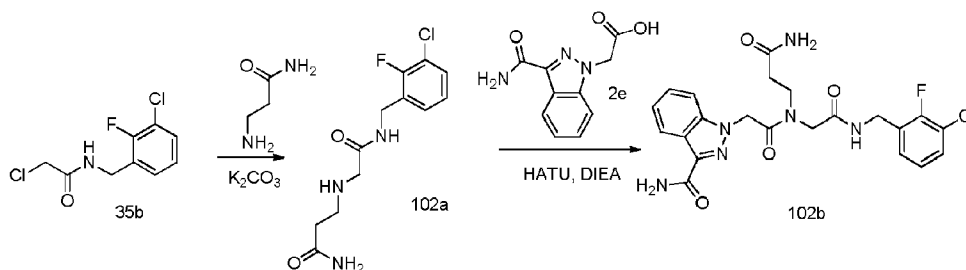
Scheme 101



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (101a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilboronic (56 mg, 0,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în $CHCl_3$ 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**101a**) (26 mg, 0,045 mmoli, 16% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) (amestecul de rotameri) 8,83 și 8,35 (2t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,65 și 8,646 (2s, 2H), 8,31 și 8,26 (2s, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,16 și 7,07 - 6,95 (2m, 2H), 5,38 și 5,20 (2s, 2H), 4,65 - 4,53 și 4,29-4,22 (2m, 1H), 4,48 și 4,33 (2d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 3,25-3,10 (m, 6H), 2,45 și 2,44 (2s, 3H), 1,26 și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $DMSO-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ -121,18 și -121,78; MS (ES+): 579,7 (M+1), 601,7 (M+Na), MS (ES-): 577,6 (M-1).

Scheme 102



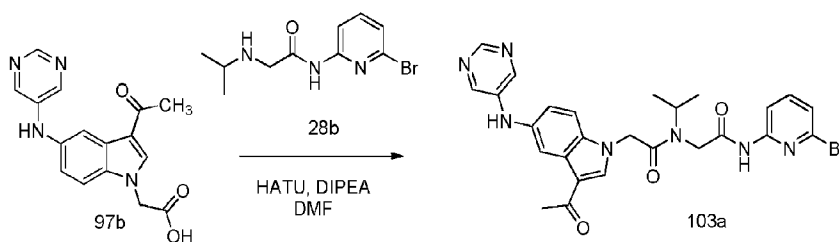
Prepararea 1-(2-((3-amino-3-oxopropil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (102b)

Etapa-1: Prepararea 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)propanamidei (102a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu hidrociorură de 3-aminopropanamidă (462 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)propanamidă (**102a**) (168 mg, 0,77 mmoli, 52%) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 288,4 (M+1), 310,3 (M+Na); (ES-): 286,3 (M-1). Etapa-2: Prepararea 1-(2-((3-amino-3-oxopropil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**102b**)

Reacționarea 3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)propanamidei (**102a**) (168 mg, 0,77 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (200 mg, 0,7 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare a restului brut cu MeOH (5 mL) 1-(2-((3-amino-3-oxopropil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**102b**) (158 mg, 0,32 mmoli, 47% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (t, *J* = 5,5 Hz) și 8,56 (t, *J* = 5,8 Hz) (2t, 1H), 8,24 - 8,08 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 6,85 (m, 9H), 5,70 și 5,41 2 (s, 2H), 4,47 (d, *J* = 5,5 Hz) și 4,38 - 4,24 (m) și 3,95 (s) (4H), 3,74 (t, *J* = 6,3 Hz) și 3,41 (t, *J* = 7,0 Hz) (2t, 2H), 2,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,36, -121,65; MS (ES+) 489,5 (M+1); (ES-): 487,4 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 4:5].

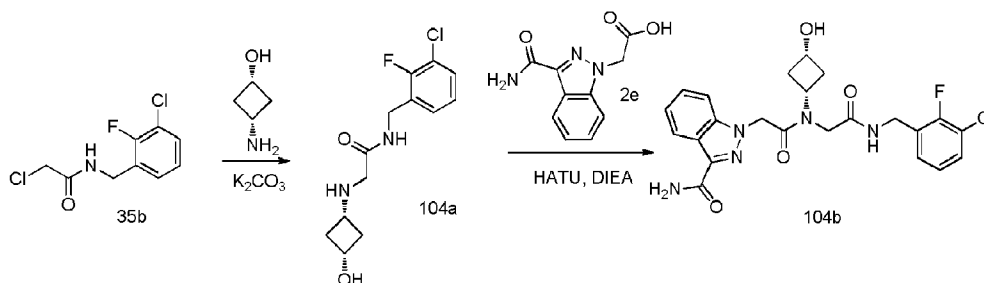
Scheme 103



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (103a)

Reacționarea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidei (**28b**) (61 mg, 0,23 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**) (70 mg, 0,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**103a**) (45 mg, 0,080 mmoli, 35% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20 și 10,83 (2s, 1H), 8,56 și 8,55 (2s, 1H), 8,50 și 8,49 (2s, 1H), 8,47 și 8,46 (2s, 2H), 8,25 și 8,24 (2s, 1H), 8,21 - 7,97 (m, 2H), 7,81 și 7,70 (2t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,27 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 5,37 și 5,18 (2s, 2H), 4,71 - 4,59 și 4,36 - 4,23 (2m, 1H), 4,43 și 4,05 (2s, 2H), 2,42 și 2,40 (2s, 3H), 1,26 și 1,04 (2d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 564,5, 566,5 (M+1), MS (ES-): 562,5, 564,5 (M-1), 598,5, 600,5 (M+Cl).

Scheme 104



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (104b)

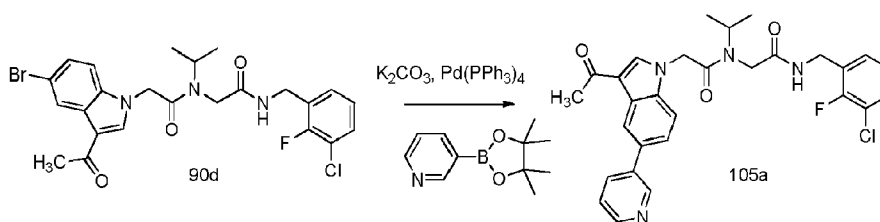
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidei (104a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu hidroclorură de (*cis*)-3-aminociclobutanol (458 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidă (**104a**) (250 mg, 0,87 mmoli, 59%) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 287,3 (M+1); MS (ES-): 285,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (104b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidei (**104a**) (250 mg, 0,87 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (210 mg, 0,96 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**104b**) (245 mg, 0,5 mmoli, 58% randament) sub forma unui solid alb; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,44 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,24-8,09 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 - 7,04 (m, 7H), 5,53 și 5,40 (2s, 2H), 5,20 - 5,06 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,5 Hz) și 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,30 și 4,04 (2s, 2H), 4,19 - 4,05 (m, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,13 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 121,26, -121,59; MS (ES+); 488,5 (M+1); (ES-): 486,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 4:5]

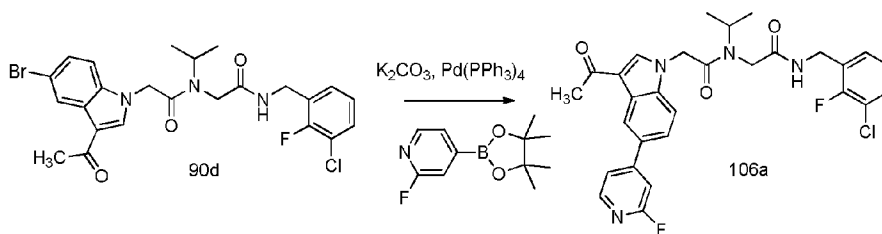
Scheme 105



Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (105a)

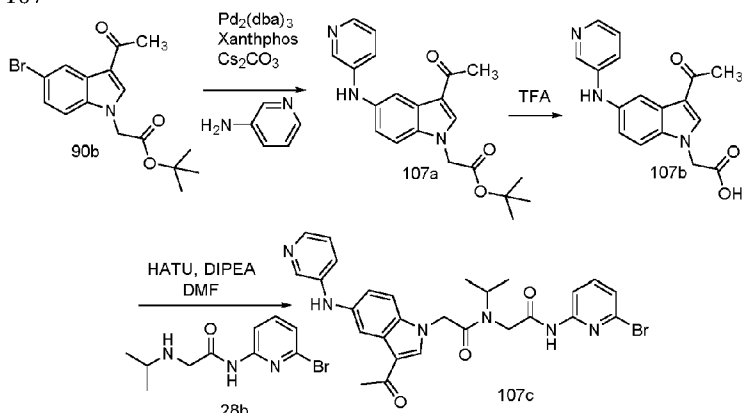
Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid piridin-3-ilboronic (34 mg, 0,28 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**105a**) (75 mg, 0,14 mmoli, 50% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 - 8,87 (m, 1H), 8,84 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,39 - 8,27 (m) (2H), 8,61 - 8,53 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,26-6,94 (m, 1H), 5,41 și 5,22 (s, 2H), 4,66 - 4,53 și 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,49 și 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,20 și 3,86 (s, 2H), 2,47 și 2,45 (s, 3H), 1,27 și 1,01 (2d, *J* = 6,4 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,18, -121,77; MS (ES+) 535,6 (M+1), MS (ES-): 569,5, 571,5 (M+Cl).

Scheme 106



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (106a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid 2-fluoropiridin-4-ilboronic (39 mg, 0,28 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**106a**) (52 mg, 0,094 mmoli, 34% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,42 - 8,23 (m) (3H), 8,58 (bs, 1H), 7,81 - 6,89 (m, 7H), 5,42 și 5,23 (2s, 2H), 4,66 - 4,53 și 4,30 - 4,22 (m, 1H), 4,49 și 4,34 (2d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,20 și 3,86 (s, 2H), 2,48 și 2,46 (s, 3H), 1,27 și 1,00 (2d, *J* = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69,06, -69,09, -121,18, -121,77; MS (ES⁺): 553,6 (M+1), MS (ES⁻): 587,5 (M+Cl).



Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (107c)

Etapă-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (107a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**90b**) (1,05 g, 2,98 mmoli) cu piridin-3-amină (310 mg, 3,28 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (40 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**107a**) (250 g, 0,7 mmoli, 23% randament) sub forma unui solid galben deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 - 8,23 (m, 3H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES⁺): 366,5 (M+1), MS (ES⁻): 400,4 (M+Cl).

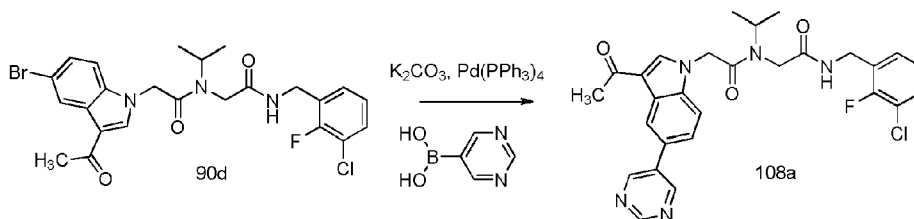
Etapă-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (107b)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**107a**) (250 mg, 0,68 mmoli) cu TFA (1,58 mL, 20,52 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare a productului brut cu EtOAc-hexan (10 mL) acid 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**107b**) (0,2 g, 0,647 mmoli, 95% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (bs, 1H, D₂O inlocuibil), 9,09 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); MS (ES⁻): 308,3 (M-1).

Etapă-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (107c)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**107b**) (60 mg, 0,19 mmoli) cu N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (**28b**) (53 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl_3 0-100%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**107c**) (57 mg, 0,101 mmoli, 52% randament) sub forma unui solid alb închis ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 11,20 și 10,82 (2s, 1H), 8,33 - 8,24 (m, 2H), 8,22 și 8,21 (2s, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 3H), 7,81 și 7,70 (2t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 3H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 5,35 și 5,16 (2s, 2H), 4,72 - 4,57 și 4,47 - 4,20 (2m, 1H), 4,43 și 4,05 (2s, 2H), 2,41 și 2,40 (2s, 3H), 1,26 și 1,04 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ES+): 563,5, 565,5 (M+1); MS (ES-): 561,5, 563,5 (M-1), 597,5, 599,5 (M+Cl).

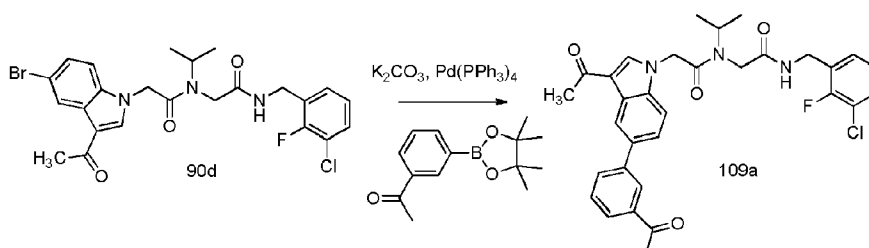
Scheme 108



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**108a**)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid pirimidin-5-ilboronic (35 mg, 0,28 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**108a**) (85 mg, 0,159 mmoli, 57% randament) sub forma unui solid alb; ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 9,19 și 9,18 (2s, 1H), 9,12 și 9,11 (2s, 2H), 8,89 - 8,79 și 8,40 - 8,28 (2m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,71 - 6,95 (m, 5H), 5,42 și 5,23 (2s, 2H), 4,65 - 4,54 și 4,32 - 4,21 (2m, 1H), 4,49 și 4,34 (2d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,20 și 3,86 (2s, 2H), 2,48 și 2,46 (2s, 3H), 1,27 și 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ -121,18 și -121,79; MS (ES+): 536,5 (M+1), MS (ES-): 534,5 (M-1), 570,5 (M+Cl).

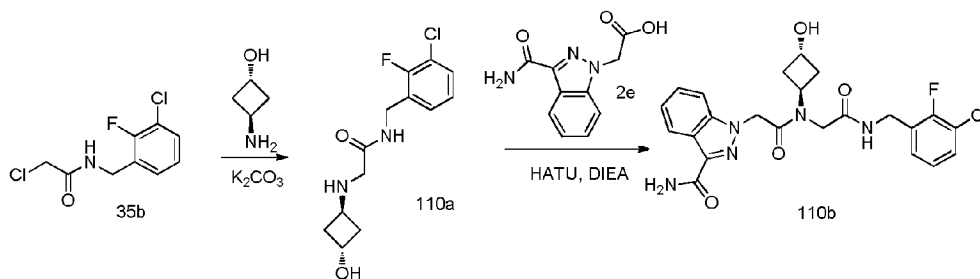
Scheme 109



Prepararea 2-(3-acetil-5-(3-acetilfenil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**109a**)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (150 mg, 0,28 mmoli) cu 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanonă (70 mg, 0,28 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(3-acetilfenil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**109a**) (80 mg, 0,14 mmoli, 50% randament) sub forma unui solid alb ca amestec de rotameri în raport de 2:1; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 și 8,35 (2t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,35 și 8,34 (s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 2H), 7,70-6,95 (m, 6H), 5,41 și 5,22 (s, 2H), 4,68 - 4,51 și 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,49 și 4,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,20 și 3,86 (s, 2H), 2,668 și 2,666 (2s, 3H), 2,47, 2,45 (s, 3H), 1,27 și 1,01 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,18 , -121,76; MS (ES+): 576,6 (M+1), 598,6 (M+Na); MS (ES-): 574,6 (M-1).

Scheme 110



Prepararea 1-(2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (110b)

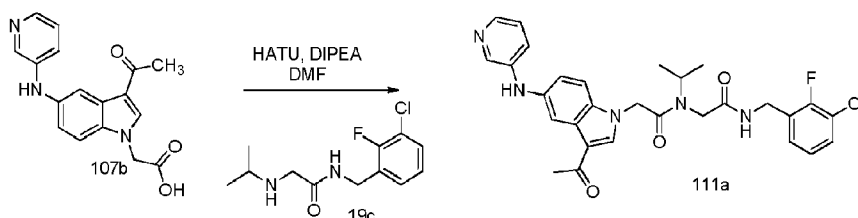
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidei (110a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu hidroclorură de (trans)-3-aminociclobutanol (458 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidă (**110a**) (200 mg, 0,7 mmoli, 47%) sub forma unui ulei galben; MS (ES⁺): 287,4 (M+1); (ES⁻): 285,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (110b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidei (**110a**) (200 mg, 0,7 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (168 mg, 0,77 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**110b**) (92mg, 27%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (t, *J* = 5,5 Hz) și 8,43 (t, *J* = 5,7 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,00 (m, 7H), 5,53 și 5,42 (2s, 2H), 5,12 (d, *J* = 4,0 Hz) și 5,00 (d, *J* = 4,3 Hz) (2d, 1H), 4,96 - 4,79 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,2 Hz) și 4,33 (d, *J* = 5,5 Hz) (2d, 2H), 4,28 și 4,00 (2s, 2H), 4,23 - 4,05 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,28 - 2,09 (m, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 121,23, -121,62; MS (ES⁺): 488,5 (M+1); (ES⁻): 486,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 4:5].

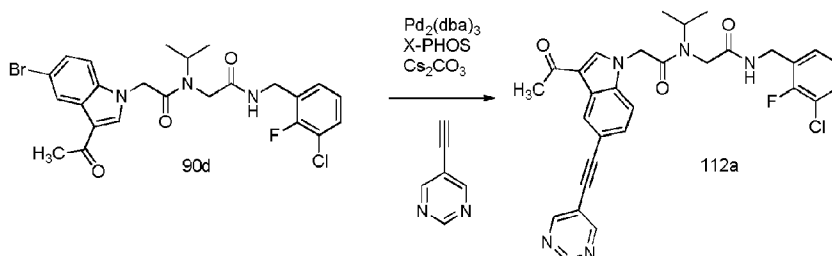
Scheme 111



Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-(((trans)-3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (111a)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((izopropilamino)amino)acetamidei (**19c**) (50 mg, 0,19 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**107b**) (60 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-(((trans)-3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**111a**) (40 mg, 0,073 mmoli, 38% randament) sub forma unui solid alb stins ca amestec de rotameri în raport de 2:1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,82 și 8,34 (2t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 2H), 8,21 și 8,16 (2s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,56 - 6,96 (m, 7H), 5,32 și 5,13 (2s, 2H), 4,67 - 4,51 și 4,31 - 4,18 (2m, 1H), 4,47 și 4,34 (2d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 2,40 și 2,39 (2s, 3H), 1,25 și 1,00 (2d, *J* = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ - 121,18, -121,77; MS (ES⁺): 550,6 (M+1); MS (ES⁻): 584,6 (M+Cl).

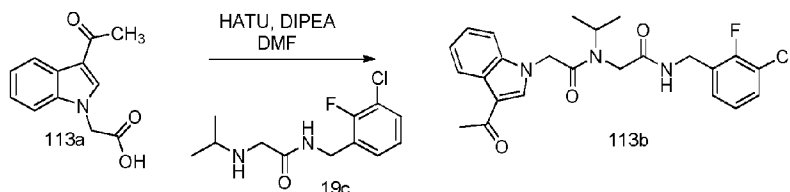
Scheme 112



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (112a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (300 mg, 0,56 mmoli) cu 5-etinilpirimidină (58 mg, 0,56 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 92 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Prima coloană: gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH in CHCl_3 0 la 20%; Cea de-a doua coloană: gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH/EtOAc (9:1) in hexani 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**112a**) (13 mg, 0,023 mmoli, 4% randament) sub forma unui solid galben ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,183 și 9,180 (2s, 1H), 9,054 și 9,052 (2s, 2H), 8,84 (t, $J = 5,8$ Hz) și 8,36 (t) (2t, 1H), 8,45 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,38 și 8,34 (2s, 1H), 7,68 - 6,93 (m, 5H), 5,41 și 5,22 (2s, 2H), 4,65 - 4,53 și 4,28 - 4,20 (2m, 1H), 4,52-4,30 (m, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 2,46 și 2,45 (2s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,5$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2t, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,18, -121,77; MS (ES+): 560,61 (M+1); MS (ES-): 594,5 & 596,5 (M+Cl).

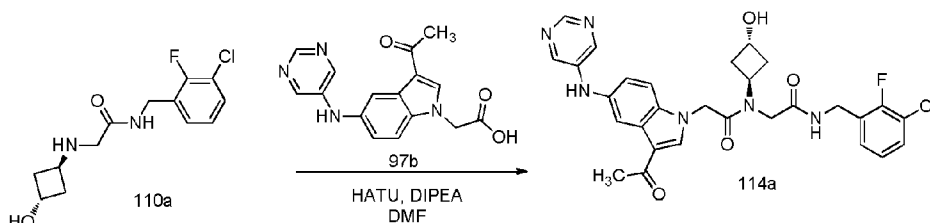
Scheme 113



Prepararea 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (113b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (400 mg, 1,55 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)acetic (**113a**) (403 mg, 1,86 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl_3 0 la 10%] 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**113b**) (279 mg, 0,609 mmoli, 39% randament) sub forma unui solid galben difuz sub forma unui amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 și 8,35 (t, $J = 5,4$ Hz) (2t, 1H), 8,32 și 8,27 (2s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 2H, un alt triplet s-a suprapus în această regiune), 7,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,36 și 5,17 (2s, 2H), 4,65 - 4,52 și 4,30 - 4,22 (2m, 1H), 4,48 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,19 (s) și 3,85 (2s, 2H), 2,43 și 2,42 (2s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,82; MS (ES+): 458,5 (M+1), 480,5 (M+Na); MS (ES-): 456,5 (M-1), 492,5 (M+Cl).

Scheme 114

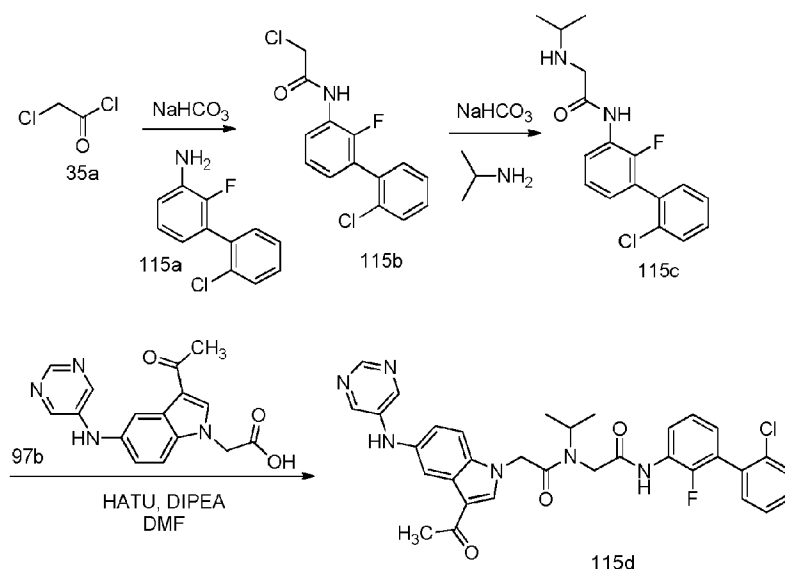


Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-((trans)-3-hidroxiciclobutil)acetamidei (114a)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((trans)-3-hidroxiciclobutil)acetamidei (**110a**) (55 mg, 0,19 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**)

(60 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-((trans)-3-hidroxiciclobutil)acetamidă (**114a**) (12 mg, 0,021 mmoli, 11% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 și 8,42 (2t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,563 și 8,559 (2s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,22 și 8,17 (2s, 1H), 8,004 și 7,997 (2s, 1H), 7,58 - 7,01 (m, 5H), 5,29 (s) și 5,17 - 4,79 (m) (s & m, 4H), 4,47 și 4,35 (2d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,27 și 4,02 (2s, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 2,41 și 2,40 (2s, 3H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,20, -121,62; MS (ES+): 579,6 (M+1), MS (ES-): 613,5, 615,5 (M+Cl).

Scheme 115



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (115d)

Etapa-1: Prepararea 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidei (115b)

La o soluție bifazică de 2'-cloro-2-fluorobifenil-3-amină (**115a**) (0,8 g, 3,61 mmoli, preparată în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, WO 2012/093101) în EtOAc (20 mL), NaHCO_3 saturat apos (20 mL) s-a adăugat clorură de 2-cloroacetil (**35a**) (0,58 mL, 7,22 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 2 h. Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (40 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (**115b**) (1 gm, 93% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 8,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,28 (td, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 4,37 (s, 2H); MS (ES+): 298,3, 300,3 (M+1), 320,3, 322,3 (M+Na); MS (ES-): 296,3, 298,3 (M-1). Etapa-2: Prepararea N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(izopropilamino)acetamidei (**115c**)

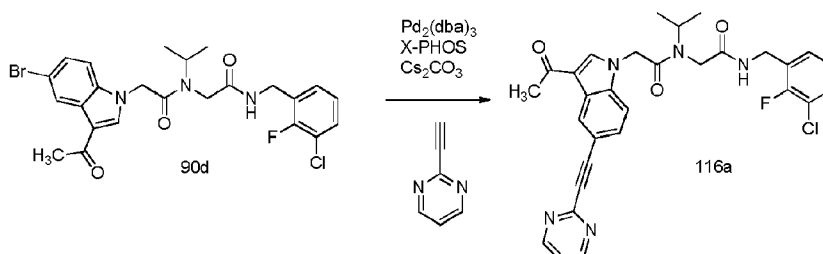
La o soluție de 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)acetamidă (**115b**) (1,00 g, 3,35 mmoli) în THF (30 mL) s-a adăugat izopropilamină (0,86 mL, 10,06 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 24h. Amestecul de reacție s-a turnat în soluție de NaHCO_3 saturat apos (60 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-au eluat cu EtOAc în Hexan 0 la 100%] pentru a se obține N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (**115c**) (520 mg, 1,62 mmoli, 48% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (Rotamer major) δ 8,25 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (td, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 1,04 - 0,94 (m, 6H); MS (ES+) 321,4, 323,4 (M+1), MS (ES-): 355,3, 357,3 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (115d)

Reacționarea N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(izopropilamino)acetamidei (**115c**) (62 mg, 0,19 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**) (60 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash

- [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl_3 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**115d**) (21m g, 0,034 mmoli, 18% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri in raport de 2:1; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 10,25 și 9,74 (2s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 - 8,43 (m, 3H), 8,26 și 8,24 (s, 1H), 8,15 - 7,91 (m, 2H), 7,66 - 7,36 (m, 4H), 7,32 și 7,22 (2t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 5,38 și 5,21 (2s, 2H), 4,75 - 4,59 și 4,38 - 4,23 (2m, 1H), 4,47 și 4,10 (2s, 2H), 2,42 și 2,40 (2s, 3H), 1,28 și 1,07 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ES+); 613,5, 615,7 (M+1), MS (ES-); 611,6, 613,6 (M-1).

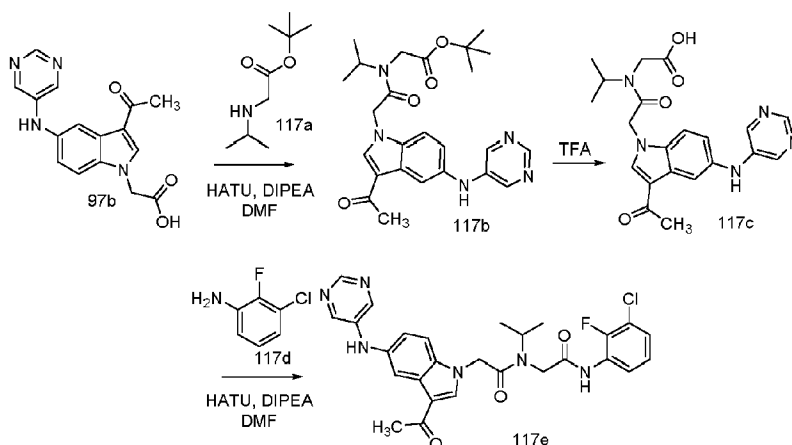
Scheme 116



- 10 Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (116a)**

- Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (325 mg, 0,61 mmoli) cu 2-etilpirimidină (63 mg, 0,61 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în schema 92 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexani 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**116a**) (14 mg, 0,025 mmoli, 4% randament) sub forma unui solid galben închis sub forma unui amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 - 8,80 (m, 2H), 8,59 (t, $J = 5,0$ Hz) și 8,42 - 8,29 (m) (t & m, 2H), 8,51 - 8,45 (m, 1H), 7,66-6,93 (m, 6H), 5,42 și 5,24 (2s, 2H), 4,67 - 4,55 și 4,29 - 4,24 (2m, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 4,19 și 3,86 (2s, 2H), 2,47 și 2,46 (2s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz) și 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,17, - 121,75; MS (ES+): 560,6 (M+1); MS (ES-): 558,5 & 560,6 (M-1).

Scheme 117



- 25 Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (117e)**

Etapa-1: Prepararea 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetatului de terț-butil (117b)

- Reacționarea 2-(izopropilamino)acetatului de terț-butil (**117a**) (134 mg, 0,77 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Brotherton-Pleiss, Christine E. și colab.; în Cererea int. PCT, 2014049047) cu acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**) (160 mg, 0,52 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl_3 0 la 30%] 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetat de terț-butil (**117b**) (120 mg, 0,26 mmoli, 50% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m,

¹H), 5,36 și 5,05 (2s, 2H), 4,67 - 4,52 și 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,26 și 3,84 (2s, 2H), 2,42 și 2,41 (2s, 3H), 1,51 și 1,36 (2s, 9H), 1,22 și 1,04 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES-) 464,5 (M-1).

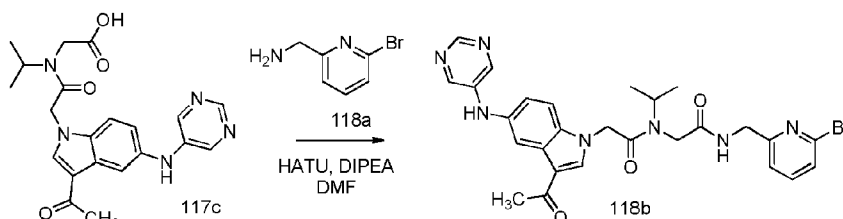
Etapă-2: Prepararea acidului 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetic (117c)

5 Reacționarea 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetatului de terț-butil (117b) (120 mg, 0,26 mmoli) cu TFA (0,4 mL, 5,16 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetic (117c) (120 mg, 0,29 mmoli, 114% randament) sub forma unui solid gumos portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,36 și 7,34 (2s, 1H), 7,12 și 7,09 (2t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,35 și 5,07 (s, 2H), 4,66 - 4,54 (m, 1H), 4,35 - 4,18 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,41 și 2,41 (2s, 3H), 1,23 și 1,04 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+) 410,5 (M+1); MS (ES-) 408,5 (M-1).

15 **Etapă-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (117e)**

 Reacționarea acidului 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetic (117c) (50 mg, 0,12 mmoli) cu 3-cloro-2-fluoroanilină (117d) (0,018 g, 0,122 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (117e) (25 mg, 0,047 mmoli, 38% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 și 9,84 (2s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 și 8,46 (2s, 2H), 8,25 și 8,23 (2s, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,97 și 7,79 (2t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,06 (m, 4H), 5,38 și 5,19 (2s, 2H), 4,75 - 4,58 și 4,37 - 4,25 (2m, 1H), 4,46 și 4,09 (2s, 2H), 2,42 și 2,41 (2s, 3H), 1,28 și 1,07 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -126,50, -126,67; MS (ES+): 537,6 (M+1); MS (ES-): 535,5 (M-1).

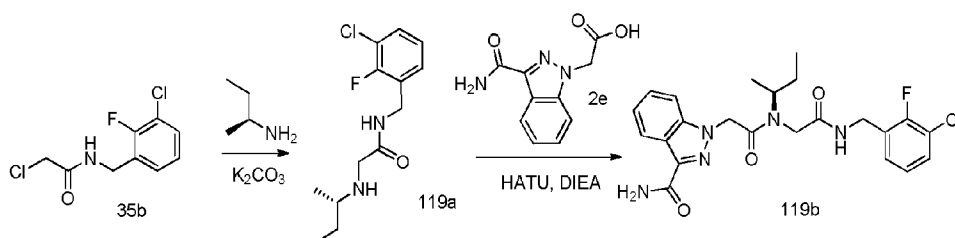
Scheme 118



30 **Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (118b)**

 Reacționarea acidului 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-izopropilacetamido)acetic (117c) (60 mg, 0,15 mmoli) cu (6-bromopiridin-2-il)metanamină (118a) (27 mg, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (118b) (5 mg, 0,086 mmoli, 59% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,56 și 8,55 (2s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,464 și 8,458 (2s, 2H), 8,24 și 8,19 (2s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,19 (m, 3H), 7,13 - 7,00 (m, 1H), 5,34 și 5,17 (2s, 2H), 4,67-4,54 și 4,28-4,24 (2m, 1H), 4,48 și 4,34 (2d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,22 și 3,87 (2s, 2H), 2,40 și 2,39 (2s, 3H), 1,28 și 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 578,6, 580,6 (M+1); MS (ES-): 576,6, 578,5 (M-1).

Scheme 119



45 **Prepararea (S)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (119b)**

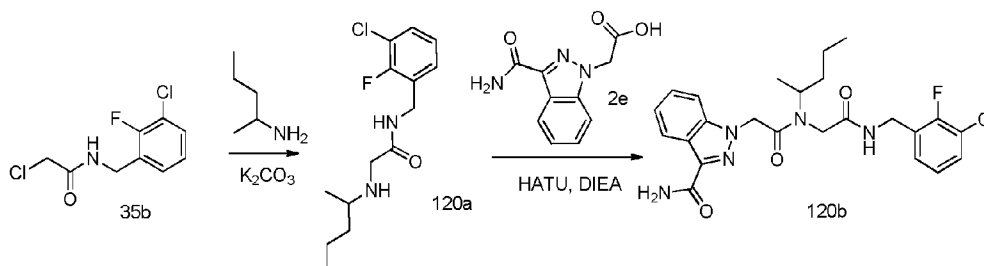
Etapa-1: Prepararea (S)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (119a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu (S)-butan-2-amină (271 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare (S)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**119a**) (402 mg, 1,47 mmoli, 99% randament) sub forma unui ulei galben, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,55 - 1,30 (m, 1H), 1,30 - 1,08 (m, 1H), 0,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,65; MS (ES $^+$) 273,4 (M+1); MS (ES $^-$) 271,3 (M-1);

Etapa-2: Prepararea (S)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (119b)

Reacționarea (S)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**119a**) (180 mg, 0,66 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (159 mg, 0,73 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl_3 0 la 60%] (S)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**119b**) (220 mg, 0,46 mmoli, 70% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,35 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,61 - 7,00 (m, 7H), 5,68 - 5,39 (m, 2H), 4,51 - 3,70 (m, 5H), 1,63-0,50 (m, 8H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,19, -121,76; MS (ES $^+$): 474,5 (M+1), 496,5 (M+Na); (ES $^-$): 472,5 (M-1); 518,5 (M+Cl); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport de 2:1].

Scheme 120

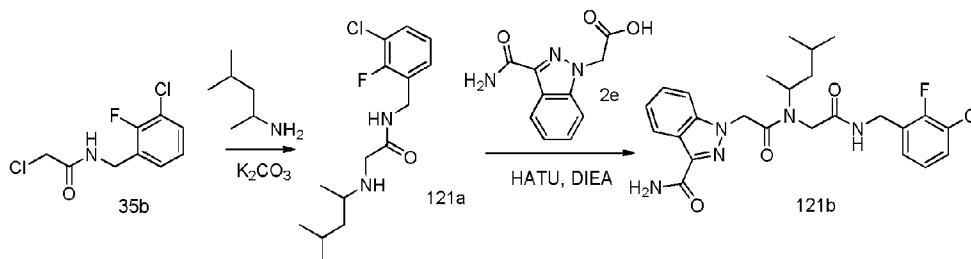
**Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (120b)****Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamidei (120a)**

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu pentan-2-amină (323 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamidă (**120a**) (400 mg, 1,4 mmoli, 94% randament) sub forma unui ulei galben, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,53 - 7,42(m, 1H), 7,34- 7,24(m, 1H), 7,22-7,11(m, 1H), 4,37(d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,14(d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,40 -1,14 (m, 4H), 0,93 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,65; MS (ES $^+$) 287,4 (M+1); MS (ES $^-$) 285,4 (M-1);

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (120b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamidei (**120a**) (146 mg, 0,51 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (123 mg, 0,56 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**120b**) (174 mg, 0,36 mmoli, 70% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,35 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 - 7,10 (m, 7H), 5,66 - 5,35 (m, 2H), 4,63-3,67 (m, 5H), 1,45-0,69 (m, 10H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,19, -121,75; MS (ES $^+$): 488,5 (M+1), 510,5 (M+Na); (ES $^-$): 486,5 (M-1). [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri cu un raport de 3:1]

Scheme 121



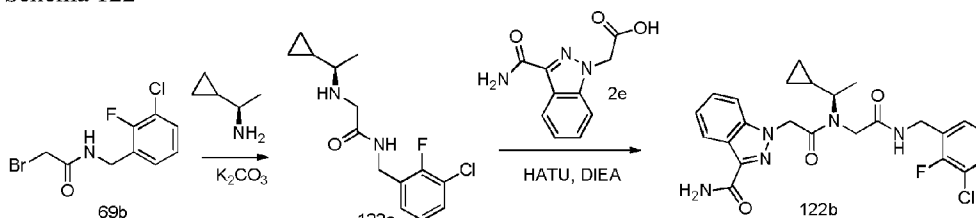
Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-metilpentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (121b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-metilpentan-2-il)amino)acetamidei (121a) Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (35b) (350 mg, 1,48 mmoli) cu 4-metilpentan-2-amină (375 mg, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] pentru a se obține N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-metilpentan-2-ilamino)acetamidă (121a) (235 mg, 0,78 mmoli, 53% randament) sub forma unui ulei galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 3,14 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 2,54 - 2,49 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,75 - 1,51 (m, 1H), 1,35 - 1,13 (m, 1H), 1,13 - 0,98 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,86 - 0,77 (m, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,63; MS (ES⁺): 301,4 (M+1); MS (ES⁻): 299,4 (M-1);

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-metilpentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (121b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-metilpentan-2-ilamino)acetamidei (121a) (120 mg, 0,4 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (2e) (96 mg, 0,44 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-metilpentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (121b) (142 mg, 0,28 mmoli, 71% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,36 (t, *J* = 6,2 Hz) (2t, 1H), 8,25-8,11 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,17 (m, 7H), 5,78 - 5,25 (m, 2H), 4,66 - 4,02 (m, 5H), 1,56-0,63 (m, 12H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,17, -121,72; MS (ES⁺) 524,6 (M+Na); (ES⁻): 500,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri raport 4:1].

Schema 122



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (122b)

Etapa-1: Prepararea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamidei (122a)

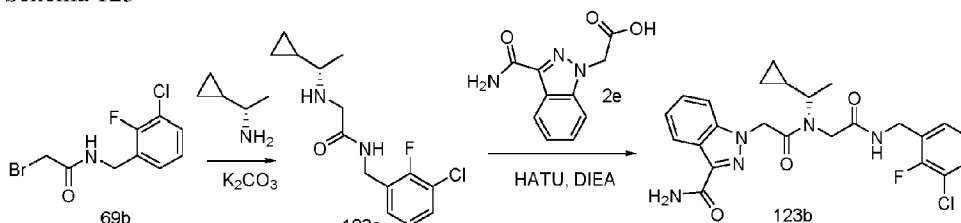
Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (69b) (323 mg, 1,16 mmoli) cu (R)-1-ciclopropiletanamină (99 mg, 1,16 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamidei (122a) (310 mg, 1,09 mmoli, 94% randament) sub forma unui ulei galben care s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 285,4 (M+1).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (122b)

Reacționarea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamidei (122a) (310 mg, 1,09 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (2e) (286 mg, 1,31 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 10%] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (122b) (0,251 g, 0,517 mmoli, 47,4%

randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,29 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 1H), 7,73 și 7,69 (2s, 1H), 7,59 - 6,96 (m, 7H), 5,68 - 5,39 (m, 2H), 4,46 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,39 - 4,26 (m) și 3,96 (s) (d & m & s, 4H), 3,80 - 3,62 și 3,60 - 3,46 (2m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz) și 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 3H), 1,15 - 0,79 (m, 1H), 0,61-0,00 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,19, -121,75; MS (ES+): 486,5, 488,5 (M+1), 508,5, 510,5 (M+Na); MS (ES-): 484,5 (M-1), 520,5, 522,5 (M+Cl).

Schema 123



10 Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (123b)

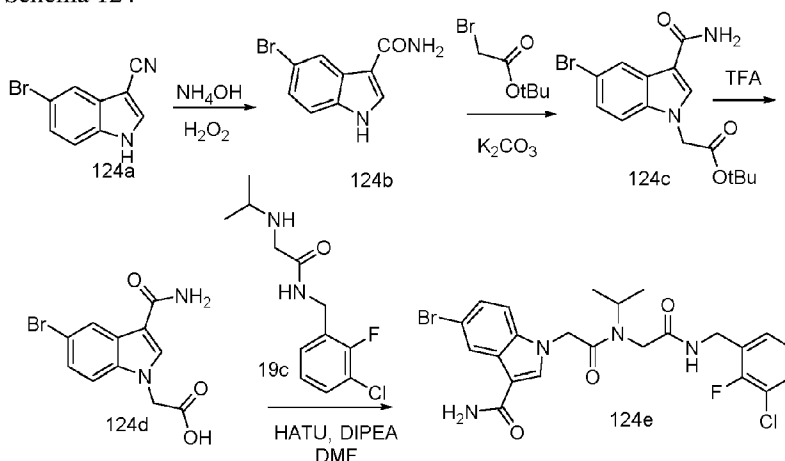
Etapa-1: Prepararea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (123a)

Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamida (**69b**) (355 mg, 1,27 mmoli) cu (S)-1-ciclopropiletanamină (108 mg, 1,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**123a**) (354 mg, 1,24 mmoli, 98% randament) sub forma unui ulei galben dens care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 285,4 (M+1); MS (ES-): 319,3 (M+Cl)

20 Etapa-2: Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (123b)

Reacționarea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**123a**) (350 mg, 1,23 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (323 mg, 1,48 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Prima coloană: Gel de silice, (24 g) s-a eluat cu MeOH în DCM de la 0-20%; Cea de-a doua coloană gel de silice, (24 g) s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 de la 0-10%] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**123b**) (0,079 g, 0,163 mmoli, 13% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,30 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,73 și 7,70 (2s, 1H), 7,62-6,96 (m, 7H), 5,70 - 5,36 (m, 2H), 4,46 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,36 - 4,26 (m) și 3,97 (s) (d & m & s, 4H), 3,80 - 3,63 și 3,59 - 3,45 (2m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,5$ Hz) și 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 3H), 1,15 - 0,79 (m, 1H), 0,60 la -0,02 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,19, -121,75. MS (ES+): 486,5 (M+1), 508,5 (M+Na); MS (ES-): 484,5 & 486,5 (M-1), 520,5 (M+Cl).

Schema 124



Prepararea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (124e)

40 Etapa-1: Prepararea 5-bromo-1H-indol-3-carboxamida (124b)

Reacționarea 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilului (**124a**) (1,38 g, 6,22 mmoli) cu hidroxid de amoniu (4,85 mL, 124 mmoli) și peroxid de hidrogen (1,9 mL, 62,2 mmoli) în conformitate cu procedura raportată Schema 65 a obținut după finalizare 5-bromo-1H-indol-3-carboxamidă (**124b**) (1,2 g, 5,02 mmoli, 81% randament) sub forma unui solid alb stins; MS (ES+): 239,2, 241,2 (M+2), MS (ES-): 237,1, 239,1 (M-2).

Etapa-2: Prepararea 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (124c)

Reacționarea 5-bromo-1H-indol-3-carboxamidei (**124b**) (1,2 g, 5,02 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (1,11 mL, 7,53 mmoli) utilizând carbonat de potasiu (1,39 g, 10,04 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată etapa-1 din Schema 45 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 15%] 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**124c**) (970 mg, 2,75 mmoli, 55% randament) sub forma unui solid alb închis; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 - 8,27 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 (brs, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (brs, 1H), 5,10 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 353,4, 355,4 (M+2), MS (ES-): 351,3, 353,3 (M-1).

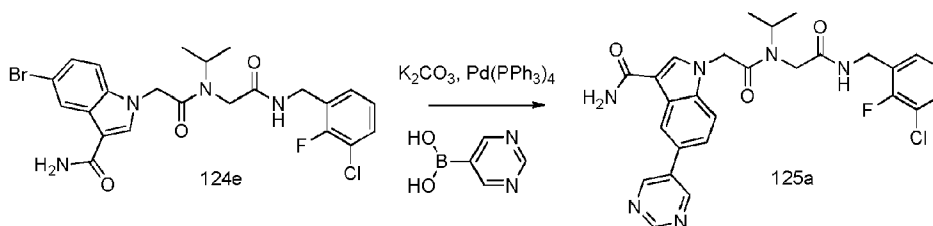
Etapa-3: Prepararea acidului 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetic (124d)

Reacționarea 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**124c**) (500 mg, 1,42 mmoli) cu TFA (2,18 mL, 28,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare a productului brut cu 30% EtOAc-hexan (10 mL) acid 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetic (**124d**) (420 mg, 1,41 mmoli, 100% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,24 (bs, 1H), 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,10 (s, 2H); MS (ES+): 297,2, 299,3 (M+2); MS (ES-): 295,2, 297,2 (M-2).

Etapa-4: Prepararea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidei (124e)

Reacționarea acidului 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetic (**124d**) (400 mg, 1,35 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (348 mg, 1,35 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidă (**124e**) (0,52 g, 0,967 mmoli, 71,8% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,81 (t, J = 5,7 Hz) și 8,34 - 8,27 (m) (t & m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,59 - 6,76 (m, 7H), 5,32 și 5,14 (2s, 2H), 4,62-4,51 și 4,28-4,21 (2m, 1H), 4,46 și 4,32 (2d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,15 și 3,83 (2s, 2H), 1,23 și 0,98 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -121,22 și -121,76; MS (ES+): 561,4 (M+23), MS (ES-): 571,4, 573,3 (M+Cl).

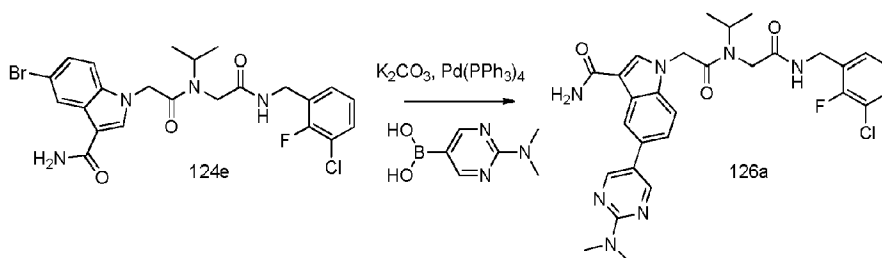
Scheme 125



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamidei (125a)

Reacționarea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidei (**124e**) (120 mg, 0,22 mmoli) cu acid pirimidin-5-ilboronic (33 mg, 0,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamidă (**125a**) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,167 și 9,161 (2s, 1H), 9,138 și 9,131 (2s, 2H), 8,83 și 8,33 (2t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 și 7,99 (2s, 1H), 7,74 - 6,80 (m, 7H), 5,37 și 5,19 (2s, 2H), 4,65 - 4,53 și 4,31 - 4,20 (2m, 1H), 4,48 și 4,33 (2d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 1,25 și 1,00 (2d, J = 6,6 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,21 și -121,79; MS (ES+) 537,5 (M+1), 559,5 (M+23), MS (ES-) 571,5 (M+Cl).

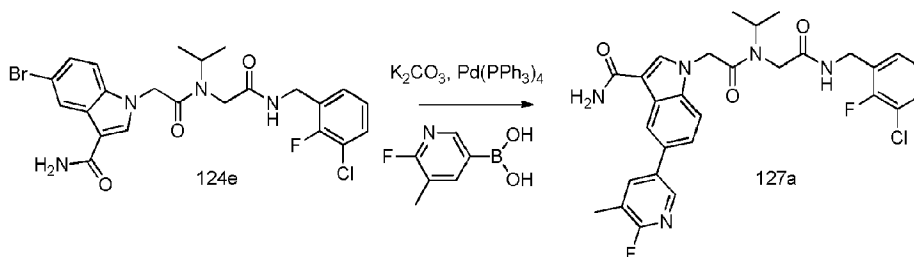
Scheme 126



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamidei (126a)

- Reacționarea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidei (**124e**) (120 mg, 0,22 mmoli) cu acid 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilboronic (45 mg, 0,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamidă (**126a**) (85 mg, 0,15 mmoli, 66% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,37 - 8,23 (m, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,66 - 6,72 (m, 6H), 5,33 și 5,15 (2s, 2H), 4,64 - 4,51 și 4,28 - 4,22 (2m, 1H), 4,48 și 4,32 (2d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 3,178 și 3,172 (2s, 6H), 1,24 și 0,99 (2d, *J* = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,21 și -121,77; MS (ES⁺): 580,6 (M+1); MS (ES⁻): 614,6 (M+Cl).

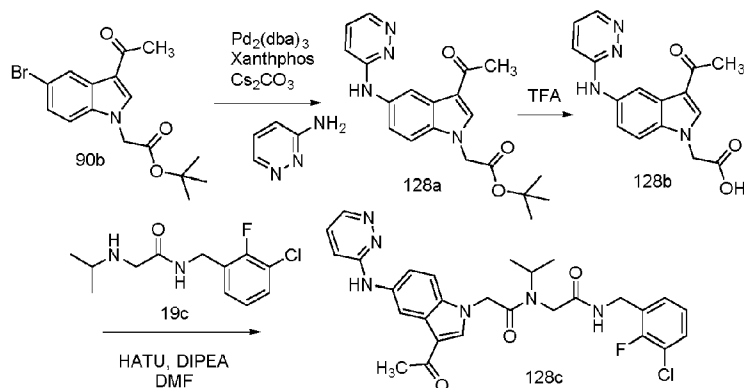
Scheme 127



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1H-indol-3-carboxamidei (127a)

- Reacționarea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidei (**124e**) (120 mg, 0,22 mmoli) cu acid 6-fluoro-5-metilpiridin-3-ilboronic (0,041 g, 0,268 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1H-indol-3-carboxamidă (**127a**) (95 mg, 0,17 mmoli, 75% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri în raport de 2:1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 2H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,98 și 7,97 (2s, 1H), 7,61 - 7,34 (m, 5H), 7,22 și 7,03 (2t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (bs, 1H), 5,35 și 5,18 (2s, 2H), 4,66 - 4,52 și 4,30 - 4,22 (2m, 1H), 4,48 și 4,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,24 și 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -76,98 , -121,21 și -121,78; MS (ES⁺): 568,6 (M+1), 590,5 (M+23), MS (ES⁻): 602,5 (M+Cl).

Scheme 128



Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (128c)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (128a)

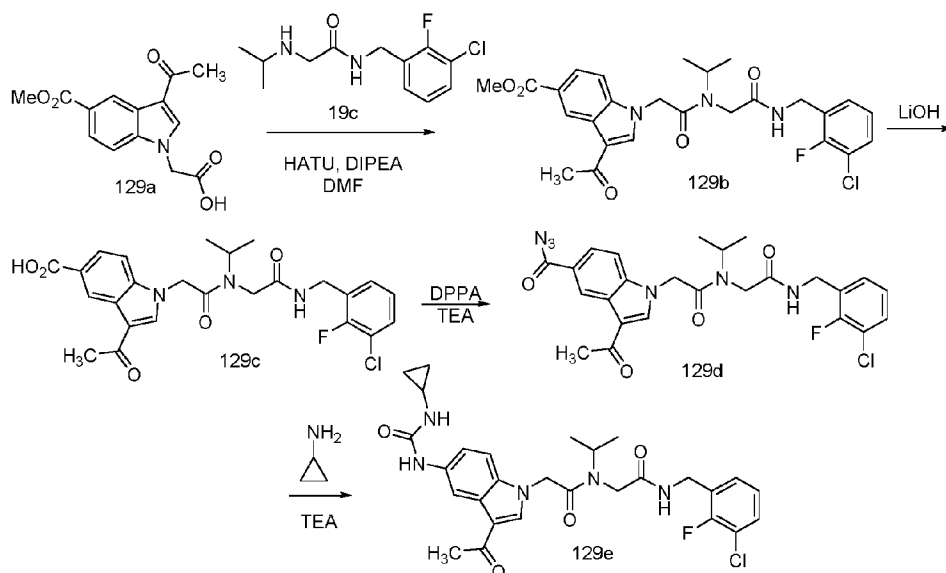
Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**90b**) (1,0 g, 2,84 mmoli) cu piridazin-3-amină (0,41 g, 4,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**128a**) (180 mg, 0,49 mmoli, 17% randament) sub forma unui solid galben deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,22 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,45 - 8,35 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 367,5 (M+1); 389,5 (M+Na); (ES-): 365,4 (M-1). Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**128b**)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**128a**) (120 mg, 0,33 mmoli) cu TFA (0,63 mL, 8,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**128b**) (0,12 g, 0,28 mmoli, 88% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,45 (brs, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 7,81 (dd, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H), 7,62 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,10 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); MS (ES+): 311,4 (M+1); (ES-): 309,4 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (128c)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**128b**) (60 mg, 0,19 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (50 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl_3 0-100%] 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**128c**) (54 mg, 0,098 mmoli, 51% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,20 (s, 1H), 8,82 și 8,34 (2t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,65 - 8,55 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,23 și 8,17 (2s, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 4H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 5,33 și 5,15 (2s, 2H), 4,65 - 4,53 și 4,31 - 4,21 (2m, 1H), 4,48 și 4,35 (2d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,19 și 3,86 (2s, 2H), 2,42 și 2,41 (2s, 3H), 1,26 și 1,00 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,18 și -121,86; MS (ES+): 551,6 (M+1), MS (ES-): 585,5 (M+Cl).

Scheme 129



Prepararea 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (129e)

Etapa-1: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilatului metilic (129b)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(metoxycarbonil)-1H-indol-1-il)acetic (**129a**) (154 mg, 0,56 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab., în Cererea int. PCT, WO 2012/093101) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (174 mg, 0,67 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0-10%] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilatul metilic (**129b**) (261 mg, 0,51 mmoli, 90% randament) sub forma unui cauciuc maroniu deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (d, $J = 0,6$ Hz) și 8,86 (d, $J = 0,6$ Hz) (2d, 1H), 8,82 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,34 (2t, 1H), 8,40 și 8,36 (2s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz) și 7,79 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz) (2dd, 1H), 7,63 - 6,93 (m, 4H), 5,42 și 5,23 (2s, 2H), 4,68 - 4,51 și 4,28-4,18 (2m, 1H), 4,33 (d, $J = 6,1$ Hz) și 4,25 (d, $J = 6,3$ Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 3,884 și 3,878 (2s, 3H), 2,47 și 2,45 (2s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,76; MS (ES+): 516,5 (M+1), MS (ES-): 514,5 (M-1).

Etapa-2: Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (129c)

La o soluție de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilatul metilic (**129b**) (560 mg, 1,09 mmoli) în THF (8 mL) și MeOH (8 mL) s-a adăugat o soluție de hidroxid de litiu hidrat (279 mg, 6,51 mmoli) în apă (8 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 de zile. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a se îndepărta THF și MeOH, s-a diluat cu apă (4 mL), s-a acidat cu 4 N HCl și solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a uscat in vid pentru a se obține acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**129c**) (360 mg, 0,72 mmoli, 66% randament) sub forma unui solid galben, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, un amestec de doi rotameri) δ 8,88 - 8,79 și 8,40 - 8,31 (2m, 3H), 7,82 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz) și 7,78 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz) (2dd, 1H), 7,62 - 6,88 (m, 4H), 5,41 și 5,22 (2s, 2H), 4,64 - 4,51 și 4,29 - 4,20 (2m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,33 (d, $J = 6,0$ Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 2,46 și 2,44 (2s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,76; MS (ES+): 524,5 & 526,5 (M+Na); MS (ES-): 536,5 & 538,5 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea azidei de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil (129d)

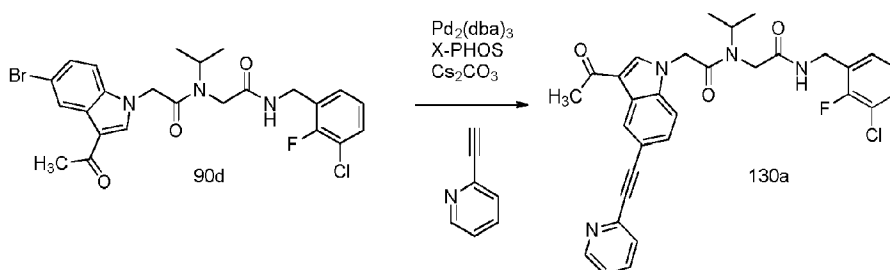
O suspensie de acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**129c**) (139 mg, 0,28 mmoli) în THF (10 mL) s-a tratat cu trietilamină (0,039 μL , 0,28 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 min. Amestecul s-a tratat apoi cu fosforazidat difenilic (0,062 mL, 0,277 mmoli) și s-a agitat

la temperatura camerei timp de 15 h. Amestecul de reacție s-a concentrat in vid pentru uscare, solidul obținut s-a triturat cu DCM, s-a colectat prin filtrare, s-a uscat in vid pentru a se obține azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil (**129d**); MS (ES⁻): 525,5 (M-1)

5 **Etapă-4: Prepararea 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (129e)**

O suspensie de azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil (**129d**) (75 mg, 0,14 mmoli) in THF/Tol (24 mL, Raport: 1:2) s-a încălzit la reflux timp de 4h, s-a răcit până la temperatura camerei și s-a concentrat in vid pentru uscare. Restul obținut s-a dizolvat in THF (20 mL) și ACN (10 mL) urmată de aditia a ciclopropanaminei (16,25 mg, 0,29 mmoli) și trietilaminei (0,060 μL, 0,427 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte, s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu apă (3x), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 in CHCl₃ 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă cu apă/ACN pentru a se obține 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**129e**) (6 mg, 10,79 μmol, 6% randament) sub forma unui solid alb după liofilizare; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,84 - 8,13 (m, 4H), 7,60 - 6,90 (m, 5H), 6,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,29 și 5,11 (2s, 2H), 4,66 - 4,50 și 4,28-4,20 (2m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,4 Hz) și 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 2,40 și 2,39 (2s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz) și 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H), 0,71 - 0,55 (m, 2H), 0,50 - 0,31 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,45 (TFA varf), -121,20, -121,82; MS (ES⁺): 578,5 (M+Na); MS (ES⁻): 554,5 (M-1).

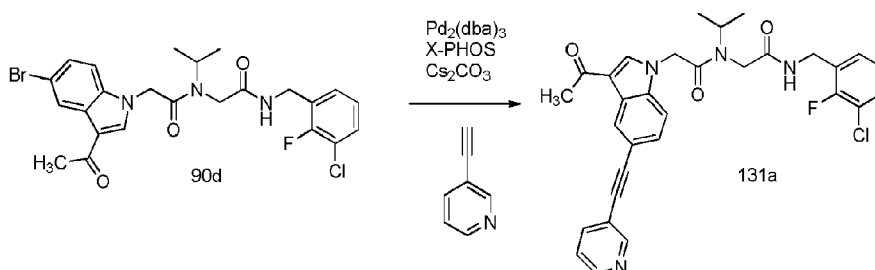
Scheme 130



25 **Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (130a)**

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (301 mg, 0,56 mmoli) cu 2-etinilpiridină (58 mg, 0,56 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în schema 92 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) in hexani 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-(piridin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**130a**) (17 mg, 0,030 mmoli, 5% randament) sub forma unui solid galben inchis ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (t, *J* = 5,8 Hz, D₂O inlocuibil) și 8,39 - 8,31 (m) (2H), , 8,65 - 8,57 (m, 1H), 8,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,69 și 7,67 (2s, 1H), 7,63-6,94 (m, 6H), 5,41 și 5,23 (2s, 2H), 4,65 - 4,55 și 4,29-4,24 (2m, 1H), 4,52 - 4,30 (m, 2H), 4,19 și 3,86 (2s, 2H), 2,47 și 2,45 (2s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz) și 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,17 , -121,76; MS (ES⁺): 559,5, 561,6 (M+1); MS (ES⁻): 558,5, 557,5 (M-1), 593,5 (M+Cl).

Scheme 131

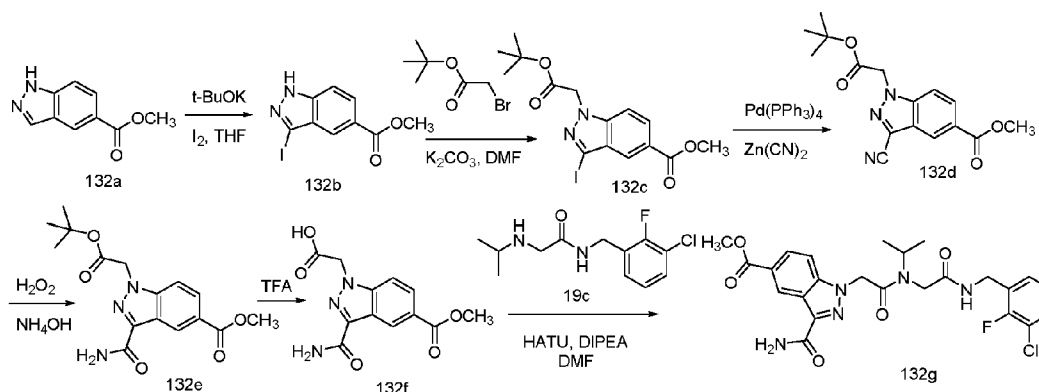


40 **Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (131a)**

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**90d**) (301 mg, 0,56 mmoli) cu 3-etinilpiridină (58 mg, 0,56

mmoli) în conformitate cu procedura raportată în schema 92 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, s-a eluat cu MeOH în CHCl₃ 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**131a**) (14 mg, 0,025 mmoli, 5% randament) sub forma unui solid galben închis ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,44-8,32 (t & m, 3H), 8,81 - 8,78 (m, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,66-6,94 (m, 6H), 5,41 și 5,22 (2s, 2H), 4,68 - 4,54 și 4,30 - 4,22 (2m, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,34 (d, *J* = 6,5 Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,86 (2s, 2H), 2,46 și 2,45 (2s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz) și 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,18, -121,77; MS (ES+): 559,61, 561,58 (M+1); MS (ES-): 559,5, 557,5 (M-1), 593,5 (M+Cl).

Scheme 132



Prepararea 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132g**)

Etapa-1: Prepararea 3-iodo-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132b**)

La o soluție de 1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**132a**) (5 g, 28,4 mmoli) în THF (40 mL) s-a adăugat I₂ (10,81 g, 42,6 mmoli) și KOtBu (7,96 g, 71,0 mmoli) la 0 °C, amestecul rezultat s-a agitat timp de 3h la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a diluat cu 10% tiosulfat de sodiu apos și s-a extras cu EtOAc (3 x 40 mL). Straturile combinate organice s-au spălat cu apă, saramură, s-au uscat și s-au concentrat in vid. Solidul obținut s-a spălat cu MeOH (20 mL) pentru a se obține 3-iodo-1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**132b**) (5,6 g, 18,54 mmoli, 65% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,87 (s, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+): 303,2 (M+1); MS (ES-): 301,2 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132c**)

Reacționarea 3-iodo-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132b**) (5 g, 16,55 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (4,84 g, 24,83 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56 a obținut după finalizare și triturare a solidului cu hexan (50 mL) 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**132c**) (5,74 g, 13,79 mmoli, 83% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 - 7,92 (m, 2H), 7,89 - 7,67 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 439,4 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132d**)

Un amestec de Pd(Ph₃P)₄ (83 mg, 0,072 mmoli), 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**132c**) (300 mg, 0,72 mmoli), cianidă de zinc (110 mg, 0,94 mmoli) în DMF (5 mL) s-a încălzit la 120 °C timp de 30 min cu microunde în atmosferă de argon. Reacția s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 30%] pentru a se obține 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**132d**) (125 mg, 0,4 mmoli, 55% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 316,4 (M+1); 338,4 (M+Na); MS (ES-): 314,4 (M-1).

Etapa-4: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132e**)

Reacționarea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132d**) (795 mg, 2,52 mmoli) în etanol (16 mL) utilizând NH₄OH conc. (8 mL, 54,4 mmoli) și

H₂O₂ (aprox 35%, 1,56 mL, 15,13 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 50%] 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoi-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**132e**) (302 mg, 0,91 mmoli, 36% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 - 8,83 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES⁺): 334,4 (M+1); 356,4 (M+Na); MS (ES⁻): 332,3 (M-1).

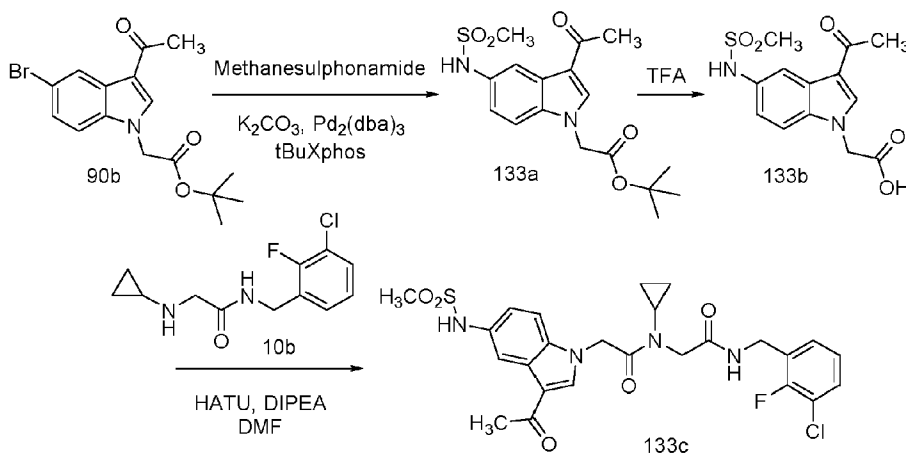
Etapa-5: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (132f)

Reacționarea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoi-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132e**) (3,05 g, 9,15 mmoli) cu TFA (7,05 mL, 91 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoi-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**132f**) (2,7 g, 6,9 mmoli, 75% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 - 8,82 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); MS (ES⁺): 278,3 (M+1).

Etapa-5: Prepararea 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (132g)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoi-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**132f**) (100 mg, 0,26 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (66 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 50%] pentru a se obține 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**132g**) (62 mg, 0,12 mmoli, 47% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 - 8,86 (m, 1H), 8,83 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,36 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,06 - 6,97 (m, 7H), 5,65 și 5,52 (2s, 2H), 4,61 - 4,49 și 4,28 - 4,21 (2m, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,4 Hz) și 4,31 (d, *J* = 5,6 Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,84 (2s, 2H), 3,91 și 3,9 (2s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,71; MS (ES⁺): 518,5 (M+1); MS (ES⁻): 516,5 (M-1).

Scheme 133



Prepararea 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (133c)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (133a)

La o soluție degazată de Dioxan (4 mL) într-un reactor etanșat s-au adăugat 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**90b**) (500 mg, 1,42 mmoli), metansulfonamidă (162 mg, 1,70 mmoli), carbonat de potasiu (392 mg, 2,84 mmoli), di-terț-butil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (tBuXphos, 30 mg, 0,071 mmoli), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0,035 mmoli) și s-a încălzit la 90 °C timp de 16 h. Amestecul s-a răcit până la temperatura camerei, s-a filtrat peste plasă de Celite și s-a spălat cu EtOAc (2 x 10 mL). Filtratul combinat s-a spălat cu apă (2 x 30 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană [gel de silice (24 g), s-a eluat cu MeOH-EtOAc (1:9) în hexan 0 la 80%] pentru a se obține 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**133a**) (220 mg, 0,6 mmoli, 42% randament) sub forma unui solid portocaliu; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10

(d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

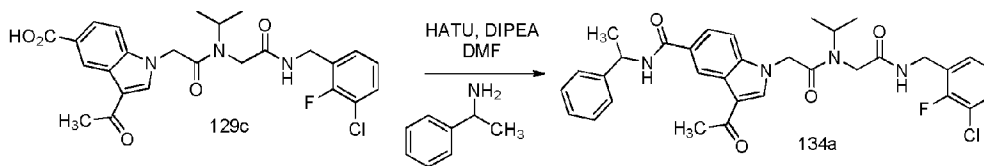
Etapă-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetic (133b)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (133a) (220 mg, 0,6 mmoli) cu TFA (0,93 mL, 12,01 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare, triturare a restului cu toluen (2 x 30 mL) și 30% EtOAc-hexan (10 mL) acid 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetic (133b) (230 mg, 0,74 mmoli, 90% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, ^1H D $_2$ O inlocuibil), 9,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (ES+): 311,3 (M+1), MS (ES-): 309,3 (M-1).

Etapă-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (133c)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acid acetic (133b) (60 mg, 0,19 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (10b) (60 mg, 0,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (133c) (46 mg, 0,084 mmoli, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,08 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,08 - 0,94 (m, 2H), 0,95 - 0,82 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,61; MS (ES+): 549,5 (M+1), MS (ES-): 547,5 (M-1), 583,5 (M+Cl).

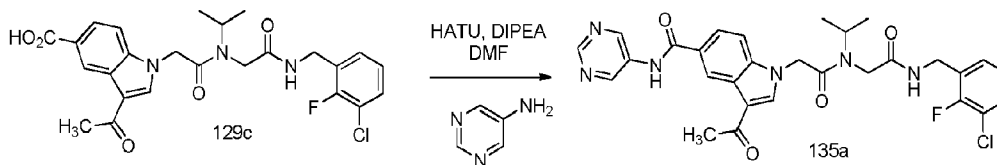
Scheme 134



Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)-1H-indol-5-carboxamidei (134a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (129c) (50 mg, 0,1 mmoli) cu 1-feniletanamină (20 mg, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0 la 10%] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)-1H-indol-5-carboxamidă (134a) (34 mg, 56%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 8,87 - 8,78 și 8,38-8,27 (2m, 2H), 8,72 (d, $J = 1,7$ Hz) și 8,71 (2d, 1H), 8,35 și 8,30 (2s, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), și 7,72 (2dd, 1H), 7,56-6,92 (m, 9H), 5,39 și 5,20 (2s, 2H), 5,27-5,12 (m, 1H), 4,65 - 4,51 și 4,29 - 4,20 (2m, 1H), 4,48 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 2,46 și 2,45 (2s, 3H), 1,51 (d, $J = 3,0$ Hz) și 1,49 (d, $J = 3,1$ Hz) (2d, 3H), 1,26 (d, $J = 6,5$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,20, -121,79; MS (ES+): 627,6 & 629,6 (M+Na); MS (ES-): 639,6 & 641,5 (M+Cl).

Scheme 135

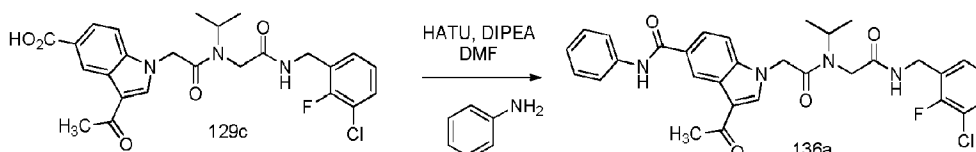


Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(pirimidin-5-il)-1H-indol-5-carboxamidei (135a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (129c) (50 mg, 0,1 mmoli) cu pirimidin-5-amină (14,80 mg, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0 la 10%] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(pirimidin-5-il)-1H-indol-5-carboxamidă (135a) (31 mg, 54%); ^1H RMN(300 MHz,

DMSO- d_6) δ 9,20 - 9,17 (m, 1H), 8,91 - 8,82 și 8,40 - 8,33 (2m, 2H), 8,79 (t, J = 1,4 Hz) și 8,77 (t, J = 1,5 Hz) (2t, 1H), 8,55 și 8,52 (2s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz) și 8,04 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz) (2dd, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz) și 7,77 (d, J = 8,8 Hz) (2d, 1H), 7,70 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz) și 7,68 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz) (2dd, 1H), 7,59 - 6,91 (m, 4H), 5,52 (s) și 5,46 - 5,17 (m) (2H), 4,67-4,51 și 4,30-4,15 (2m, 1H), 4,49 (d, J = 5,4 Hz) și 4,34 (d, J = 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,21 și 3,87 (2s, 2H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz) și 1,01 (d, J = 6,7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,18, -121,75.

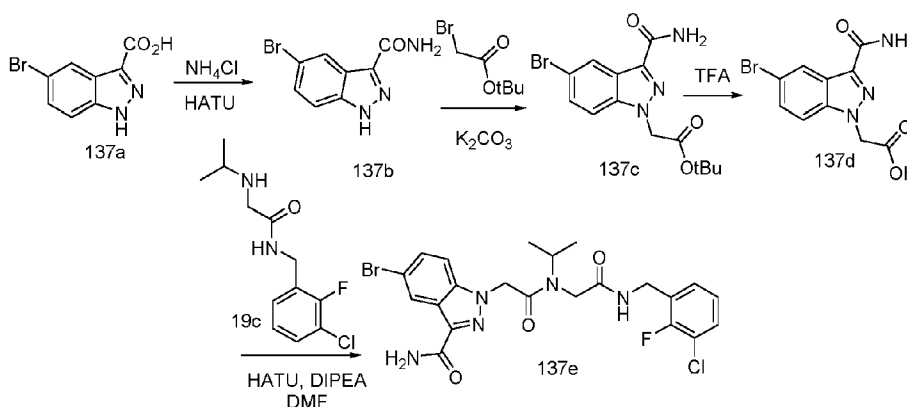
Scheme 136



Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-fenil-1H-indol-5-carboxamidei (136a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**129c**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu anilină (0,014 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0 la 10%] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-fenil-1H-indol-5-carboxamidă (**136a**) (33 mg, 57%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 și 10,27 (2s, 1H), 8,84 (t, J = 5,8 Hz) și 8,35 (2t, 1H), 8,80 - 8,77 (m, 1H), 8,39 și 8,35 (2s, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,60 (d, J = 3,7 Hz) și 7,57 (d, J = 3,7 Hz) (2d, 1H), 7,55 - 6,97 (m, 6H), 5,42 și 5,24 (2s, 2H), 4,65 - 4,51 și 4,30 - 4,22 (2m, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz) și 4,34 (d, J = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,20 și 3,86 (2s, 2H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz) și 1,01 (d, J = 6,8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,18, -121,75; MS (ES-): 611,5 & 613,5 (M+Cl).

Scheme 137



Prepararea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (137e)

Etapa-1: Prepararea 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamidei (137b)

La o soluție de acid 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilic (**137a**) (3,00 g, 12,45 mmoli), preparat în conformitate cu procedura raportată de Hood, John și Sunil Kumar în Cererea int. PCT, 2013040215) în DMF (60 mL) s-a adăugat clorură de amoniu (1,997 g, 37,3 mmoli), HATU (7,10 g, 18,67 mmoli) urmată de adăția în picături de DIPEA (21,74 mL, 124 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h, s-a stins cu apă (100 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat pentru uscare. Solidul obținut s-a spălat cu MeOH (3 x 10 mL) și s-a uscat pentru a se obține 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamidă (**137b**) (1,33 g, 5,54 mmoli, 44% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,77 (s, 1H, D_2O inlocuibil), 8,31 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H); MS (ES-): 240,1, 238,1 (M-2).

Etapa-2: Prepararea 2-(5-bromo-3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetatului de terț-butil (137c)

Reacționarea 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamidei (**137b**) (1,2 g, 5,0 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (0,89 mL, 6,0 mmoli) utilizând carbonat de potasiu (1,73 g, 12,5 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată etapa-1 din Schema 45 a obținut după finalizare 2-(5-bromo-3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetat de terț-butil (**137c**) (1,55 g, 4,38 mmoli, 88% randament) sub forma unui solid verde deschis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (dd, J =

1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 7,75 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 5,37 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES⁺): 376,3, 378,3 (M+Na); MS (ES⁻): 354,3, 352,2 (M-2).

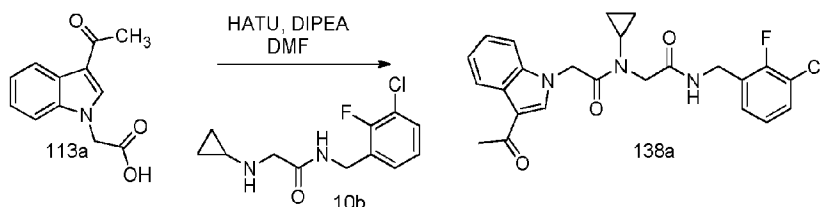
Etapa-3: Prepararea acidului 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (137d)

Reacționarea 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (137c) (1,0 g, 2,82 mmoli) cu TFA (4,35 mL, 56,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (137d) (806 mg, 2,70 mmoli, 96% randament) sub forma unui solid galben sub formă de aduct de TFA; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 8,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 9,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,37 (s, 2H); MS (ES⁺): 298,3, 300,2 (M+2); MS (ES⁻): 595,3, 597,3 (2M-1).

Etapa-4: Prepararea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (137e)

Reacționarea acidului 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (137d) (100 mg, 0,34 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (19c) (104 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (24 g) s-a eluat cu MeOH în DCM 0-30%], 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (137e) (34 mg, 0,063 mmoli, 19% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 și 8,36 ($J = 5,7$ Hz, 1H) (2t, 1H), 8,32 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,82 și 7,79 (2s, 1H), 7,68 - 6,95 (m, 6H), 5,61 și 5,47 (2s, 2H), 4,62 - 4,48 și 4,28 - 4,21 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 4,17 și 3,83 (2s, 2H), 1,23 (d, $J = 6,4$ Hz) și 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,71; MS (ES⁺): 538,5 & 540,5 (M+1); MS (ES⁻): 538,4 & 536,4 (M-1).

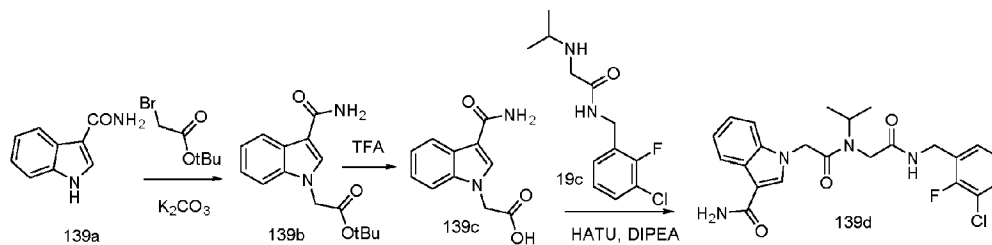
Scheme 138



Prepararea 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (138a)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (10b) (100 mg, 0,39 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)acetic (113a) (85 mg, 0,39 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (138a) (115 mg, 0,25 mmoli, 65% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,10 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,62; MS (ES⁺): 456,5 (M+1), 478,5 (M+Na), MS (ES⁻): 454,4 (M-1), 490,4 (M+Cl).

Scheme 139



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidei (139d)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (139b)

Reacționarea 1H-indol-3-carboxamidei (139a) (1,0 g, 6,24 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (1,11 mL, 7,49 mmoli) utilizând carbonat de potasiu (2,16 g, 15,61 mmoli) ca bază în

conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 45 a obținut după finalizare 2-(3-carbamoi-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**139b**) (1,55 g, 5,65 mmoli, 91% randament) sub forma unui solid alb-galben; MS (ES+): 275,4 (M+1), 294,7 (M+Na); MS (ES-): 273,3 (M-1)

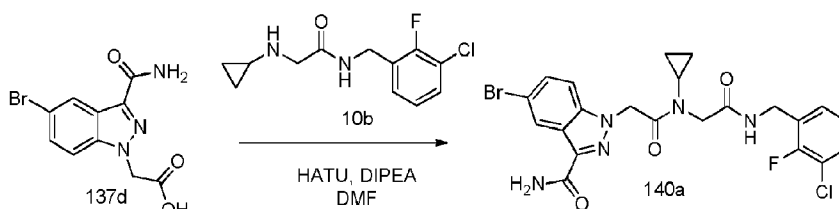
Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-1H-indol-1-il)acetic (139c**)**

Reacționarea 2-(3-carbamoi-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**139b**) (1,12 g, 4,08 mmoli) cu TFA (6,29 mL, 82 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoi-1H-indol-1-il)acetic (**139c**) (1,18 g, 3,55 mmoli, 87% randament) sub forma unui solid galben în formă de aduct de TFA; MS (ES+): 219,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidei (139d**)**

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoi-1H-indol-1-il)acetic (**139c**) (150 mg, 0,69 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (213 mg, 0,83 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (24 g) s-a eluat cu MeOH in DCM 0-30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamidă (**139d**) (43 mg, 0,094 mmoli, 14% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,34 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,93 și 7,92 (2s, 1H), 7,59-6,63 (m, 8H), 5,30 și 5,13 (2s, 2H), 4,68 - 4,52 și 4,30 - 4,23 (2m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,33 (d, *J* = 5,9 Hz) (2d, 2H), 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,81; MS (ES+): 481,5, 483,5 (M+Na), 939,9, 941,9 (2M+Na); (ES-): 457,5 (M-1), 493,4, 495,5 (M+Cl).

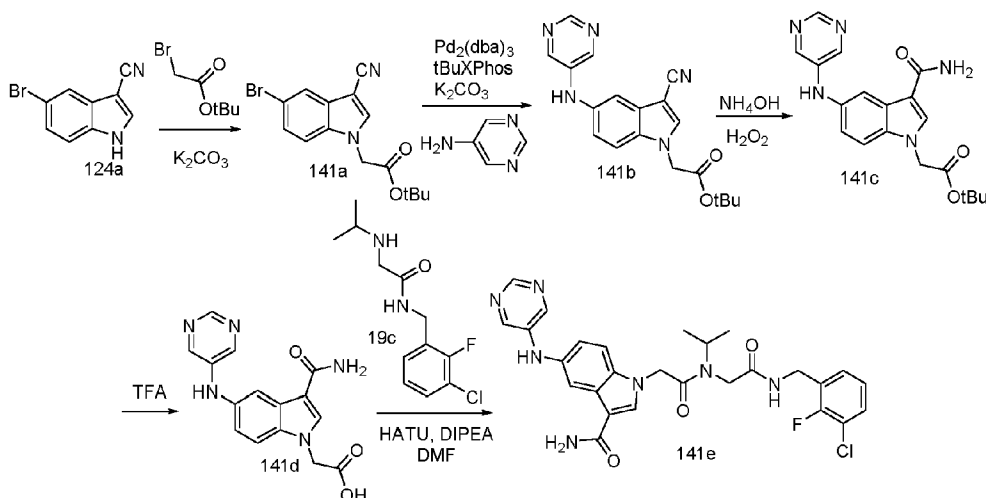
Scheme 140



Prepararea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (140a**)**

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (517 mg, 2,01 mmoli) cu acid 2-(5-bromo-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**137d**) (500 mg, 1,68 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu MeOH in DCM 0 la 30%] 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**140a**) (329 mg, 0,613 mmoli, 37% randament) sub forma unui solid maroniu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,56; MS (ES+): 560,4, 558,4 (M+Na); MS (ES-): 534,3, 536,4 (M-1).

Scheme 141



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-3-carboxamideoi (141e)

Etapa-1: Prepararea 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (141a)

5 Reacționarea 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilului (**124a**) (2,2 g, 9,95 mmoli) cu bromoacetat de terț-butil (2,06 mL, 13,93 mmoli) în acetonitril (50 mL) utilizând carbonat de potasiu (2,75 g, 19,90 mmoli) ca bază, în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 80 %] 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**141a**) (1,4 g, 4,18 mmoli, 42% randament) sub forma unui solid alb stins; MS (ES+): 335,3, 337,3 (M+2), MS (ES-): 369,2, 371,2 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (141b)

15 Reacționarea 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**141a**) (1,3 g, 3,88 mmoli), cu pirimidin-5-amină (369 mg, 3,88 mmoli) utilizând carbonat de potasiu (1,07 g, 7,76 mmoli), di-terț-butil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (165 mg, 0,389 mmoli), Pd₂(dba)₃ (178 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu MeOH/EtOAc (1:9) în Hexan 0 la 100%] acid 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**141b**) (320 mg, 0,92 mmoli, 24% randament) sub formă de spumă incoloră albicioasă; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 350,4 (M+1), MS (ES-): 348,3 (M-1), 384,4 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (141c)

25 Reacționarea acidului 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**141b**) (320 mg, 0,92 mmoli) în EtOH (10 mL) cu NH₄OH conc. (0,71 mL, 18,32 mmoli) și peroxid de Hidrogen (35% apos, 0,42 mL, 13,74 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**141c**) (300 mg, 0,82 mmoli, 89% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,85 (brs, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,43 (d, J = 2,6 Hz, 9H); MS (ES+): 368,5 (M+1), 390,5 (M+Na); MS (ES-): 366,4 (M-1), 402,4 (M+Cl).

Etapa-4: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (141d)

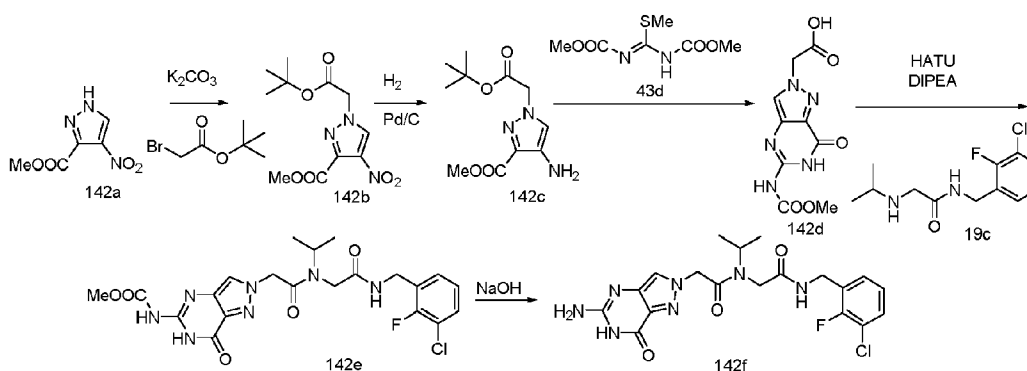
35 Reacționarea 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**141c**) (300 mg, 0,82 mmoli) cu TFA (1,26 mL, 16,33 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturarea produsului brut cu toluen (2 x 30 mL) și 30% EtOAc-hexan (10 mL), acid 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**141d**) (250 mg, 0,8 mmoli, 98% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,54 (brs, 1H, D₂O inlocuibil) 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 5,07 (s, 2H); MS (ES+): 312,4 (M+1); MS (ES-): 310,3 (M-1).

Etapa-5: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-3-carboxamidei (141e)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**141d**) (70 mg, 0,23 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (64 mg, 0,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl_3 0-50%]

1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-3-carboxamidă (**141e**) (33 mg, 0,06 mmoli, 27% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri în 2:1; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 și 8,34 (2t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,531 și 8,538 (2s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,00 și 7,99 (2s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 - 6,65 (m, 6H), 5,29 și 5,12 (2s, 2H), 4,67 - 4,52 și 4,30 - 4,18 (m, 1H), 4,47 și 4,33 (2d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,16 și 3,85 (2s, 2H), 1,23 și 0,99 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,20 și -121,77; MS (ES+): 552,6 (M+1), 574,6 (M+Na); MS (ES-): 586,5 (M+Cl).

Scheme 142



Prepararea 2-(5-amino-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (142f)

Etapa-1: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (142b)

Reacționarea 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (**142a**) (3 g, 17,53 mmoli) și 2-bromoacetat de terț-butil (3,11 mL, 21,04 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând carbonat de potasiu (3,63 g, 26,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu hexani/EtOAc (1:0 la 4:1)] metil 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilat (**142b**) (3,35 g, 67%) sub forma unui cauciuc incolor; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 308,3 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea 4-amino-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (142c)

Hydrogenarea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (**142b**) (3,19 g, 11,18 mmoli) în MeOH (100 mL) utilizând paladiu (0,595 g, 0,559 mmoli) (Pd/C, 10%) drept catalizator în conformitate cu procedura raportată în Schema 79 a obținut după finalizare 4-amino-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilat (**142c**) (2,65 g, 93%) sub forma unui solid alb care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,17 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 278,4 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea acidului 2-(5-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetic (142d)

Reacționarea 4-amino-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (**142c**) (530 mg, 2,08 mmoli) cu esterul metilic al acidului (metoxicarbonilamino)(metiltio)metilencarbamic (**43d**) (646 mg) în acid acetic în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 43 a obținut după finalizare și triturare cu CHCl_3 acid 2-(5-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetic (**142d**) (223 mg, 40%) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,35 (bs, 1H), 11,29 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ES-): 266,3 (M-1).

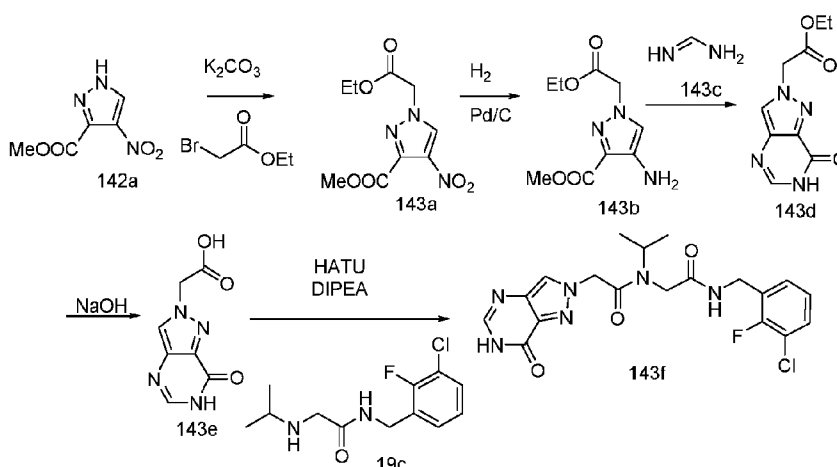
Etapa-4: Prepararea 2-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)carbamatului metilic (142e)

Reacționarea acidului 2-(5-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetic (**142d**) (36 mg, 0,14 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (35 mg, 0,14 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CHCl₃/MeOH (1:0 la 9:1)] 2-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)carbamatul metilic (**142e**) (35 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,29 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,77 (t, *J* = 5,8 Hz) și 8,36 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,05 și 8,04 (2s, 1H), 7,56 - 7,08 (m, 3H), 5,44 și 5,27 (2s, 2H), 4,64 - 4,49 și 4,20-4,08 (2m, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,33 (d, *J* = 5,9 Hz) (2d, 2H), 4,12 și 3,84 (2s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,32, -121,72; MS (ES⁺): 508,6 (M+1) și 530,5 (M+Na).

Etapa-5: Prepararea 2-(5-amino-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (142f**)**

Reacționarea 2-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)carbamatul metilic (**142e**) (32 mg, 0,063 mmoli) cu 2 N hidroxid de sodiu apos (0,32 mL, 0,63 mmoli) în MeOH în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CHCl₃/CMA80 (1:0 la 0:1)] 2-(5-amino-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**142f**) (6 mg, 32%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (t, *J* = 5,8 Hz) & 8,36 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 7,67 & 7,63 (2s, 1H), 7,55 - 7,08 (m, 3H), 5,93 (bs, 2H), 5,33 & 5,16 (2s, 2H), 4,41 (d, *J* = 5,6 Hz) & 4,34 (d, *J* = 6,0 Hz) (2d, 2H), 4,63 - 4,52 & 4,19 - 4,04 (2m, 1H), 4,10 & 3,83 (s) (2s, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz) & 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,34, -121,74; MS (ES⁺): 472,5 (M+Na).

Scheme 143



Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetamidei (143f**)**

Etapa-1: Prepararea 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (143a**)**
Reacționarea 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (**142a**) (1,9 g, 11,1 mmoli) și 2-bromoacetat (1,508 mL, 13,32 mmoli) în DMF (7 mL) utilizând carbonat de potasiu (2,3 g, 16,66 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu hexani/EtOAc (1:0 la 2:1)] 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilat metilic (**143a**) (2,28 g, 80%) sub forma unui ulei galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 258,3 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea 4-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (143b**)**
Hidrogenarea 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilatului metilic (**143a**) (2,19 g, 8,5 mmoli) în MeOH (80 mL) utilizând paladiu (0,45 g, Pd/C, 10%) drept catalizator în conformitate cu procedura raportată în Schema 79 a obținut după finalizare 4-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilat metilic (**143b**) sub forma unui solid alb care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁺): 228,3 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetatului etilic (143d**)**

Un amestec de 4-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilat metilic (**143b**) (1,75 g din produsul brut de mai sus din etapa-2) și acetat de formimidamidă (**143c**) (8,08 g, 77 mmoli) în etanol (75 mL) a fost refluxat timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu etanol, și s-a uscat în vid pentru a se obține 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetat etilic (**143d**) (1,49 g, 82% timp de două etape) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 245,3 (M+Na).

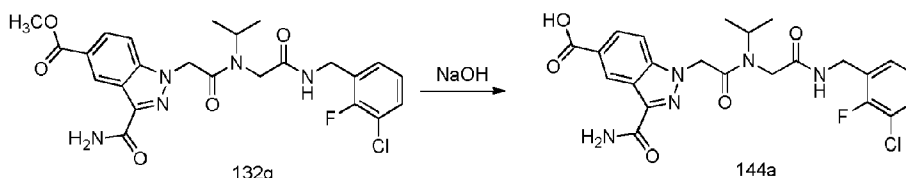
Etapa-4: Prepararea acidului 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetic (143e**)**

Reacționarea 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetatului etilic (**143d**) (200 mg, 0,9 mmoli) cu 2 N hidroxid de sodiu apos (2,7 mL, 5,4 mmoli) în MeOH în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 43 a obținut după finalizare acid 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetic (**143e**) (165 mg, 94%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,40 (s, 1H), 11,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H); MS (ES-): 193,1 (M-1).

Etapa-5: Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetamidei (143f**)**

Reacționarea acidului 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetic (**143e**) (70 mg, 0,36 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (112 mg, 0,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu CHCl₃/MeOH (1:0 la 9:1)] N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetamidă (**143f**) (85 mg, 54% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,86 (bs, 1H), 8,77 (t, *J* = 5,7 Hz) & 8,35 (2t, 1H), 8,25 & 8,24 (2s, 1H), 7,78 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,09 (m, 3H), 5,48 & 5,31 (2s, 2H), 4,68 - 4,48 & 4,22 - 4,10 (2m, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,6 Hz) & 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,13 & 3,85 (2s, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz) & 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,32, -121,71; MS (ES+): 435,4 (M+1).

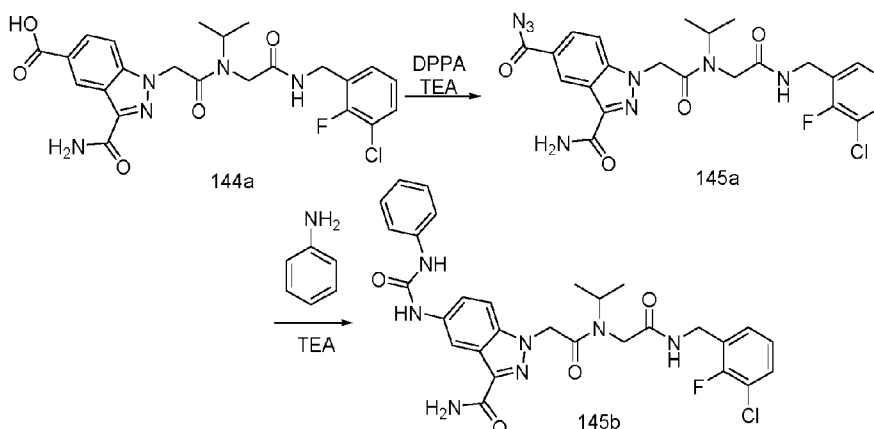
Scheme 144



Prepararea acidului 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (144a**)**

Reacționarea 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**132g**) (3,2 g, 6,18 mmoli) în MeOH/apă (50 mL, 5:2, v/v) utilizând NaOH (1,24 g, 30,9 mmoli) în apă (10 mL), în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 43 a obținut după finalizare acid 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (3,04 g, 6,03 mmoli, 98% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1H), 8,96 - 8,30 (m, 2H), 7,98 (dd, *J* = 8,9, 1,5 Hz) și 7,93 (dd, *J* = 8,9, 1,5 Hz) (2dd, 1H), 7,86 și 7,84 (2s, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz) și 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz) (2d, 1H), 7,57 - 6,92 (m, 4H), 5,64 și 5,51 (2s, 2H), 4,63 - 4,49 și 4,27-4,20 (2m, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,4 Hz) și 4,31 (d, *J* = 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,83 (2s, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,70; MS (ES+): 504,5 (M+1), 526,5 (M+Na); MS (ES-): 502,5 (M-1).

Scheme 145



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-fenilureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (145b)

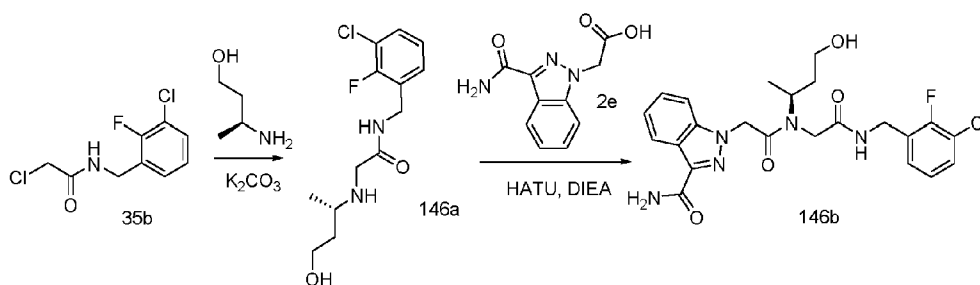
Etapa-1: Prepararea azidei de 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-fenilureido)-1H-indazol-5-carbonil (145a)

Reacționarea acidului 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (800 mg, 1,588 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 a obținut după finalizare azidă de 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (1,32 g, 2,5 mmoli), care s-a utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-fenilureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (145b)

Reacționarea azidei de 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (112 mg, 0,212 mmoli) în toluen (15 mL) cu anilină (39,4 mg, 0,424 mmoli) utilizând TEA (0,059 mL, 0,424 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-fenilureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**145b**) (9 mg, 0,015 mmoli, 7% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 8,83 - 8,77 și 8,42-8,28 (2m, 3H), 8,63 (s, 1H), 7,65 - 6,91 (m, 12H), 5,55 și 5,41 (2s, 2H), 4,62 - 4,50 și 4,30 - 4,21 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 4,9$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,2$ Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,83 (2s, 2H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,7$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,22, -121,74; MS (ES+): 594,6 (M+1) MS (ES-): 628,6 (M+Cl).

Scheme 146



Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (146b)

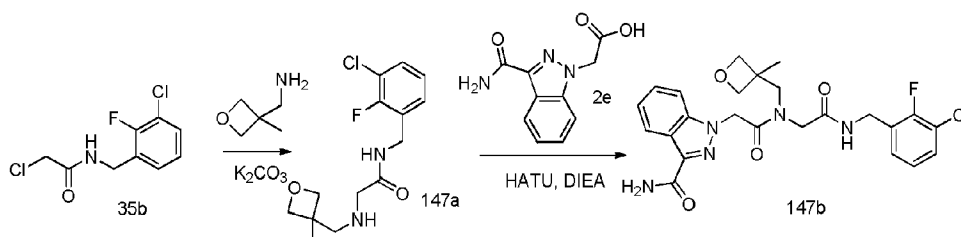
Etapa-1: Prepararea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidei (146a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (350 mg, 1,48 mmoli) cu (S)-3-aminobutan-1-ol (264 mg, 2,97 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamidei (**146a**) (112, 26%) sub forma unui ulei galben, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 289,4 (M+1); MS (ES-): 287,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxiutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (146b)

Reacționarea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((4-hidroxiutan-2-il)amino)acetamidei (**146a**) (112 mg, 0,39 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (94 mg, 0,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0 la 40%] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxiutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**146b**) (40 mg, 0,082 mmoli, 21% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,40 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,56 - 6,99 (m, 7H), 5,83 - 5,35 (m, 2H), 4,95-3,65 (m, 6H), 3,62-3,19 (m, 2H), 1,83 - 1,38 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,5$ Hz) și 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,25, -121,76; MS (ES+): 490,5 (M+1), 512,5 (M+Na); MS (ES-): 488,5 (M-1); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotamer raport de 1:1].

Scheme 147

**Prepararea (1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (147b)**

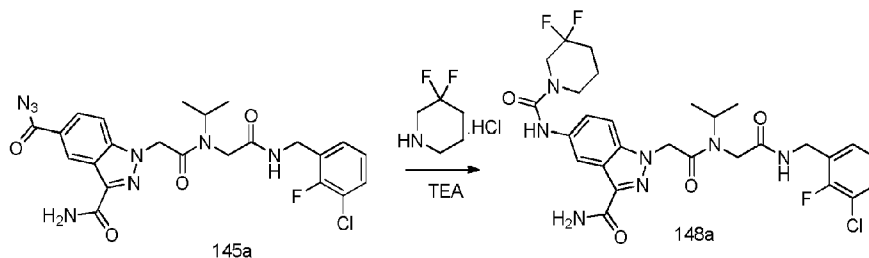
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)acetamidei (147a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (292 mg, 1,24 mmoli) cu (3-metiloxetan-3-il)metanamină (250 mg, 2,47 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)acetamidă (**147a**) (113 mg, 30%) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 301,3 (M+1), 323,3 (M+Na); MS (ES-): 299,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea (1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (147b)

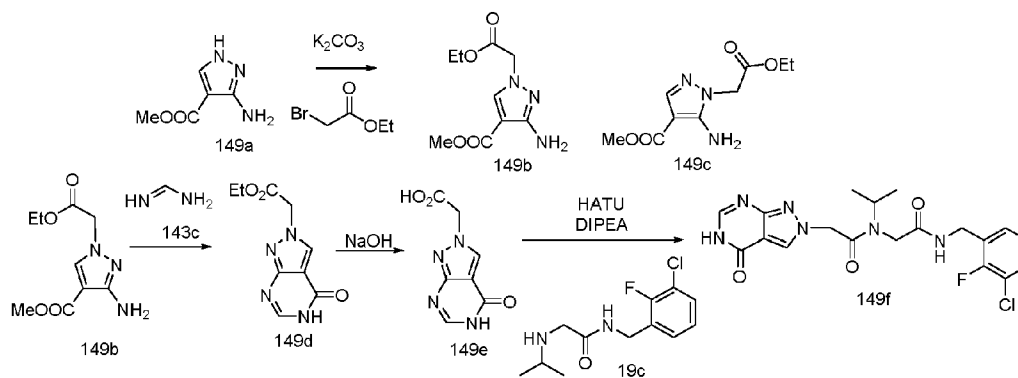
Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)acetamidei (**147a**) (113 mg, 0,38 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (91 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0 la 40%] (1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**147b**) (76 mg, 0,15 mmoli, 40% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 1H), 7,57 - 7,10 (m, 7H), 5,54 și 5,49 (2s, 2H), 4,54-3,03 (m, 10H), 1,24 și 1,22 (2s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,16, -121,55; MS (ES+): 524,5 (M+Na); [pe baza RMN, acest compus este un amestec de doi rotameri în raport de 4:1].

Scheme 148

**Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (148a)**

Reacționarea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (200 mg, 0,38 mmoli) în toluen (15 mL) cu hidrociorură de 3,3-difluoropiperidină (119 mg, 0,756 mmoli) utilizând TEA (0,21 mL, 1,51 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**148a**) (36 mg, 0,058 mmoli, 15% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (ca un amestec de doi rotameri) δ 8,82 (t, $J = 5,8$ Hz) și 8,36 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 - 7,04 (m, 7H), 5,54 și 5,41 (2s, 2H), 4,65 - 4,50 și 4,29-4,21 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,3$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,6$ Hz) (2d, 2H), 4,21 - 3,70 (m, 4H), 3,52 (t, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -101,17, -121,22, -121,78; MS (ES⁺): 622,6 (M+1), 644,6 (M+Na); MS (ES⁻): 620,5 (M-1).

Scheme 149



Prepararea N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetamidei (**149f**)

Etapa-1: Prepararea 3-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilatului metilic (149b)

Reacționarea 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilatului metilic (**149a**) (4,9 g, 33,0 mmoli) și 2-bromoacetat (4,48 mL, 39,6 mmoli) în DMF (20 mL) utilizând carbonat de potasiu (6,91 g, 49,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema-43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu hexani/EtOAc (1:0 la 1:1)] 5-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilat metilic (**149b**) (3,98 g, 53%) sub forma unui ulei galben; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 228,3 (M+1); și 5-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilat metilic (**149c**) (2,73 g, 36%) sub forma unui solid galben; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (s, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 228,3 (M+1). Etapa-2: Prepararea 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetatului etilic (**149d**)

Reacționarea 3-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilatului metilic (**149b**) (3,44 g, 15,15 mL) cu acetat de formimidamidă (**143c**) (15,93 g, 151 mmoli) în etanol (120 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-143 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:0 la 9:1)] etil 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetat (**149d**) (979 mg, 29%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 223,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea acidului 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetic (149e)

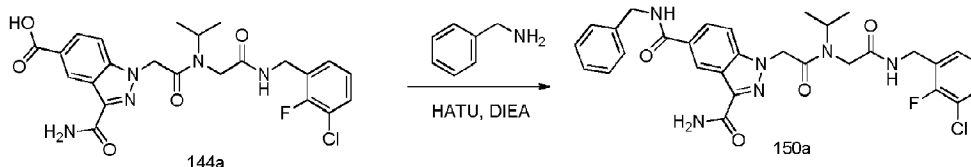
Reacționarea 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetatului etilic (**149d**) (200 mg, 0,9 mmoli) cu 2 N hidroxid de sodiu apos (2,7 mL, 5,4 mmoli) în MeOH în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 43 a obținut după finalizare acid 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetic (**149e**) (162 mg, 93%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,40 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H); MS (ES⁻): 193,1 (M-1).

Etapa-4: Prepararea N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetamidei (149f)

Reacționarea acidului 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetic (**149e**) (70 mg, 0,36 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă

(19c) (112 mg, 0,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu CHCl₃/MeOH (1:0 la 9:1)] N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetamidă (149f) (81 mg, 52% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,74 (bs, 1H), 8,76 (t, *J* = 5,8 Hz) & 8,36 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H) 8,43 & 8,42 (2s, 1H), 7,93 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,10 (m, 3H), 5,40 & 5,23 (2s, 2H), 4,65 - 4,49 & 4,23 - 4,10 (2m, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,8 Hz) & 4,32 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,13 & 3,84 (2s, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,5 Hz) & 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,32, -121,71; MS (ES-): 433,5 & 435,3 (M-1); 469,5 & 471,5 (M+Cl).

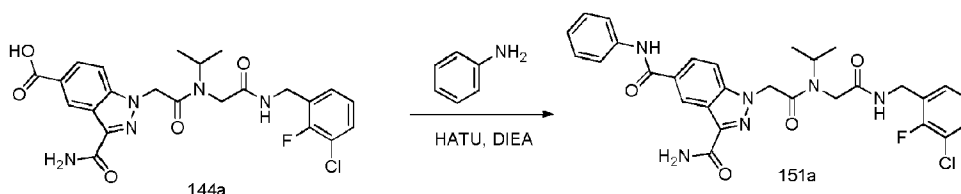
Scheme 150



Prepararea N5-benzil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3,5-dicarboxamidei (150a)

Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilic (144a) (50 mg, 0,1 mmoli) cu fenilmetanamină (0,016 mL, 0,149 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] N5-benzil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (150a) (25 mg, 43%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (t, *J* = 6,0 Hz) și 8,88 - 8,68 (m) și 8,36 (t, *J* = 5,8 Hz) (3H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,81 și 7,79 (2s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz) și 7,60 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz) (d & dd, 1H), 7,55-6,96 (m, 9H), 5,63 și 5,49 (2s, 2H), 4,60 - 4,48 și 4,28 - 4,21 (2m, 3H), 4,46 (d, *J* = 5,7 Hz) și 4,31 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,83 (2s, 2H), 1,23 (d) și 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,73; MS (ES+): 615,6 & 617,6 (M+Na); MS (ES-): 627,5 & 629,5 (M+Cl).

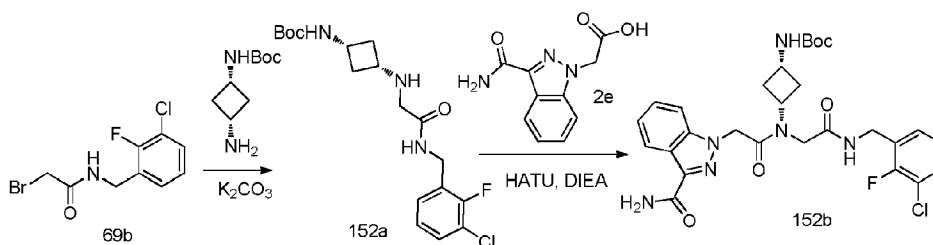
Scheme 151



Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil-N5-fenil-1H-indazol-3,5-dicarboxamidei (151a)

Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilic (144a) (50 mg, 0,1 mmoli) cu anilină (0,016 mL, 0,18 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil-N5-fenil-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (151a) (17 mg, 30%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 și 10,43 (2s, 1H), 8,89 - 8,79 (m) și 8,38 (t, *J* = 5,9 Hz) (2H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 3H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 6,98 (m, 7H), 5,65 și 5,52 (2s, 2H), 4,61 - 4,50 și 4,31 - 4,21 (2m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,5 Hz) și 4,32 (d, *J* = 6,0 Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz) și 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,21, -121,70; MS (ES+): 601,6 & 603,6 (M+Na).

Scheme 152



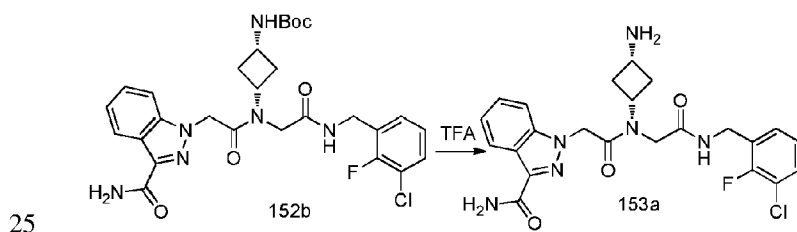
Prepararea ((cis)-3-(2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (152b)**Etapa-1: Prepararea ((cis)-3-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (152a)**

5 Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (250 mg, 0,89 mmoli) cu (cis)-3-aminociclobutilcarbamatul de terț-butil (250 mg, 1,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, s-a eluat cu MeOH în DCM 0 la 50%] ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)ciclobutil)carbamatul de terț-butil (**152a**) (243 mg, 0,63 mmoli, 71% randament) sub forma unui ulei galben dens. MS (ES+): 386,5 (M+1); MS (ES-): 384,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea ((cis)-3-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (152a)

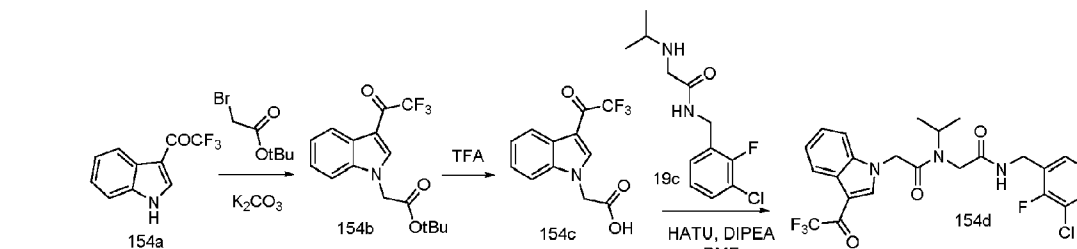
15 Reacționarea ((cis)-3-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (**152a**) (114 mg, 0,3 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (78 mg, 0,36 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu MeOH în DCM de la 0-20%] ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)ciclobutil)carbamatul de terț-butil (**152a**) (122 mg, 0,21 mmoli, 70% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 și 8,40 (2t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,69 (bs, 1H), 7,59 și 7,57 (2s, 1H), 7,53-6,99 (m, 6H), 5,56 și 5,36 (2s, 2H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,37 - 4,25 (m) și 4,04 (s) (5H), 3,82 - 3,55 (m, 1H), 2,60 - 2,53 și 2,36 - 1,82 (2m, 4H), 1,38 și 1,37 (2s, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,25, -121,60. MS (ES-): 621,5, 623,5 (M+Cl).

Scheme 153

**Prepararea 1-(2-(((cis)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (153a)**

30 Reacționarea ((cis)-3-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (**152a**) (109 mg, 0,19 mmoli) cu TFA (0,286 mL, 3,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (8 g) s-a eluat cu DMA80 în DCM 0-30%] 1-(2-(((cis)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil(amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**153a**) (15 mg, 0,031 mmoli, 17% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96-8,89 și 8,41 (t, *J* = 6,0 Hz), (m & t, 1H, D₂O inlocuibil), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,68 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 7,61-7,00 (m, 7H), 5,53 și 5,40 (2s, 2H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,38 - 3,97 (m) (5 H), 3,03 - 2,85 (m, 1H), 2,32 - 1,47 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,23, -121,62; MS (ES+): 487,5 (M+1); MS (ES-): 485,5 (M-1), 521,4, 523,4 (M+Cl).

Scheme 154

**Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetamidei (154d)****Etapa-1: Prepararea 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (154b)**

Reacționarea 2,2,2-trifluoro-1-(1H-indol-3-il)etanonei (**154a**) (800 mg, 3,75 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (1,46 g, 7,51 mmoli) utilizand carbonat de Potasiu (1,03 g, 7,51 mmoli)

ca bază în acetonitril (50 mL) în conformitate cu procedura raportată etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc-hexan 0 la 60%] 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**154b**) (1,15 g, 3,51 mmoli, 94% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+) 328,4 (M+1), MS (ES-): 326,4, (M-1), 362,3 (M+Cl).

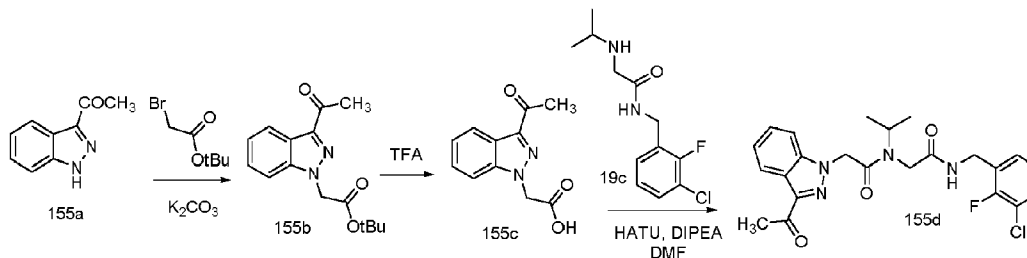
Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetic (154c)

Reacționarea 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**154b**) (1,1 g, 3,36 mmoli) cu TFA (3,88 mL, 50,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare a produsului brut cu 30% EtOAc-hexan (10 mL) acid 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetic (**154c**) (650 mg, 2,4 mmoli, 71% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,38 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 8,64 - 8,55 (m, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 5,28 (s, 2H); MS (ES+) 272,3 (M+1), 294,3 (M+Na), MS (ES-): 270,2, (M-1).

Etapa-3: Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetamidei (154d)

Reacționarea acidului 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetic (**154c**) (80 mg, 0,3 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (76 mg, 0,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 20%] N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetamidă (**154d**) (115 mg, 0,23 mmoli, 76% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,83 și 8,34 (2t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,56 și 8,47 (2d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,67 - 6,92 (m, 6H), 5,51 și 5,30 (2s, 2H), 4,64 - 4,54 și 4,29 - 4,19 (2m, 1H), 4,48 și 4,33 (2d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 1,27 și 1,00 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -71,30 și -71,33, -121,19 și -121,86; MS (ES+) 512,5 (M+1), 534,5 (M+Na), MS (ES-): 510,5 (M-1), 546,5 (M+Cl).

Scheme 155



Prepararea 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (155d)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (155b)

Reacționarea 1-(1H-indazol-3-il)etanonei (**155a**) (800 mg, 5,0 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (1,47 g, 10 mmoli) utilizand carbonat de Potasiu (1,38 g, 10 mmoli) ca bază în acetonitril (50 mL) în conformitate cu procedura raportată etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc-hexan 0 la 60%] 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**155b**) (1,3 g, 4,74 mmoli, 95 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,9, 6,9, 0,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+) 297,4 (M+Na); MS (ES-): 273,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetic (155c)

Reacționarea 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**155b**) (1 g, 3,65 mmoli) cu TFA (5,62 mL, 72,9 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare a produsului brut cu 30% EtOAc-hexan (10 mL) acid 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetic (**155c**) (800 mg, 3,67 mmoli, 101 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,35 (s, 1H), 8,19 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,0, 6,9, 0,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (ES+) 219,3 (M+1), 241,3 (M+Na), MS (ES-): 217,2 (M-1).

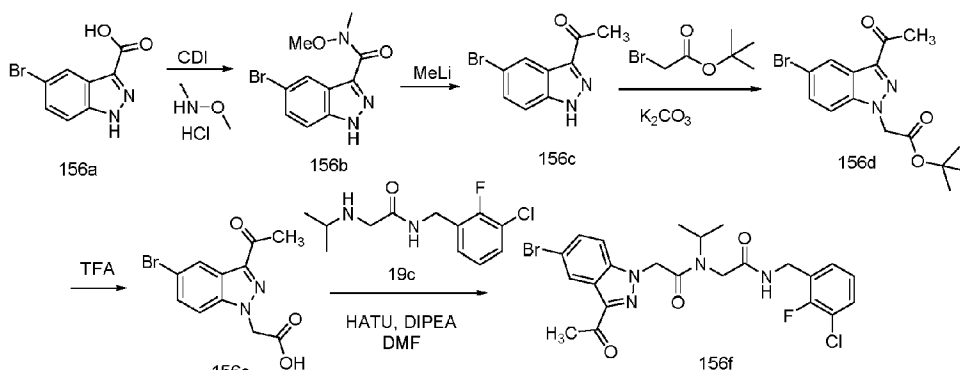
Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (155d)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetic (**155c**) (65 mg, 0,3 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (77 mg, 0,3 mmoli) în conformitate cu

procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM; 0 la 20%] 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-

5 izopropilacetamidă (**155d**) (120 mg, 0,26 mmoli, 88% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 și 8,34 (t, $J = 5,7$ Hz) (2t, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,72 - 6,96 (m, 6H), 5,70 și 5,53 (2s, 2H), 4,62 - 4,50 și 4,32 - 4,19 (2m, 1H), 4,47 și 4,32 (2d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,18 și 3,84 (s, 2H), 2,69 și 2,61 (2s, 3H), 1,25 și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,21, -121,76; MS (ES+) 458,4. 459,5 (M+1), 481,5 (M+Na), MS (ES-): 493,4 (M+Cl).

Scheme 156



10

Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**156f**)

Etapa-1: Prepararea 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamidei (**156b**)

15 La o soluție de acid 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilic (**156a**) (1 g, 4,15 mmoli) în DMF (20 mL) s-a adăugat CDI (0,81 g, 4,98 mmoli) și s-a agitat la 65 °C timp de 15 min. Soluția rezultată limpede s-a răcit până la RT, s-a adăugat hidrociorură de N,O-dimetilhidroxilamină (0,49 g, 5 mmoli) și s-a continuat agitarea la 65 °C timp de 3h. Amestecul s-a răcit până la RT, s-a concentrat in vid și soluția rezultată s-a diluat cu apă (100 mL) și s-a agitat timp de 10 min. Solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă (3 x 5 mL) și s-a uscat pentru a se obține 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamidă (**156b**) (830 mg, 2,92 mmoli, 70% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,85 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,69 - 7,49 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (s, 3H); MS (ES+) 284,3, 286,2 (M+2), 306,3, 308,3 (M+Na); MS (ES-): 318,2, 320,2 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea 1-(5-bromo-1H-indazol-3-il)etanonei (**156c**)

25 La o soluție de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamidă (**156b**) (820 mg, 2,89 mmoli) în THF (30 mL) la 0 °C în atmosferă de argon s-a adăugat MeLi (8,66 mL, 8,66 mmoli). Amestecul s-a încălzit lent la RT și s-a continuat agitarea timp de 3h la RT. Amestecul s-a turnat în 1 N soluție apoasă de KHSO_4 (50 mL) și apoi s-a diluat cu EtOAc (40 mL). Straturile s-au separat, stratul apos s-a extras cu EtOAc (1x40 mL) și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat pentru a se obține productul brut sub forma unui solid verde închis. Acest solid s-a suspendat în 30% EtOAc-hexan (10 mL) și s-a sonicat timp de cateva minute. Solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu 30% EtOAc-hexan (2 x 2 mL) pentru a se obține 1-(5-bromo-1H-indazol-3-il)etanonă (**156c**) (470 mg, 1,97 mmoli, 68% randament) sub forma unui solid verde deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,06 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H); MS (ES+) 239,2, 241,2 (M+2), MS (ES-): 237,1, 239,1 (M-2), 273,2, 275,1 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**156d**)

40 Reacționarea 1-(5-bromo-1H-indazol-3-il)etanonei (**156c**) (400 mg, 1,67 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (0,49 mL, 3,35 mmoli) utilizând carbonat de Potasiu (0,46 g, 3,35 mmoli) ca bază în acetonitril (20 mL) în conformitate cu procedura raportată etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc-hexan 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**156d**) (480 mg, 1,36 mmoli, 81% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 375,3, 377,3 (M+2), MS (ES-): 387,3, 389,3 (M+Cl).

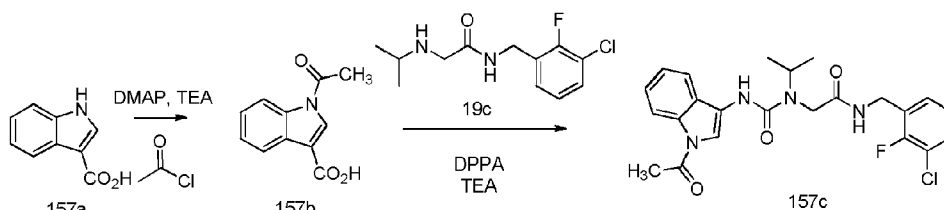
Etapa-4: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetic (**156e**)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**156d**) (480 mg, 1,36 mmoli) cu TFA (2,09 mL, 27,2 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare a produsului brut cu 20% EtOAc-hexan (10 mL) acid 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetic (**156e**) (400 mg, 1,35 mmoli, 99% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (ES+): 297,2, 299,2 (M+2), 319,2, 321,2 (M+Na); MS (ES-): 295,2, 297,2 (M-2).

Etapa-5: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamidei (156f**)**

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetic (**156e**) (70 mg, 0,24 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (61 mg, 0,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM; 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**156f**) (93 mg, 0,173 mmoli, 73% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 și 8,34 (2t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,32 - 8,30 (m, 1H), 7,74 - 6,91 (m, 5H), 5,72 și 5,55 (2s, 2H), 4,62 - 4,50 și 4,30 - 4,19 (2m, 1H), 4,46 și 4,31 (2d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 2,69 și 2,61 (2s, 3H), 1,24 și 0,99 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,22, -121,72; MS(ES-) 535,4, 537,4 (M-2), 571,4, 573,4; (M+Cl).

Scheme 157



Prepararea 2-(3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-1-izopropilureido)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (157c**)**

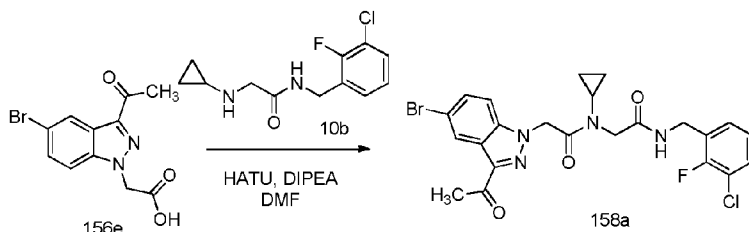
Etapa-1: Prepararea acidului 1-acetil-1H-indol-3-carboxilic (157b**)**

La o soluție de acid 1H-indol-3-carboxilic (**157a**) (10 g, 62,1 mmoli), TEA (19,03 mL, 137 mmoli) și DMAP (1,516 g, 12,41 mmoli) în DCM (100 mL) s-a răcit până la 0 °C s-a adăugat în picături clorură de acetil (4,41 mL, 62,1 mmoli) și s-a agitat timp de 3h la RT. Amestecul de reacție s-a turnat într-o soluție apoasă 1 N de HCl, solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă, MeOH și s-a uscat pentru a se obține acid 1-acetil-1H-indol-3-carboxilic (**157b**) (10,2 g, 50,2 mmoli, 81 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 2,74 (s, 3H); MS (ES+): 204,2 (M+1); (ES-) 202,2 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 2-(3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-1-izopropilureido)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (157c**)**

La o soluție de acid 1-acetil-1H-indol-3-carboxilic (**157b**) (0,1 g, 0,49 mmoli) în dioxan (10 mL) s-a adăugat trietilamină (0,2 mL, 1,4 mmoli), azidă de difenilfosfaril (0,21 mL, 0,984 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 2 h. La amestec s-a adăugat N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (127 mg, 0,49 mmoli) și amestecul s-a încălzit la 90 °C timp de 4h. Amestecul s-a răcit până la RT, s-a partiționat între NaHCO₃ saturat apos (60 mL) și EtOAc (60 mL). Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat in vid și restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, (12 g) s-a eluat cu EtOAc în hexani 0 la 100%] pentru a se obține 2-(3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-1-izopropilureido)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**157c**) (95 mg, 0,21 mmoli, 42% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 3H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,32; MS (ES+): 459,5 (M+1), 481,5 (M+Na); MS (ES-): 457,5 (M-1), 493,4 (M+Cl).

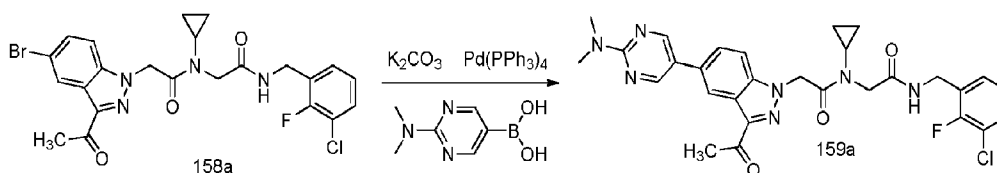
Scheme 158



Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (158a)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (332 mg, 1,29 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetic (**156e**) (320 mg, 1,06 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**158a**) (0,48 g, 0,9 mmoli, 83% randament) sub forma unei spume incolore; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,09 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,79 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,57; MS (ES⁺): 535,4 (M+1), 557,5 (M+Na), MS (ES⁻): 533,4 (M-1), 569,4 (M+Cl).

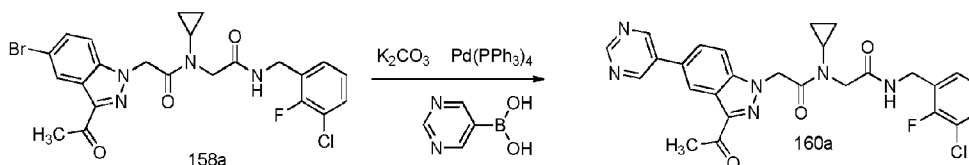
Scheme 159



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (159a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**158a**) (125 mg, 0,23 mmoli) cu acid 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilboronic (0,047 g, 0,280 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**159a**) (93 mg, 0,16 mmoli, 69% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (s, 2H), 8,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,19 (s, 6H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,58; MS (ES⁺): 578,7 (M+1), 600,6 (M+Na); MS (ES⁻) 576,5 (M-1), 612,5 (M+Cl).

Scheme 160

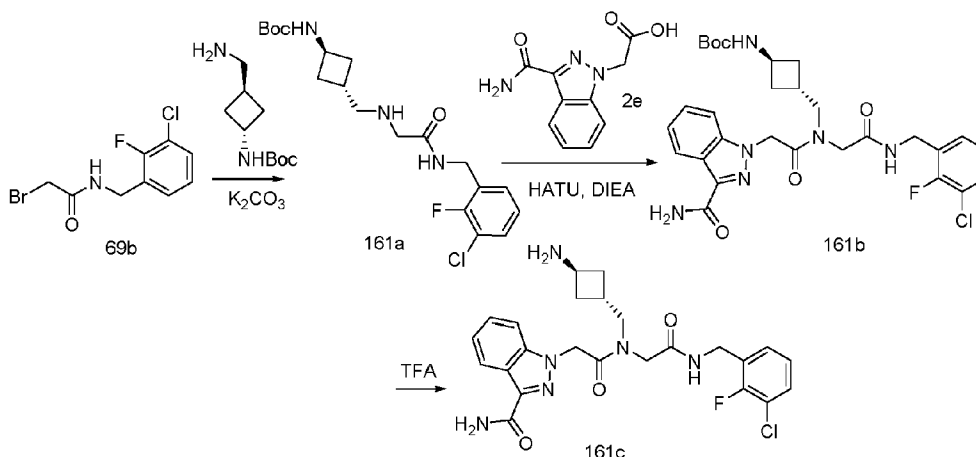


Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (160a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**158a**) (125 mg, 0,23 mmoli) cu acid pirimidin-5-ilboronic (0,035 g, 0,280 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**160a**) (96 mg, 0,18 mmoli, 77% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 2H),

8,52 - 8,43 (m, 2H), 7,89 (bs, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,10 - 1,00 (m, 2H), 0,97 - 0,88 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,58; MS (ES+): 535,6 (M+1), 557,6 (M+Na); MS (ES-): 569,5 (M+Cl).

Scheme 161



5

Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (161c)

Etapa-1: Prepararea (trans-3-(((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (161a)

10 Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (250 mg, 0,89 mmoli) (trans)-3-(aminometil)ciclobutilcarbamate de terț-butil (268 mg, 1,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, s-a eluat cu MeOH în DCM 0 la 20%] ((trans)-3-(((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)ciclobutil)carbamate de terț-butil (**161a**) (152 mg, 0,38 mmoli, 43% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 400,5 (M+1), 799,8 (2M+1), 422,5 (M+Na); MS (ES-): 434,5 (M+Cl).

15 **Etapa-2: Prepararea terț-butil ((trans)-3-((2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)metil)ciclobutil)carbamate (161b)**

20 Reacționarea ((trans)-3-(((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (**161a**) (85 mg, 0,21 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (56 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (24 g) s-a eluat cu MeOH în CHCl_3 0-10%] ((trans)-3-((2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)metil)ciclobutil)carbamate de terț-butil (**161b**) (59 mg, 0,1 mmoli, 46% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 & 8,48 (t, $J = 5,6$ Hz) (2t, 1H), 8,19 & 8,17 (2s, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,64 - 7,00 (m, 7H), 5,59 & 5,46 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,32 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,29 - 3,88 (m, 3H), 3,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 3H), 1,38 & 1,35 (2s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,30, -121,67; MS (ES+): 601,7 (M+1), 623,7, 625,7 (M+Na); MS (ES-): 600,6 (M-1), 635,7, 637,6 (M+Cl).

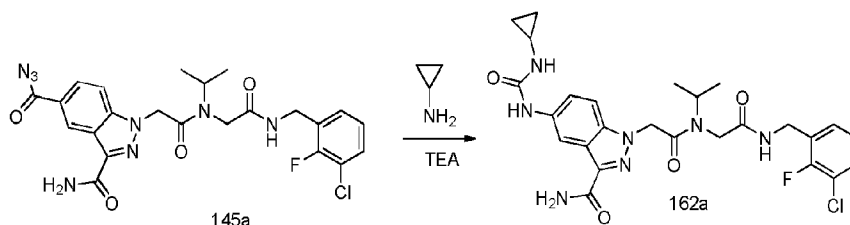
30 **Etapa-3: Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (161c)**

35 Reacționarea ((trans)-3-((2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)metil)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (**161b**) (56 mg, 0,09 mmoli) cu TFA (0,144 mL, 1,863 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (8 g) s-a eluat cu CMA50 în DCM 0-100%] 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**161c**) (24 mg, 0,048 mmoli, 51% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,45 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 - 7,00 (m, 7H), 5,57 și 5,47 (2s, 2H), 4,45 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,7$ Hz) (2d, 2H), 4,22 și 3,93 (2s, 2H), 2,36-1,44 (m, 5H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6, \text{D}_2\text{O}$ schimb) δ 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,61-7,01 (m, 7H), 5,59 & 5,45 (2s, 2H), 4,46 și 4,34 și 4,23 (3s,

40

3H), 3,67-3,20 (m, 3H), 2,40-1,56 (m, 5H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,24, -121,64; MS (ES+): 501,6 (M+1), 523,6 (M+Na); MS (ES-): 499,5 (M-1), 535,5 (M+Cl).

Scheme 162

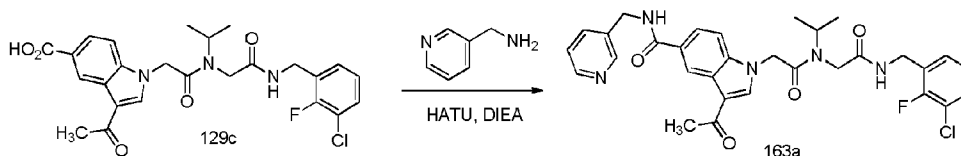


5 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (162a)**

10 Reacționarea azidei de 3-carbamoi-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (270 mg, 0,51 mmoli) în toluen (15 mL) cu ciclopropanamină (58,3 mg, 1,02 mmoli) utilizând TEA (0,29 mL, 2,04 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%]

15 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**162a**) (29 mg, 0,052 mmoli, 11% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 8,82 (t, J = 5,7 Hz) și 8,36 (t, J = 6,0 Hz) (2t, 1H), 8,46 și 8,45 (2s, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,67 - 7,03 (m, 7H), 6,44 - 6,30 (m, 1H), 5,52 și 5,38 (2s, 2H), 4,62 - 4,22 (m, 3H), 4,17 și 3,83 (2s, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz) și 0,98 (d, J = 6,8 Hz) (2d, 6H), 0,68 - 0,59 (m, 2H), 0,47 - 0,37 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,22, -121,76; MS (ES+): 580,6 (M+Na); MS (ES-): 558,5 (M-1).

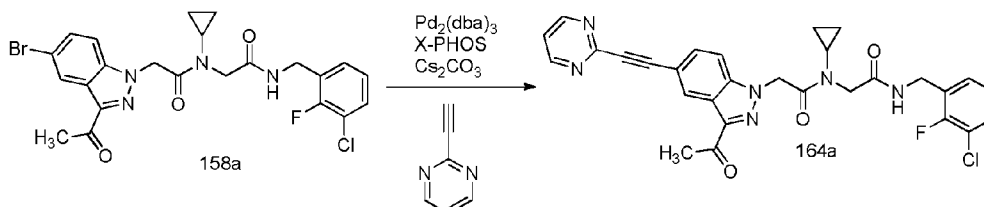
Scheme 163



20 **Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidă (163a)**

25 Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**129c**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu piridin-3-ilmetanamină (0,015 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidă (**163a**) (42 mg, 71%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 9,16 - 9,06 (m, 1H), 8,83 (t, J = 5,7 Hz) și 8,34 (t) (2t, 1H), 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,57 (bs, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,35 și 8,31 (2s, 1H), 7,83 - 6,91 (m, 7H), 5,40 și 5,21 (2s, 2H), 4,63 - 4,54 și 4,29 - 4,21 (2m, 1H), 4,53 și 4,51 (2s, 2H), 4,47 (d, J = 5,3 Hz) și 4,33 (d, J = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 2,46 și 2,45 (2s, 3H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz) și 1,00 (d, J = 6,7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,79; MS (ES+): 592,6 & 594,6 (M + 1).

Scheme 164

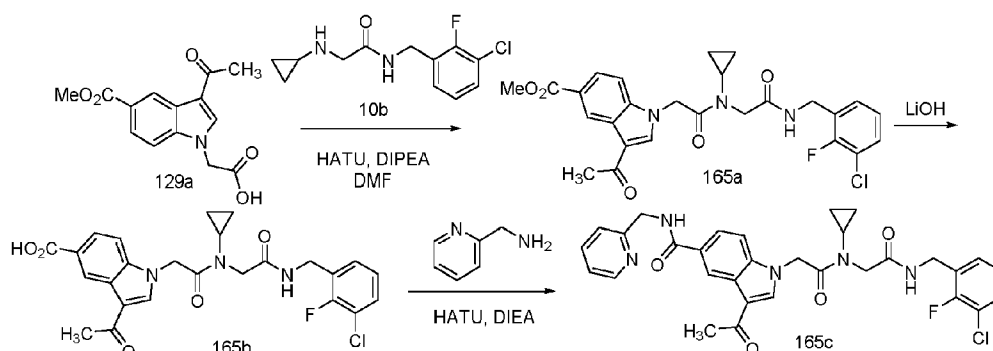


35 **Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (164a)**

40 Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**) (300 mg, 0,56 mmoli) utilizând Cs_2CO_3 (365 mg, 1,12 mmoli), diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS, 53 mg, 0,112 mmoli),

Pd₂(dba)₃ (51 mg, 0,056 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 92 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (8 g), s-a eluat cu MeOH în DCM de la 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**164a**) (21 mg, 0,038 mmoli, 7% randament) sub forma unui solid galben închis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,43 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,09 - 0,83 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,57; MS (ES+): 581,6, 583,6 (M+Na); MS (ES-): 593,5, 595,6 (M+Cl).

Scheme 165



Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidei (165c)

Etapa-1: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilului metilic (165a)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(metoxycarbonil)-1H-indol-1-il)acetic (**129a**) (5,91 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab., în Cererea int. PCT, WO 2012/093101) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (1,82 g, 7,09 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% MeOH în EtOAc (1:0 la 1:2)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilat de metil (**165a**) (1,89 g, 62%) sub forma unui solid maroniu deschis. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (dd, *J* = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 8,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,05 - 0,85 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES+): 536,5 & 538,5 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (165b)

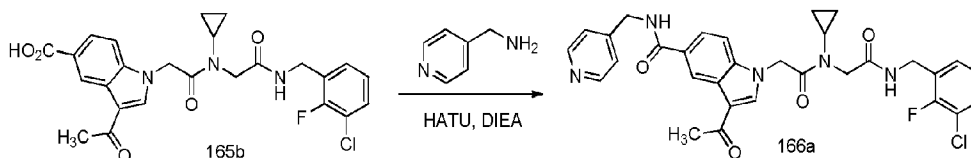
Reacționarea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilului metilic (**165a**) (1,83 g, 3,56 mmoli) în THF (30 mL) și MeOH (30 mL) s-a adăugat o soluție de hidroxid de litiu hidrat (911 mg, 21,28 mmoli) în apă (30 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**165b**) (1,51 g, 85%) sub forma unui solid maroniu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,06 - 0,82 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES+): 522,5 (M+Na); MS (ES-): 534,5 & 536,5 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidei (165c)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**165b**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu piridin-2-ilmetanamină (0,015 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidă (**165c**) (45

mg, 76%) sub forma unui solid galben deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 9,13 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,80 - 8,78 (m, 1H), 8,53 - 8,50 (m, 1H), 8,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,05 - 0,88 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,60; MS (ES+): 590,6 (M+1) & 612,6 (M+Na).

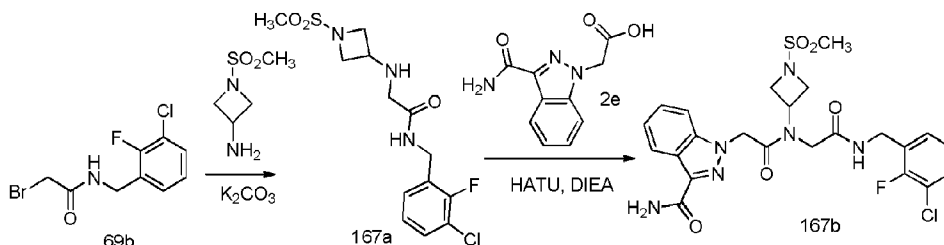
Scheme 166



Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidei (166a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indol-5-carboxilic (**165b**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu piridin-4-ilmetanamină (0,016 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidă (**166a**) (27 mg, 46%) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 9,15 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,79 - 8,77 (m, 1H), 8,54 - 8,43 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,35 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,08 - 0,74 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,59; MS (ES+): 590,7 & 592,7 (M+1).

Scheme 167



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (167b)

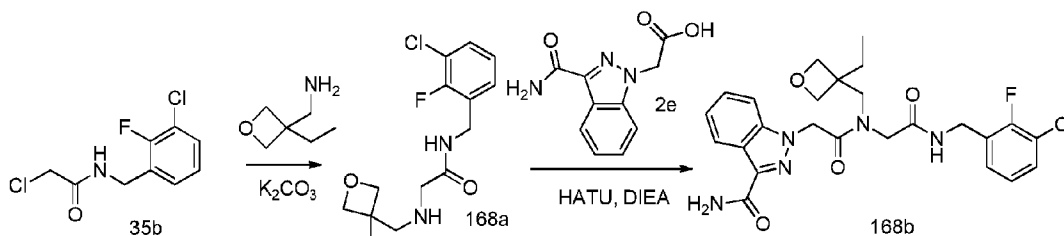
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)acetamidei (167a)

Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (250 mg, 0,89 mmoli) cu 1-(metilsulfonil)azetidin-3-amină (241 mg, 1,60 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu MeOH în DCM, 0-30%] pentru a se obține N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)acetamidei (**167a**) (68 mg, 0,194 mmoli, 22% randament) sub forma unui ulei galben dens care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 350,4 (M+1), 372,4 (M+Na); MS (ES-): 348,3 (M-1), 384,3, 386,3 (M+Cl)

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (167b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)acetamidei (**167a**) (30 mg, 0,086 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (19 mg, 0,086 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (8 g) s-a eluat cu MeOH în DCM de la 0-30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**167b**) (8 mg, 0,015 mmoli, 17 % randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,99 (t, $J = 5,7$ Hz) & 8,64 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,62-6,95 (m, 6H), 5,64 & 5,42 (s, 2H), 5,19 - 4,76 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,34 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,42 (s) și 4,23-3,78 (m) (6H), 3,08 & 2,99 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,32, -121,65; MS (ES+): 551,52 (M+1), 573,5 (M+Na); MS (ES-): 549,5 (M-1), 585,3 (M+Cl).

Scheme 168



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (168b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-etiloxetan-3-il)metil)amino)acetamidei (168a)

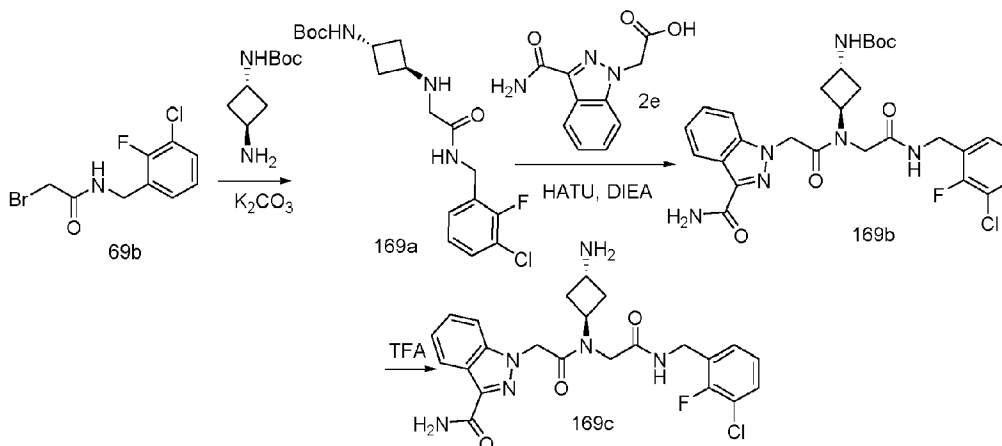
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (205 mg, 0,87 mmoli) cu (3-etiloxetan-3-il)metanamină (250 mg, 2,47 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-etiloxetan-3-il)metil)amino)acetamidei (**168a**) sub forma unui ulei incolor care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+) 315,4 (M+1); (ES-) 313,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (168b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-etiloxetan-3-il)metil)amino)acetamidei (**168a**) (51 mg, 0,162 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (43 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0 la 100%]

1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**168b**) (26 mg, 0,05 mmoli, 31% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,51 (t) (1H), 8,18 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79-7,00 (m, 8H), 5,51 și 5,50 (2s, 2H), 4,47 (d, *J* = 5,5 Hz) și 4,40-3,73 (m) (8H), 1,74 (q) și 1,61 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,3 Hz) și 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz) (3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,17, -121,55; MS (ES+): 516,5 (M+1); MS (ES-): 514,5 (M-1).

Scheme 169



Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (169c)

Etapa-1: Prepararea ((trans)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (169a)

Reacționarea 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**69b**) (250 mg, 0,89 mmoli) cu (trans)-3-aminociclobutilcarbamate de terț-butil (250 mg, 1,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut ((trans)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamate de terț-butil (**169a**) (173 mg, 0,45 mmoli, 50% randament) sub forma unui ulei galben dens; MS (ES+): 386,5 (M+1), 408,5 (M+Na); MS (ES-): 384,4 (M-1), 420,4, 422,4 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea ((trans)-3-(2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (169b)

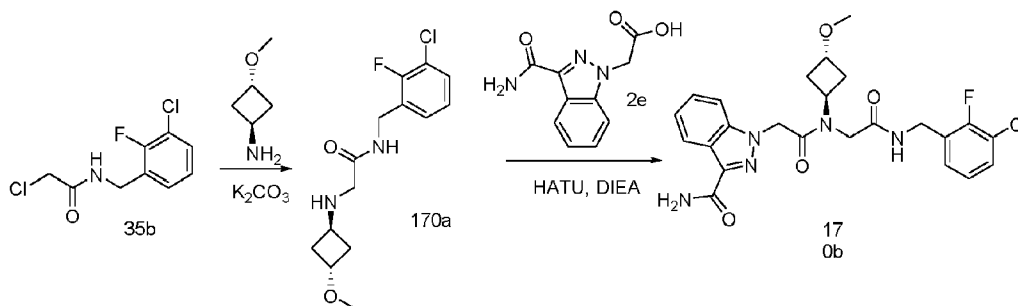
Reacționarea ((trans)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (**169a**) (108 mg, 0,28 mmoli) cu acid 2-(3-

carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (74 mg, 0,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (24 g) s-a eluat cu MeOH in CHCl₃ 0-10%] ((trans)-3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamate de terț-butil (**169b**) (0,101 g, 0,172 mmoli, 61,5 % randament) sub forma unui solid alb stins in forma amestecul doi rotameri; MS (ES+): 587,6 (M+1), 609,6, 611,6 (M+Na); MS (ES-): 585,6 (M-1), 621,6, 623,6 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (169c**)**

Reacționarea ((trans)-3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamatului de terț-butil (**169b**) (91 mg, 0,16 mmoli) cu TFA (0,24 mL, 3,1 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu DMA80 in DCM 0-100%]] 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**169c**) (17 mg, 22 % randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi izomeri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (t, *J*= 5,8 Hz) & 8,43 (t, *J*= 5,9 Hz) (2t, 1H, D₂O inlocuibil), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 - 7,02 (m, 7H), 5,53 & 5,42 (2s, 2H), 5,06 - 4,81 (m, 1H), 4,47 (d, *J*= 5,6 Hz) & 4,33 (d, *J*= 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,29 & 4,01 (2s, 2H), 2,42 - 1,69 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,25, -121,64; MS (ES+): 487,5 (M+1), 509,5 (M+Na); MS (ES-): 485,5 (M-1), 521,43 (M+Cl).

Scheme 170



Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (170b**)**

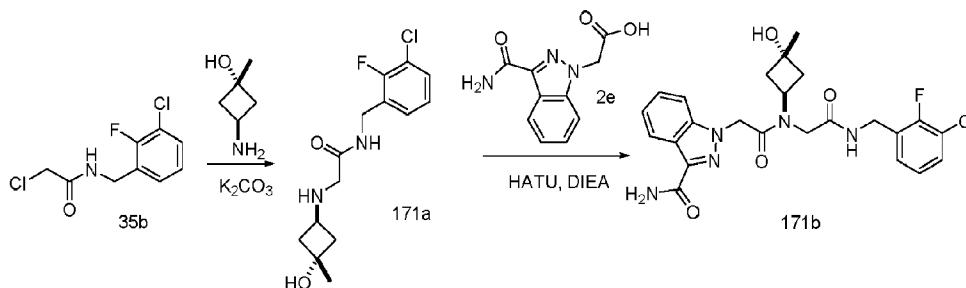
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)acetamidei (170a**)**

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (195 mg, 0,826 mmoli) cu hidrociorură de trans-3-metoxiciclobutanamină (250 mg, 1,82 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) in hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)acetamidei (**170a**) (122 mg, 0,41 mmoli, 50%) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 301,4 (M+1); MS (ES-): 299,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (170b**)**

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)acetamidei (**170a**) (122 mg, 0,41 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (122 mg, 0,41 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 in CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**170b**) (137 mg, 0,27 mmoli, 67% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (t, *J*= 5,7 Hz) și 8,44 (t, *J*= 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,17 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,72-7,01 (m, 8H), 5,55 și 5,42 (2s, 2H), 4,85 - 4,69 (m, 1H), 4,47 (d, *J*= 5,6 Hz) și 4,33 (d, *J*= 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,29 și 4,02 (2s, 2H), 3,92 - 3,78 (m, 1H), 3,17 și 3,10 (2s, 3H), 2,43-1,93 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,18, -121,60; MS (ES+) 502,5 (M+1); 524,5 (M+Na); (ES-) 500,5 (M-1); (Pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri cu un raport de 4:5).

Scheme 171



Prepararea 1-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (171b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)acetamidei (171a)

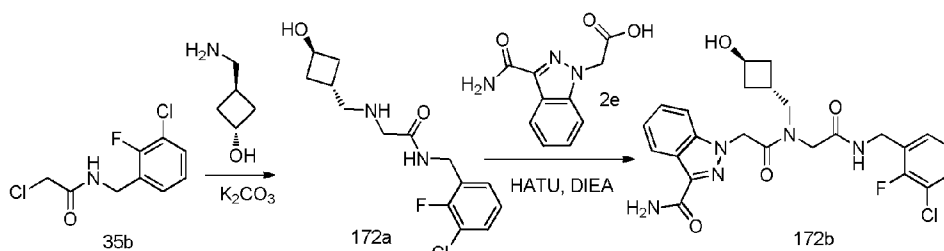
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (195 mg, 0,83 mmoli) cu hidroclorură de (trans)-3-amino-1-metilciclobutanol (250 mg, 1,82 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%]

of N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)acetamidă (**171a**) (108 mg, 0,36 mmoli, 43%) sub forma unui ulei incolor; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,48 (td, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,23 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,65; MS (ES+) 3001,4 (M+1), 323,4 (M+Na); (ES-) 299,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (171b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)acetamidei (**171a**) (108 mg, 0,36 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (87 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl_3 0 la 60%] 1-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**171b**) (65 mg, 0,13 mmoli, 36% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,42 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,31 - 7,01 (m, 7H), 5,53 și 5,42 (2s, 2H), 5,01 - 4,67 (m, 2H), 4,46 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,24 și 3,99 (2s, 2H), 2,32-1,83 (m, 4H), 1,26 și 1,17 (2s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,09, -121,56; MS (ES+) 524,5 (M+Na); (ES-): 500,5 (M-1); (Pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri cu un raport de 1:1).

Scheme 172



Prepararea 1-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (172b)

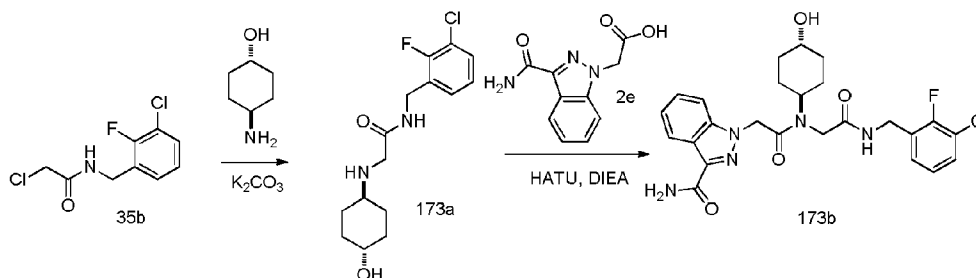
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)acetamidei (172a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (254 mg, 1,08 mmoli) cu hidroclorură de (trans)-3-(aminometil)ciclobutanol (370 mg, 2,69 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] of N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)acetamidă (**172a**) (130 mg, 0,43 mmoli, 40%) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 301,4, 303,4 (M+1, M+2), 323,3 (M+Na); MS (ES-) 299,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil) (((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (172b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)acetamidei (**172a**) (130 mg, 0,43 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (104 mg, 0,48 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil) (((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**172b**) (32 mg, 0,064 mmoli, 15 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, *J* = 5,8 Hz) și 8,45 (t, *J* = 6,0 Hz) (2t, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,58 - 7,07 (m, 7H), 5,57 și 5,47 (2s, 2H), 5,05 (d, *J* = 6,1 Hz) și 4,93 (d, *J* = 6,0 Hz) (2d, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,5 Hz) și 4,32 (d, *J* = 6,0 Hz) (2d, 2H), 4,23 și 3,93 (2s, 2H), 4,41-4,25 și 4,19 - 4,07 (2m, 1H), 3,56 (d, *J* = 8,0 Hz) și 3,31 (d, *J* = 7,9 Hz) (2d, 2H), 2,32 - 1,76 (m, 5H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,27, -121,65; MS (ES+) 524,5 (M+Na); (ES-) 500,5 (M-1). (Pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri raport de 2:1)

Scheme 173



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil) ((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (173b)

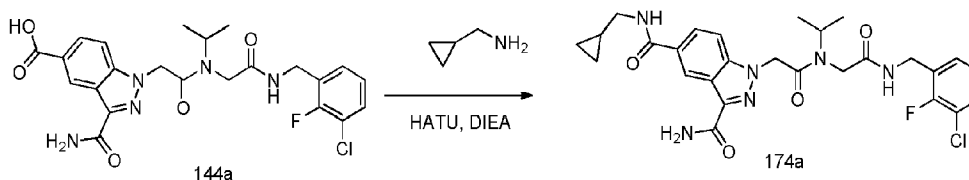
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamidei (173a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (342 mg, 1,45 mmoli) cu (trans)-4-aminociclohexanol (500 mg, 4,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] of N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamidei (**173a**) (445 mg, 1,41 mmoli, 98%) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 315,4, 317,4 (M+1, M+3); (ES-): 313,3.

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil) ((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (173b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamidei (**173a**) (320 mg, 1,02 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (245 mg, 1,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil) ((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**173b**) (110 mg, 0,21 mmoli, 21% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,33 (t, *J* = 6,0 Hz) (2t, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,00 (m, 7H), 5,61 și 5,45 (2s, 2H), 4,60 (d, *J* = 4,2 Hz) și 4,55 (d, *J* = 4,6 Hz) (2d, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,31 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,24 - 3,72 (m, 3H), 3,45 - 3,19 (m, 1H), 1,94-0,98 (m, 8H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,13, -121,69; MS (ES+): 516,5 (M+1), 538,5 (M+Na); (ES-): 514,5 (M-1), 550,5 (M+Cl); (Pe baza RMN, acest compus este un amestec de rotameri cu un raport de 3:2).

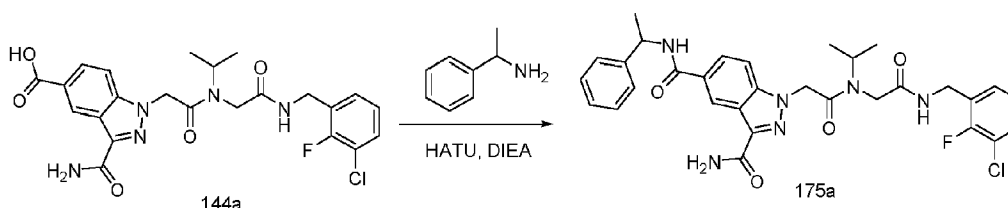
Scheme 174



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil) (izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă)amino)-2-oxoetil) (izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidei (174a)

- Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu ciclopropilmetanamină (0,013 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamidă (**174a**) (31 mg, 56%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,37 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,77 - 8,62 (m, 2H), 7,93 - 6,94 (m, 7H), 5,62 și 5,48 (2s, 2H), 4,61 - 4,48 și 4,29 - 4,20 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,83 (2s, 2H), 3,17 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,51 - 0,37 (m, 2H), 0,32-0,18 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,22, -121,73; MS (ES+): 557,6 (M+1) & 579,6 (M+Na); MS (ES-): 591,5 & 593,5 (M+Cl).

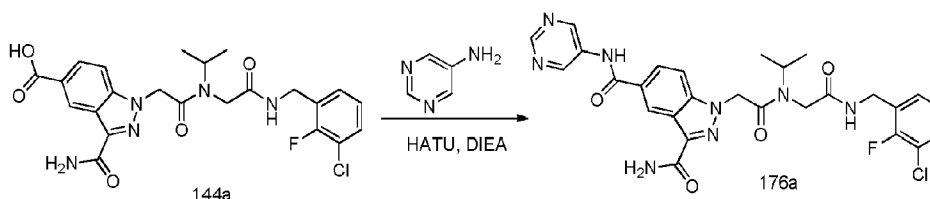
Scheme 175



- Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(1-fenilet)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidaei (175a)**

- Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu 1-feniletanamină (0,02 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(1-fenilet)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (**175a**) (49 mg, 81%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 9,02 (d, $J = 3,6$ Hz) și 8,99 (d, $J = 3,8$ Hz) (2d, 1H), 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,36 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,77 - 8,71 (m, 1H), 7,97 - 6,94 (m, 12H), 5,62 și 5,48 (2s, 2H), 5,29 - 5,09 (m, 1H), 4,62 - 4,49 și 4,28 - 4,21 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,83 (2s, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,22, -121,73; MS (ES+): 607,7 (M+1) & 629,7 (M+Na); MS (ES-): 641,6 & 643,6 (M+Cl).

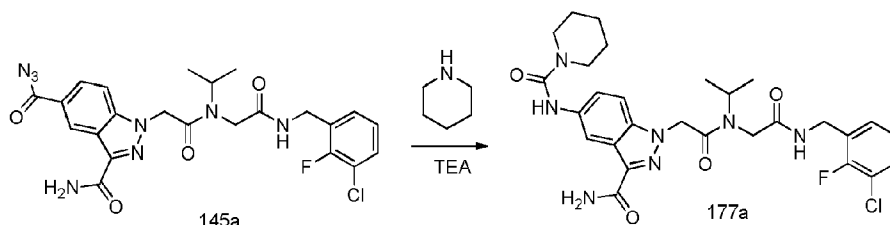
Scheme 176



- Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidaei (176a)**

- Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu pirimidin-5-amină (15 mg, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (**176a**) (10 mg, 17%) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 10,863 și 10,857 (2s, 1H), 9,213 și 9,209 (2s, 2H), 8,941 și 8,938 (2s, 1H), 8,93 - 8,82 (m, 2H), 8,49 - 6,91 (m, 7H), 5,67 și 5,53 (2s, 2H), 4,66 - 4,50 și 4,29-4,22 (2m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,32 (d, $J = 6,0$ Hz) (2d, 2H), 4,20 și 3,85 (2s, 2H), 1,24 (d, $J = 6,6$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,21, -121,70; MS (ES+): 581,6 (M+1); 603,6 (M+Na).

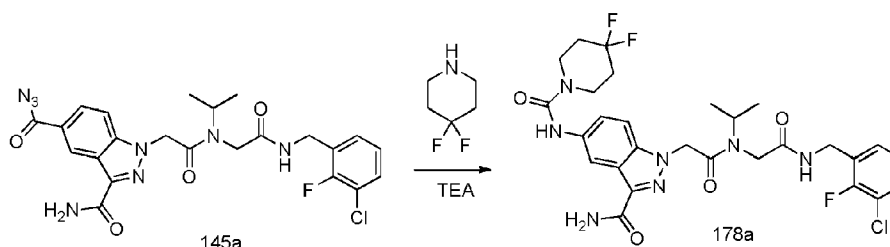
Scheme 177



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (177a)

- Reacționarea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (420 mg, 0,79 mmoli) în toluen (15 mL) cu piperidină (135 mg, 1,59 mmoli) utilizând TEA (0,44 mL, 3,18 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%]
- 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**177a**) (179 mg, 0,31 mmoli, 39% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,37 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,66 - 7,06 (m, 7H), 5,53 și 5,40 (2s, 2H), 4,63 - 4,23 (m, 3H), 4,17 și 3,83 (2s, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 4H), 1,65 - 1,42 (m, 6H), 1,21 (d, $J = 6,5$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,22, -121,78; MS (ES+) 586,6 (M+1); MS (ES-) 584,5 (M-1).

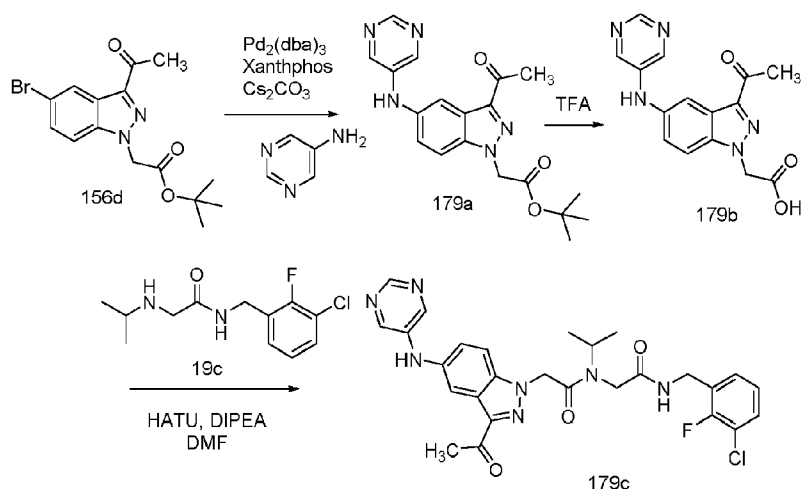
Scheme 178



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4,4-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (178a)

- Reacționarea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (150 mg, 0,28 mmoli) în toluen (10 mL) cu hidroclorură de 4,4-difluoropiperidină (134 mg, 0,85 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,13 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%]
- 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4,4-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**178a**) (43 mg, 0,069 mmoli, 24% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91 - 8,32 (m, 2H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,66 - 7,06 (m, 7H), 5,53 și 5,40 (2s, 2H), 4,62 - 4,23 (m, 3H), 4,17 și 3,83 (2s, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 4H), 2,09 - 1,87 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 6,5$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -95,19, -121,22, -121,78; MS (ES+): 622,6 (M+1); MS (ES-): 620,5 (M-1).

Scheme 179



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (179c)

5 Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**179a**) Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**156d**) (1,0 g, 2,83 mmoli) cu pirimidin-5-amină (0,539 g, 5,66 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**179a**) (720 mg, 1,96 mmoli, 69% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES⁺): 368,5 (M+1), 390,5 (M+Na); MS (ES⁻): 366,5 (M-1), 402,4 (M+Cl).

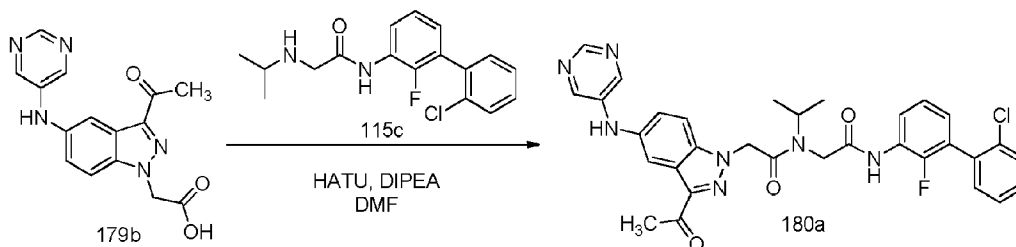
15 **Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (179b)**

Reacționarea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**179a**) (700 mg, 1,91 mmoli) cu TFA (1,47 mL, 19,05 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare cu 30% EtOAc-hexan (10 mL) acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**179b**) (400 mg, 1,35 mmoli, 99 % randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,37 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,90 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (ES⁺): 312,4 (M+1), 334,4 (M+Na), MS (ES⁻): 310,4 (M-1).

25 **Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (179c)**

Reacționarea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acid acetic (**179b**) (70 mg, 0,23 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (58 mg, 0,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-20%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**179c**) (105 mg, 0,19 mmoli, 85 % randament) sub forma unui solid portocaliu foarte deschis de forma unui amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 și 8,36 (2t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 și 8,64 (2s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,908 și 7,902 (2s, 1H), 7,70 - 7,00 (m, 5H), 5,67 și 5,51 (2s, 2H), 4,63 - 4,52 și 4,33 - 4,20 (2m, 1H), 4,47 și 4,33 (2d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,25 și 1,00 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,21, -121,72; MS (ES⁺): 552,6 (M+1); MS (ES⁻): 586,5, 588,5 (M+Cl).

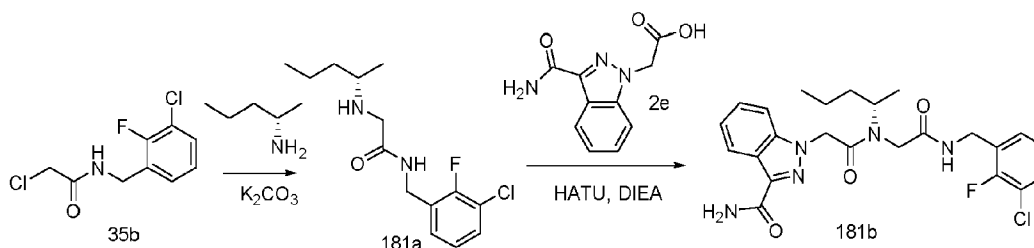
Scheme 180



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-((2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (180a)

- Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**179b**) (70 mg, 0,23 mmoli) cu N-(2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-((izopropilamino)acetamidă) (**115c**) (72 mg, 0,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-20%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-((2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**180a**) (61 mg, 0,099 mmoli, 44% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,27 și 9,76 (2s, 1H), 8,73 și 8,72 (2s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 și 8,54 (2s, 2H), 8,11 și 7,95 (2t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,90 și 7,89 (2d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,68 - 7,00 (m, 6H), 5,73 și 5,55 (2s, 2H), 4,73 - 4,57 și 4,40 - 4,26 (2m, 1H), 4,47 și 4,09 (2s, 2H), 2,59 și 2,58 (2s, 3H), 1,28 și 1,07 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,81, -126,96; MS (ES+): 614,6 (M+1); MS (ES-): 648,6 (M+Cl).

Scheme 181



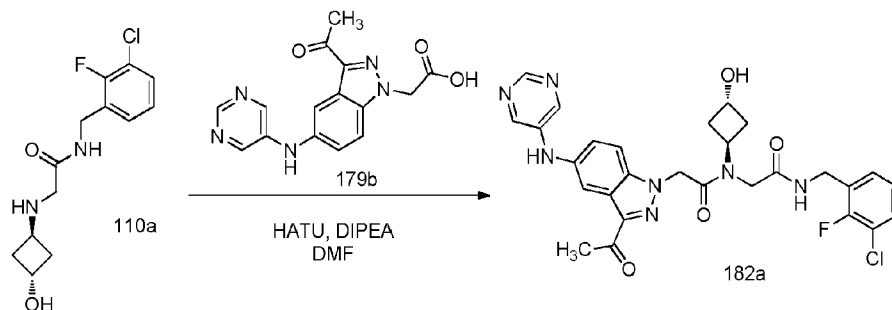
Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (181b)

- Etapa-1: Prepararea (S)-N-(3-chloro-2-fluorobenzil)-2-((pentan-2-ilamino)acetamidei (181a)**
Reacționarea 2-chloro-N-(3-chloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (267 mg, 1,13 mmoli) cu hidrociorură de (S)-pentan-2-amină (350 mg, 2,83 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] (S)-N-(3-chloro-2-fluorobenzil)-2-((pentan-2-ilamino)acetamidei (**181a**) (112 mg, 0,39 mmoli, 35%) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 287,4, 289,4 (M+1, M+3); (ES-): 285,4.

Etapa-2: Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (181b)

- Reacționarea (S)-N-(3-chloro-2-fluorobenzil)-2-((pentan-2-ilamino)acetamidei (**181a**) (112 mg, 0,39 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (94 mg, 0,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 60%] (S)-1-(2-((2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**181b**) (141 mg, 0,29 mmoli, 74% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 8,81 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,34 (t, $J = 6,2$ Hz) (2t, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,59 - 7,04 (m, 7H), 5,63 - 5,40 (m, 2H), 4,56-3,70 (m, 5H), 1,62-0,58 (m, 10H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,73; MS (ES+): 488,5 (M+1); MS (ES-): 486,5 (M-1).

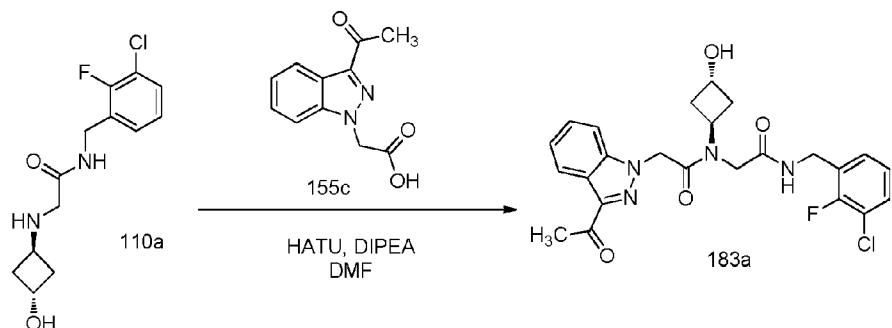
Scheme 182



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-(trans-3-hidroxiciclobutil)acetamidei (182a)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**179b**) (70 mg, 0,23 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidă (**110a**) (64 mg, 0,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-50%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-(trans-3-hidroxiciclobutil)acetamidă (**182a**) (65 mg, 0,11 mmoli, 50% randament) sub forma unui solid alb închis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,87 și 8,43 (2t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,728 și 8,72 (2s, 1H), 8,657 și 8,65 (2s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,90 și 7,89 (2s, 1H), 7,67-7,03 (m, 5H), 5,61 și 5,48 (2s, 2H), 5,10 și 5,02 (2d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,96 și 4,86 (2t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,47 și 4,34 (2d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,27 și 4,02 (2s, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 2,587 și 2,58 (2s, 3H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -121,22 , -121,59; MS (ES⁺): 580,6 (M+1), 602,5 (M+Na); MS (ES⁻): 614,5 (M+Cl).

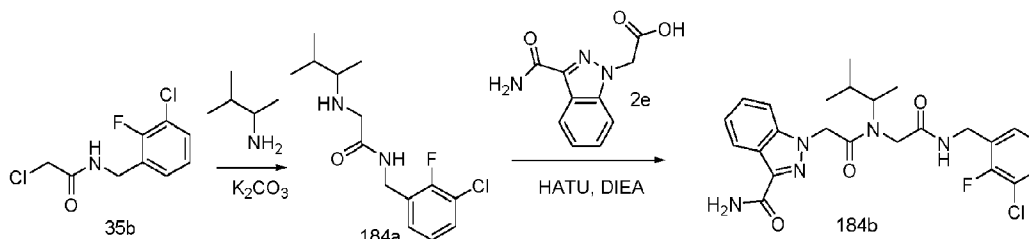
Scheme 183



Prepararea 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-(trans-3-hidroxiciclobutil)acetamidei (183a)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetic (**155c**) (70 mg, 0,32 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamidă (**110a**) (92 mg, 0,32 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-40%] 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-(trans-3-hidroxiciclobutil)acetamidă (**183a**) (70 mg, 0,14 mmoli, 45% randament) sub forma unui solid alb închis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (amestec de doi rotameri) δ 8,87 și 8,42 (2t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 și 8,17 (2d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 - 6,99 (m, 6H), 5,63 și 5,50 (2s, 2H), 5,10 și 5,01 (2d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,98 - 4,80 (m, 1H), 4,47 și 4,33 (2d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,28 și 4,01 (2s, 2H) 4,24 - 4,09 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (amestec de doi rotameri) δ -121,23 , -121,63; MS (ES⁺): 487,5 (M+1); MS (ES⁻): 521,4 (M+Cl).

Scheme 184



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (184b)

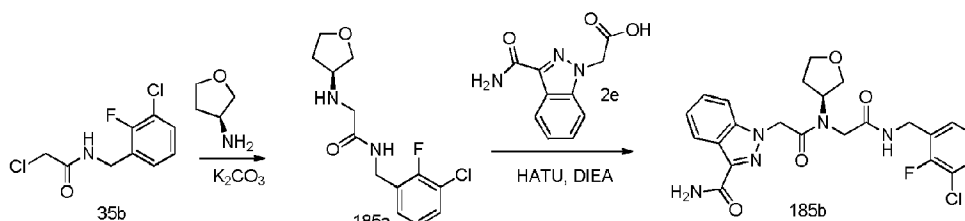
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-metilbutan-2-il)amino)acetamidei (184a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (316 mg, 1,34 mmoli) cu 3-metilbutan-2-amină (350 mg, 4,02 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-metilbutan-2-il)amino)acetamidă (**184a**) (145 mg, 0,51 mmoli, 38%) sub forma unui ulei incolor; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 7,9, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 4,48 - 4,29 (m, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 0,86 - 0,77 (m, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,62; MS (ES+): 287,4 (M+1); MS (ES-): 285,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (184b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-metilbutan-2-il)amino)acetamidei (**184a**) (145 mg, 0,51 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (122 mg, 0,56 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**184b**) (113 mg, 0,23 mmoli, 46% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 8,81 (t, J = 5,7 Hz) și 8,34 (t, J = 6,0 Hz) (2t, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 1H), 7,58 - 7,15 (m, 7H), 5,72 - 5,36 (m, 2H), 4,54 - 3,63 (m, 5H), 1,82 - 1,55 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz) și 1,01-0,93 (m) și 0,84 (d, J = 6,5 Hz) și 0,74 (d, J = 6,5 Hz) (9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,20, -121,80; MS (ES+) 488,5 (M+1); MS (ES-) 486,5 (M-1).

Scheme 185



Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (185b)

Etapa-1: Prepararea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidei (185a)

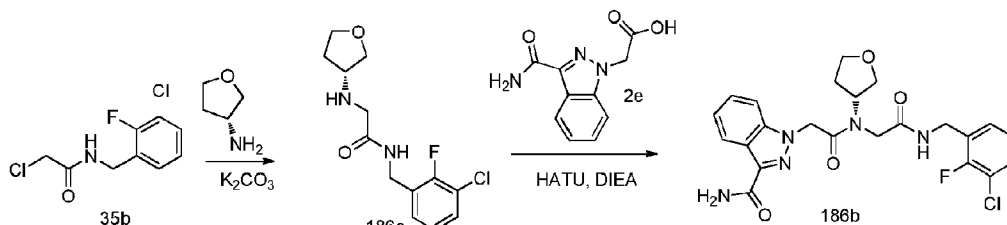
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (325 mg, 1,38 mmoli) cu (S)-tetrahidrofuran-3-amină (300 mg, 3,44 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidă (**185a**) (112 mg, 0,39 mmoli, 28%) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 287,4 (M+1), 309,3 (M+Na); MS (ES-): 285,3

Etapa-2: Prepararea (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (185b)

Reacționarea (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidei (**185a**) (112 mg, 0,39 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (94 mg, 0,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 60%] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-

oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**185b**) (103 mg, 0,21 mmoli, 54% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 8,89 (t, $J = 5,8$ Hz și 8,49 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,00 (m, 7H), 5,81-5,29 (m, 2H), 4,97 - 4,74 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 4,25 (s) și 4,00 - 3,43 (m) (s & m, 6H), 2,42-1,54 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,27, -121,73; MS (ES+): 488,5 (M+1); MS (ES-): 486,5 (M-1).

Scheme 186



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (186b)

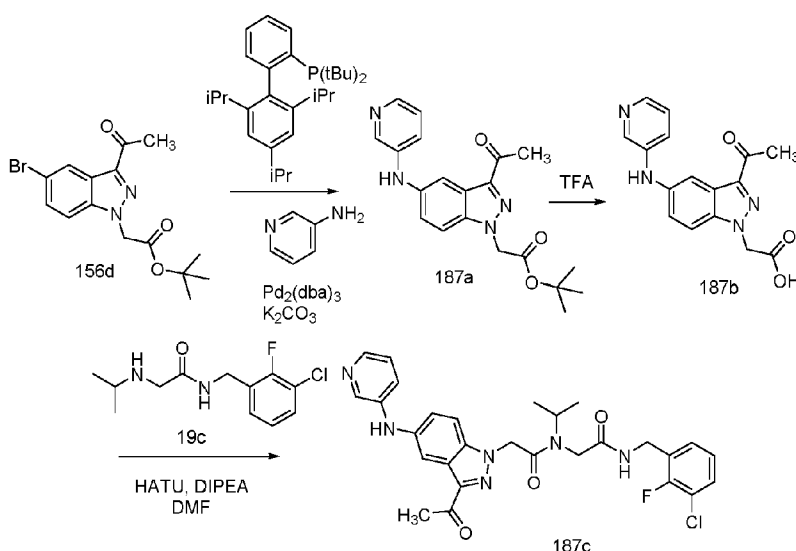
Etapa-1: Prepararea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidei (186a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (339 mg, 1,44 mmoli) cu (R)-tetrahidrofuran-3-amină (250 mg, 2,87 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidă (**186a**) (109 mg, 0,38 mmoli, 27%) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 287,4 (M+1), 309,3 (M+Na); MS (ES-): 285,3

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (186b)

Reacționarea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamidei (**186a**) (109 mg, 0,38 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (92 mg, 0,42 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 60%] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**186b**) (23 mg, 0,047 mmoli, 12% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 - 8,43 (m, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,63-6,95 (m, 7H), 5,76 - 5,54 (m) și 5,40 (s) (2H), 5,00 - 4,73 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 4,25 (s) și 4,02 - 3,51 (m) (6H), 2,16 - 1,61 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,28, -121,74; MS (ES+): 488,5 (M+1); MS (ES-): 486,5 (M-1).

Scheme 187

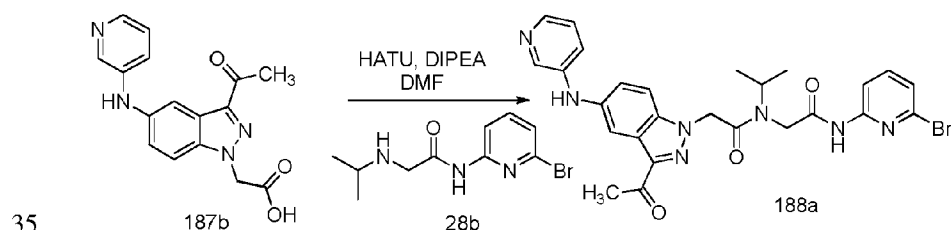


Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (187c)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il) acetatului de terț-butil (**187a**) Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**156d**) (935 mg, 2,65 mmoli) cu piridin-3-amină (0,498 g, 5,29 mmoli), utilizând carbonat de potasiu (732 mg, 5,29 mmoli), di-terț-butil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (135 mg, 0,32 mmoli), Pd₂(dba)₃ (145 mg, 0,16 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 50] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**187a**) (722 mg, 1,97 mmoli, 74% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 90 Hz, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 367,5 (M+1), 389,5 (M+Na); MS (ES-): 365,4 (M-1). Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**187b**) Reacționarea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**187a**) (115 mg, 0,31 mmoli) cu TFA (0,73 mL, 9,42 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare cu hexan (10 mL) acid 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**187b**) (129 mg, 0,3 mmoli, 97 % randament) sub forma unui solid galben în formă de aduct de TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,44 (bs, 1H, D₂O inlocuibil), 9,34 (s, 1H, D₂O inlocuibil), 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (ES+): 311,4 (M+1); MS (ES-): 619,5 (2M-1). Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**187c**)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**187b**) (234 mg, 0,754 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (234 mg, 0,91 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-100%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**187c**) (38 mg, 0,069 mmoli, 9% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (t, *J* = 5,8 Hz) și 8,42 - 8,29 (m) (t & m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 - 6,99 (m, 6H), 5,66 & 5,49 (2s, 2H), 4,66 - 4,52 & 4,30 - 4,22 (2m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz) și 4,33 (d, *J* = 5,9 Hz) (2d, 2H), 4,18 & 3,86 (2s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz) & 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,21, -121,72; MS (ES+): 573,5, 575,5 (M+Na); MS (ES-): 549,4 (M-1);

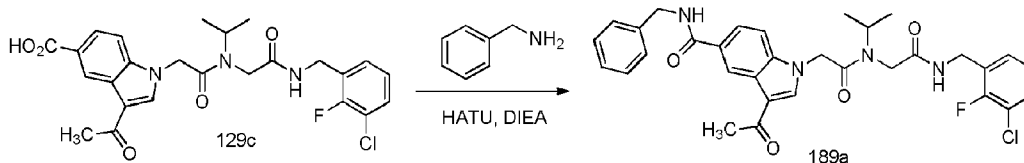
Scheme 188



Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (188a)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**187b**) (210 mg, 0,68 mmoli) cu N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (**28b**) (221 mg, 0,81 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-100%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**188a**) (139 mg, 0,25 mmoli, 36% randament) sub forma unui solid verde deschis ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 & 10,82 (2s, 1H, D₂O inlocuibil), 8,53 & 8,51 (2s, 1H), 8,36 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,23 - 7,97 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz) & 7,86 (d, *J* = 2,1 Hz) (2d, 1H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz) & 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz) (2t, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,4 Hz) & 7,58 (d, *J* = 3,4 Hz) (2d, 1H), 7,50 - 7,21 (m, 4H), 5,70 & 5,51 (2s, 2H), 4,71 - 4,57 & 4,38 - 4,26 (2m, 1H), 4,43 & 4,05 (2s, 2H), 2,59 & 2,58 (2s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz) & 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); MS (ES+): 564,5 & 566,5 (M+1), 586,5 & 588,5 (M+Na); MS (ES-): 562,4 & 564,4 (M-1).

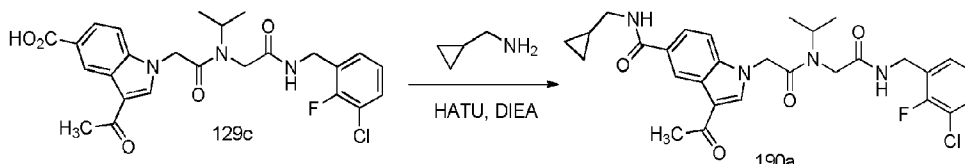
Scheme 189



Prepararea 3-acetil-N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamidei (189a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**129c**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu fenilmetanamină (0,016 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:0 la 19:1)] 3-acetil-N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamidă (**189a**) (47 mg, 80%) sub forma unui solid maroniu deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 - 8,79 (m, 1H), 8,77 - 8,73 (m, 1H), 8,35 și 8,31 (2s, 1H), 7,82 - 6,93 (m, 11H), 5,40 și 5,21 (2s, 2H), 4,62 - 4,21 (m, 5H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 2,46 și 2,45 (2s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,5$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,80; MS (ES-): 589,9 & 591,6 (M-1), 625,5 & 627,6 (M+Cl).

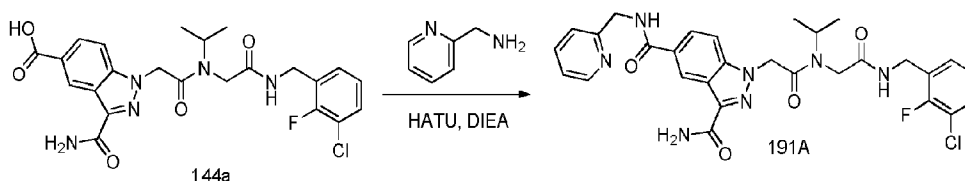
Scheme 190



Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(ciclopropilmetil)-1H-indol-5-carboxamidei (190a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**129c**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu ciclopropilmetanamină (0,013 mL, 0,149 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:0 la 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(ciclopropilmetil)-1H-indol-5-carboxamidă (**190a**) (39 mg, 71%) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (amestec de doi rotameri) δ 8,89 - 8,48 (m, 2H), 8,34 și 8,30 (2s, 1H), 7,79 - 6,91 (m, 6H), 5,39 și 5,20 (2s, 2H), 4,65 - 4,51 și 4,29 - 4,20 (2m, 1H), 4,48 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 3,16 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,46 și 2,45 (2s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,5$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,48 - 0,38 (m, 2H), 0,29 - 0,19 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,19, -121,79; MS (ES+): 555,6 (M+1) și 577,6 (M+Na), MS (ES-): 589,6 & 591,5 (M+Cl).

Scheme 191

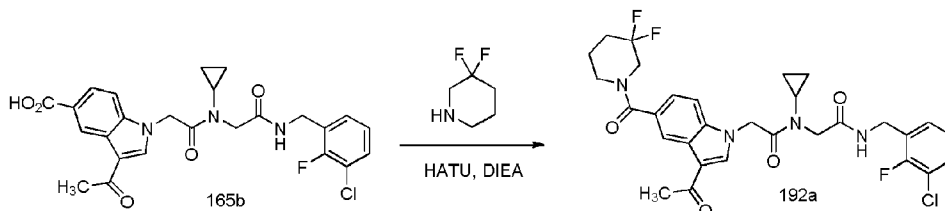


Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidei (191a)

Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu piridin-2-ilmetanamină (0,015 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (**191a**) (27 mg, 46%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (amestec de doi rotameri) δ 9,28 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,84 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,37 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,81 - 8,78 (m, 1H), 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz) și 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz) (2d, 1H), 7,55 - 6,94 (m, 6H), 5,64 și 5,50 (2s, 2H), 4,60 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,58 - 4,49 și 4,29 - 4,21 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H),

4,19 și 3,84 (2s, 2H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN(282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,22, -121,73; MS (ES+): 594,6 & 596,6 (M+1); 628,5 & 630,6 (M+Na).

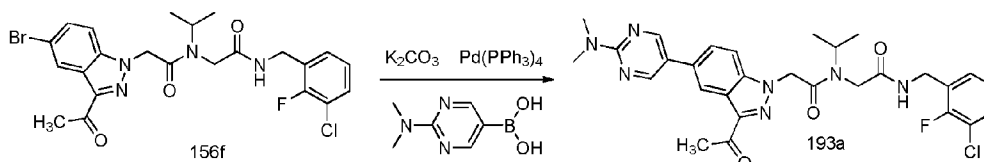
Scheme 192



Prepararea 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carbonil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (192a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indol-5-carboxilic (165b) (50 mg, 0,1 mmoli) cu hidrociorură de 3,3-difluoropiperidină (24 mg, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carbonil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (192a) (39 mg, 65%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 7,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,96 - 3,42 (m, 4H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,20 - 1,98 (m, 2H), 1,70 (bs, 2H), 1,05 - 0,82 (m, 4H); MS (ES+): 603,6 (M+1); MS (ES-): 601,6 (M-1), 637,6, 639,6 (M+Cl).

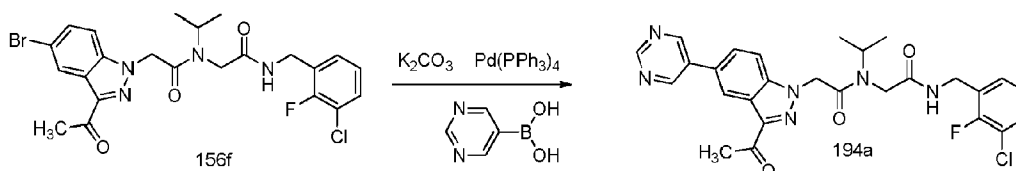
Scheme 193



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (193a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (156f) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilboronic (47 mg, 0,28 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (193a) (50 mg, 0,093 mmoli, 33% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 8,84 și 8,36 (2t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 7,82 - 6,92 (m, 5H), 5,73 și 5,55 (2s, 2H), 4,64 - 4,51 și 4,30 - 4,22 (2m, 1H), 4,48 și 4,32 (2d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 3,199 și 3,19 (2s, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,25 și 1,00 (2d, $J = 6,7$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ -121,20, -121,74; MS (ES+): 580,6 (M+1), MS (ES-): 614,5 (M+Cl).

Scheme 194

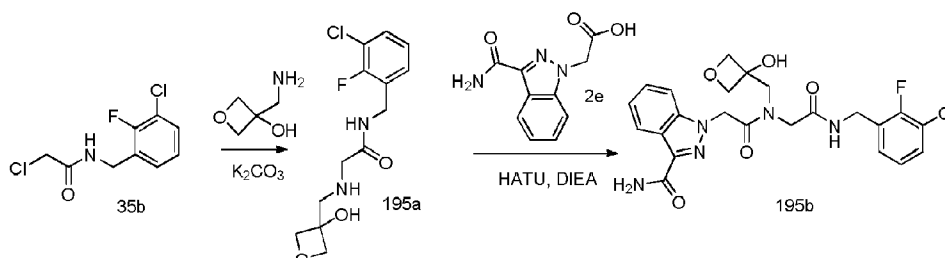


Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (194a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (156f) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid pirimidin-5-ilboronic (0,035 g, 0,28 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-

oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**194a**) (98 mg, 0,18 mmoli, 65% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 9,228 și 9,22 (2s, 1H), 9,187 și 9,18 (2s, 2H), 8,85 și 8,36 (2t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,51 - 8,44 (m, 1H), 7,97 - 7,75 (m, 2H), 7,57 - 6,96 (m, 3H), 5,77 și 5,59 (2s, 2H), 4,65 - 4,52 și 4,30 - 4,17 (2m, 1H), 4,48 și 4,32 (2d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,20 și 3,86 (2s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,27 și 1,01 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ -121,20, -121,74; MS (ES+): 537,5 (M+1), 559,6 (M+Na); MS (ES-): 571,5 (M+Cl).

Scheme 195



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (195b)

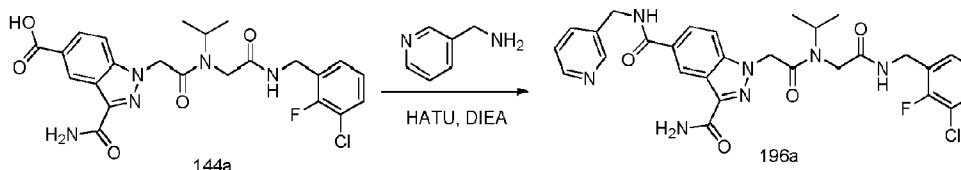
Etapă-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-hidroxi oxetan-3-il)etil)amino)acetamidei (195a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (410 mg, 1,74 mmoli) cu 3-(aminometil)oxetan-3-ol (269 mg, 2,61 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-hidroxi oxetan-3-il)metilamino)acetamidă (**195a**) (250 mg, 0,83 mmoli, 48%) sub forma unui ulei care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+) 303,4 (M+1); (ES-) 301,3 (M-1).

Etapă-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (195b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((2-(3-hidroxi oxetan-3-il)etil)amino)acetamidei (**195a**) (250 mg, 0,83 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (2e) (181 mg, 0,83 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în DCM 0 la 50%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**195b**) (85 mg, 0,17 mmoli, 20% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (t, $J = 5,7$ Hz) & 8,58 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H, D $_2$ O inlocuibil), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,74 & 7,71 (2s, 1H), 7,59 - 7,02 (m, 7H), 6,52 & 6,05 (2s, 1H, D $_2$ O inlocuibil), 5,63 & 5,45 (2s, 2H), 4,61 - 4,29 (m, 8H), 4,04 & 3,94 (2s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,39, -121,56; MS (ES+): 526,5 (M+Na); MS (ES-): 502,4 (M-1).

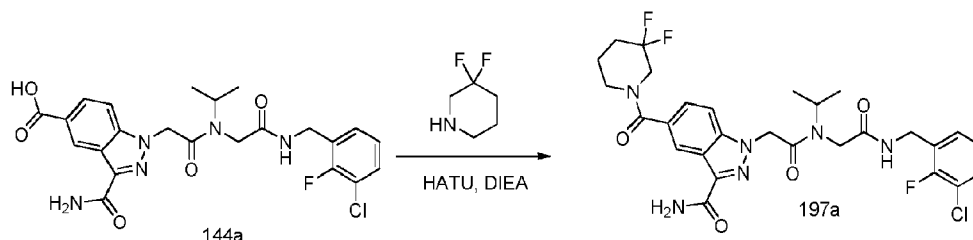
Scheme 196



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidei (196a)

Reacționarea acidului 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu piridin-3-ilmetanamină (0,015 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxi oxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (**196a**) (32 mg, 54%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 9,30 - 9,21 (m, 1H), 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,36 (t, $J = 6,0$ Hz) (2t, 1H), 8,78 - 8,74 (m, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,46 (dt, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,98 - 6,94 (m, 9H), 5,63 și 5,49 (2s, 2H), 4,60-4,45 și 4,30-4,20 (2m, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,83 (2s, 2H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,22, -121,73; MS (ES+): 594,6 (M+1); MS (ES-): 628,6 & 630,6 (M+Cl).

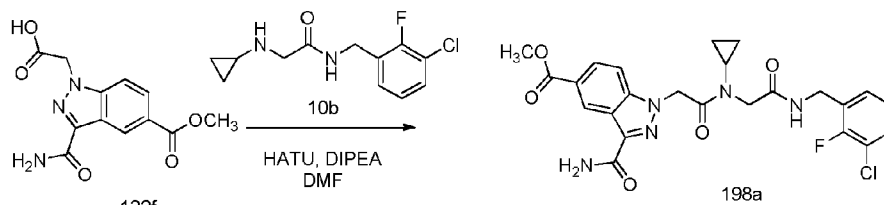
Scheme 197



Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamidei (197a)

Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu hidrociorură de 3,3-difluoropiperidină (24 mg, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (8 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 19:1)] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**197a**) (43 mg, 71%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (t, $J = 5,8$ Hz) și 8,37 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,82 și 7,80 (2s, 1H), 7,74 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 6,96 (m, 5H), 5,64 și 5,50 (2s, 2H), 4,63 - 4,49 și 4,29 - 4,21 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,31 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,18 și 3,84 (2s, 2H), 4,10 - 3,20 (m, 4H), 2,21 - 2,02 (m, 2H), 1,71 (bs, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); MS (ES⁺): 607,6 & 609,6 (M+1).

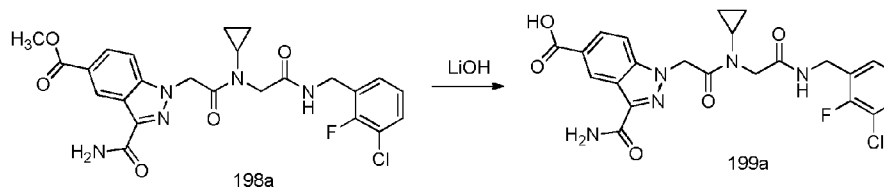
Scheme 198



Prepararea 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (198a)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic, aduct de TFA (**132f**) (4,38 g, 11,19 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (3,22 g, 12,54 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30%] 3-carbamoil-1-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**198a**) (4,23 g, 8,20 mmoli, 73% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91 - 8,84 (m, 1H), 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,14 - 3,01 (m, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,56; MS (ES⁺) 516,4 (M+1); (ES⁻) 514,3 (M-1).

Scheme 199

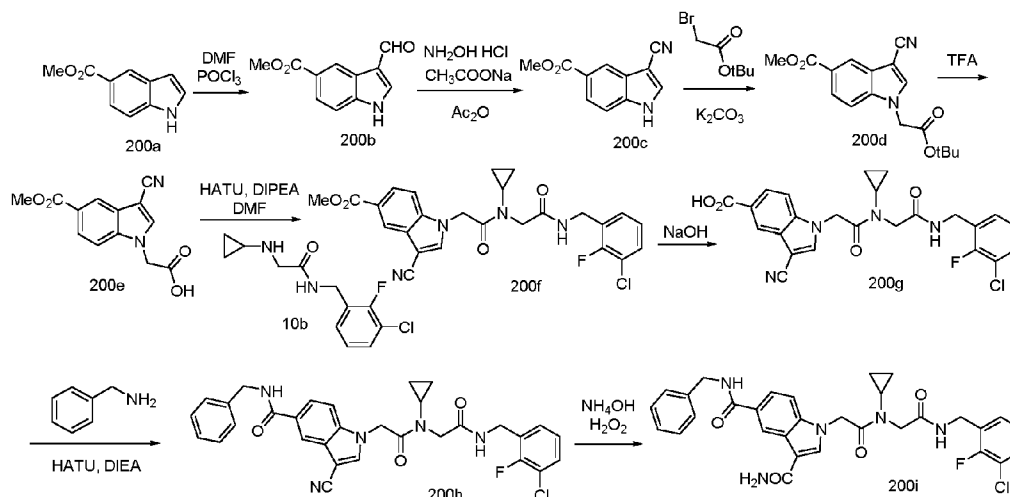


Prepararea acidului 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (199a)

Reacționarea 3-carbamoil-1-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**198a**) (4,17 g, 8,08 mmoli) în THF (50 mL) și apă (50 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (2,37 g, 56,6 mmoli) în apă (20 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 29 a obținut după finalizare acid 3-carbamoil-1-(2-((3-chloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**199a**) (4,06 g, 8,09 mmoli, 100 % randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare

suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,84 (s, 1H), 8,89 - 8,81 (m, 1H), 8,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 1,11 - 0,98 (m, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,58; MS (ES⁺): 502,5 (M+1); (ES⁻): 501,5 (M-1).

Scheme 200



Prepararea N-benzil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamidei (200i)

Etapa-1: Prepararea 3-formil-1H-indol-5-carboxilatului metilic (200b)

La o soluție de 1H-indol-5-carboxilat de metil (**200a**) (4 g, 22,83 mmoli) în DMF (36 mL) s-a răcit până la 0 °C s-a adăugat triclorură de fosforil (2,87 mL, 31,1 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a stins cu apă (130 mL) s-a refluxat timp de 15 min, s-a răcit până la RT și solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă, hexani, s-a uscat in vid pentru a se obține 3-formil-1H-indol-5-carboxilat metilic (**200b**) (4,38 g, 94%) sub forma unui solid maroniu deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); MS (ES⁺): 204,2 (M+1).

Etapa-2: Prepararea 3-ciano-1H-indol-5-carboxilatului metilic (200c)

La o soluție de 3-formil-1H-indol-5-carboxilat metilic (**200b**) (1,02 g, 5 mmoli), hidroclorură de hidroxilamină (556 mg, 8 mmoli), și acetat de sodiu (451 mg, 5,5 mmoli) în acid acetic (7,5 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (1,0 mL, 10,6 mmoli) și s-a încălzit la reflux timp de 6,5 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu gheață-apă, solidul separat s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă, s-a uscat in vid pentru a se obține 3-ciano-1H-indol-5-carboxilat metilic (**200c**) (856 mg, 86%) sub forma unui solid maroniu; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); MS (ES⁺): 223,3 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilatului metilic (200d)

Reacționarea 3-ciano-1H-indol-5-carboxilatului metilic (**200c**) (800 mg, 4,0 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (0,89 mL, 5,99 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56 a obținut după finalizare 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilat metilic (**200d**) (1,29 g, 4 mmoli) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 337,4 (M+Na).

Etapa-4: Prepararea acidului 2-(3-ciano-5-(metoxycarbonil)-1H-indol-1-il)acetic (200e)

Reacționarea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilatului metilic (**200d**) de mai sus (1,27 g) cu TFA (4,55 mL, 59,1 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-ciano-5-(metoxycarbonil)-1H-indol-1-il)acetic (**200e**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 281,3 (M+Na).

Etapa-5: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilatului metilic (200f)

Reacționarea acidului 2-(3-ciano-5-(metoxycarbonil)-1H-indol-1-il)acetic (**200e**) (productul brut de mai sus, 4 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (1,21 g, 4,73 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat

cu hexani/10% MeOH in EtOAc (1:0 la 1:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilat metilic (**200f**) (446 mg, 23% randament timp de trei etape) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,8$, 1,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 1,03 - 0,85 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,57; MS (ES+): 497,5 (M+1); MS (ES-): 495,5 & 497,5 (M-1).

Etapa-6: Prepararea acidului 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilic (200g)

Reacționarea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilatului metilic (**200f**) (429 mg, 0,863 mmoli) in MeOH (30 mL) utilizând 2 N apos NaOH (2,59 mL, 5,18 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 43 a obținut după finalizare acid 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilic (**200g**) (371 mg, 89% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 7,6$, 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,09 (td, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 1,09 - 0,79 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,56; MS (ES-): 517,4 & 519,5 (M+Cl).

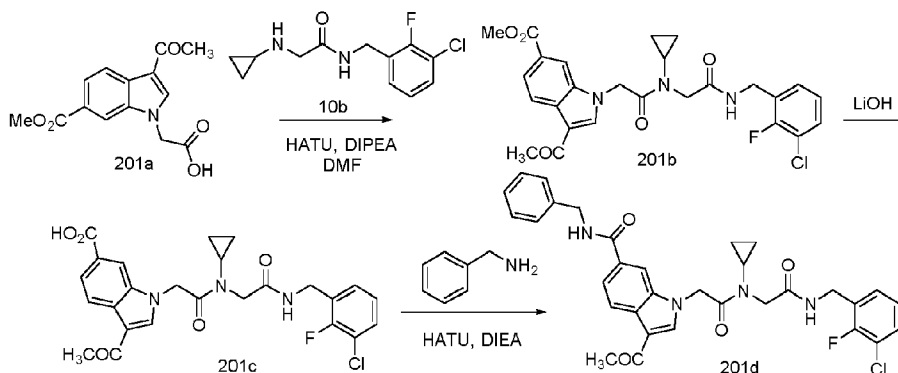
Etapa-7: Prepararea N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamidei (200h)

Reacționarea acidului 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilic (**200g**) (100 mg, 0,21 mmoli) cu fenilmetanamină (0,034 mL, 0,31 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), eluare cu DCM/MeOH (1:0 la 19:1)] N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamidă (**200h**) sub forma unui cauciuc maroniu deschis; MS (ES-): 606,6 (M+Cl).

Etapa-8: Prepararea N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamidei (200i)

Reacționarea N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamidei (**200h**) (132 mg) in etanol (4 mL) utilizand NH_4OH conc. (1,5 mL) și H_2O_2 (apos 35%, 0,066 mL, 0,74 mmoli) in conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu DCM/MeOH (1:0 la 19:1)] N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamidă (**200i**) (56 mg, 51% timp de două etape) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,47 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 6,87 (m, 11H), 5,42 (s, 2H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 1,06 - 0,82 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,61; MS (ES+): 590,7 & 592,6 (M+1); MS (ES-): 624,5 & 626,6 (M+Cl).

Scheme 201



Prepararea 3-acetil-N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxamidei (201d)

Etapa-1: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilatului metilic (201b)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-6-(metoxycarbonil)-1H-indol-1-il)acetic (**201a**) aduct de TFA (10,77 g, 27,7 mmoli, Preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; in Cererea int. PCT, WO 2012/093101) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (7,10 g, 27,7 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturarea produsului brut cu EtOAc, 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilat metilic (**201b**) (8,17 g, 57%) sub forma unui solid alb închis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 - 8,43 (m, 2H), 8,27 (dd, $J = 8,4, 0,7$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,08 - 0,80 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,72; MS (ES+): 514,5 & 516,5 (M+1).

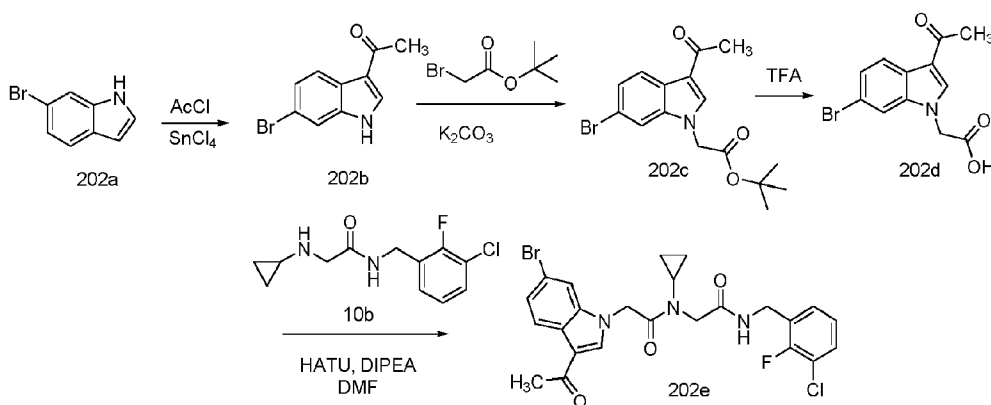
Etapa-2: Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilic (201c)

Reacționarea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilatului metilic (**201b**) (8 g, 15,57 mmoli) în THF (100 mL) și MeOH (100 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (4 g, 93 mmoli) în apă (100 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilic (**201c**) (8,012 g) sub forma unui solid maroniu deschis. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,80 (s, 1H), 8,53 - 8,41 (m, 2H), 8,24 (dd, $J = 8,4, 0,6$ Hz, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 7,7, 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,08 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,08 - 0,82 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,66; MS (ES+): 522,5 & 524,5 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea 3-acetil-N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxamidei (201d)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilic (**201c**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu fenilmetanamină (0,017 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (4 g), eluare cu DCM/MeOH (1:0 la 19:1)] 3-acetil-N-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxamidă (**201d**) (31 mg, 53%) sub forma unui solid galben deschis. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,96 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,54 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 6H), 7,04 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,22-3,02 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,05 - 0,80 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,58; MS (ES+): 589,6 (M+1); MS (ES-): 623,5 & 625,5 (M+Cl).

Scheme 202



Prepararea 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (202e)

Etapa-1: Prepararea 1-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanonei (202b)

La o soluție de 6-bromo-1H-indol (**202a**) (5 g, 25,5 mmoli) în toluen (80 mL) la 0 °C în atmosferă inertă s-a adăugat clorură de acetil (2,72 mL, 38,3 mmoli), s-a agitat timp de 10 minute urmată de aditia în picături de clorură de Staniu(IV) (4,49 mL, 38,3 mmoli) în toluen (20 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la 0 °C timp de 3h în baie de gheață-apă și suspensia fină roz s-a

turnat într-un strat bi-fazic de NaHCO_3 saturat apos (600 mL) și EtOAc (400 mL). Amestecul s-a agitat viguros timp de 15 min și s-a filtrat peste plasă de Celite pentru a se îndepărta impuritățile anorganice. Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se obține 1-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanonă (**202b**) (4,15 g, 17,43 mmoli, 68% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,04 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); MS (ES+): 238,2, 240,2 (M+2); MS (ES-): 236,1, 238,1 (M-2).

Etapa-2: Prepararea 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (202c)

Reacționarea 1-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanonei (**202b**) (4 g, 16,8 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (4,97 mL, 33,6 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56 a obținut după finalizare și triturarea productului brut cu 20% EtOAc-hexan (40 mL), 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**202c**) (4,49 g, 12,75 mmoli, 76% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,34 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,8, 0,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 352,3, 354,3 (M+2), MS (ES-): 386,2, 388,2 (M+Cl).

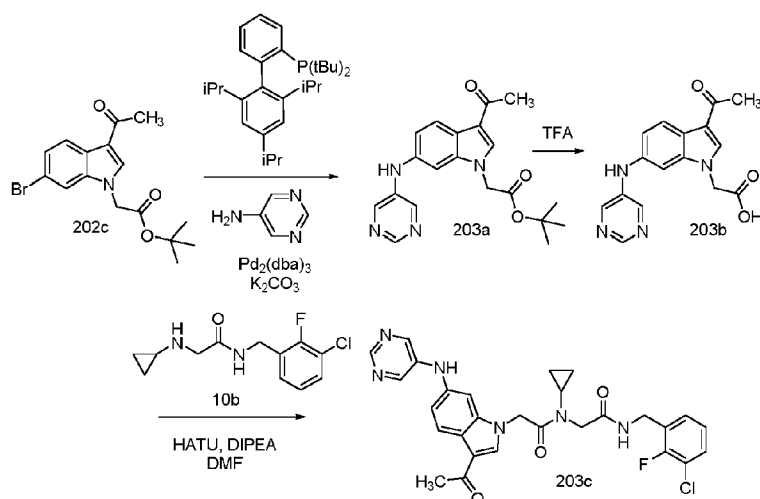
Etapa-3: Prepararea acidului 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetic (202d)

Reacționarea 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**202c**) (1,5 g, 4,26 mmoli) cu TFA (6,56 mL, 85 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturarea productului brut cu 20% EtOAc-hexan (10 mL), acid 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetic (**202d**) aduct de TFA (1,25 g, 4,22 mmoli, 99 % randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (s, 1H, D_2O inlocuibil), 8,36 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,8, 0,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); MS (ES+): 296,2, 298,3 (M+2); MS (ES-): 294,2, 296,2 (M-2).

Etapa-4: Prepararea 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (202e)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetic (**202d**) (600 mg, 2,03 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (572 mg, 2,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 20%] 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**202e**) (0,78 g, 1,46 mmoli, 72% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,09 (td, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,05 - 0,96 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,66; MS (ES+) 534,4, 536,4 (M+1); MS (ES-): 570,3 (M+Cl).

Scheme 203



Prepararea 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (203c)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (203a)

Reacționarea 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**202c**) (1,0 g, 2,84 mmoli) cu pirimidin-5-amină (351 mg, 3,69 mmoli) utilizând carbonat de potasiu (785 mg, 5,68

mmoli), di-terț-butil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (169 mg, 0,4 mmoli), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,2 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (40 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 20%] 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**203a**) (72 mg, 1,96 mmoli, 69% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 367,5 (M+1); MS (ES-): 365,4 (M-1).

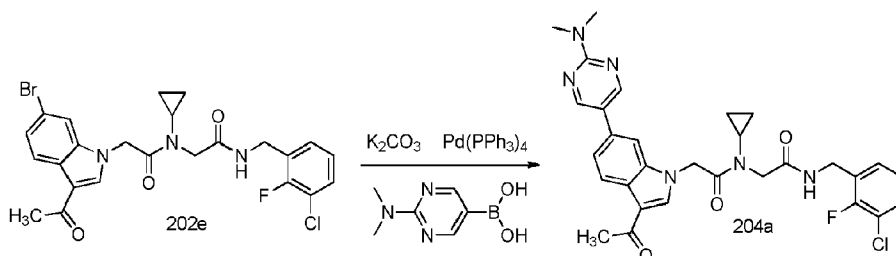
Etapă-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (203b)

Reacționarea 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (**203a**) (530 mg, 1,45 mmoli) cu TFA (1,47 mL, 19,05 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturarea produsului brut cu 30% EtOAc-hexan (10 mL), acid 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**203b**) aduct de TFA (470 mg, 1,11 mmoli, 77% randament) sub forma unui solid portocaliu; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Etapă-3: Prepararea 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (203c)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (66 mg, 0,26 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**203b**) (80 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 30%] 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**203c**) (65 mg, 0,12 mmoli, 46% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,44 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 7,7, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 6,98 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,94 - 0,86 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,62; MS (ES+): 549,5 (M+1), 571,5 (M+Na), MS (ES-): 547,5 (M-1).

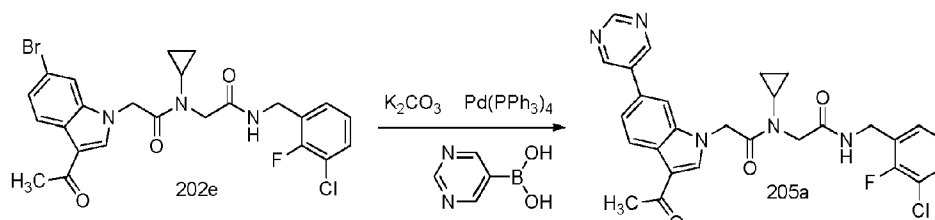
Scheme 204



Prepararea 2-(3-acetil-6-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (204a)

Reacționarea 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**202e**) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilboronic (56 mg, 0,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] 2-(3-acetil-6-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**204a**) (85 mg, 0,15 mmoli, 53% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 2H), 8,51 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (bs, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,03 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,72; MS (ES+): 577,5 (M+1); MS (ES-): 611,4 (M+Cl).

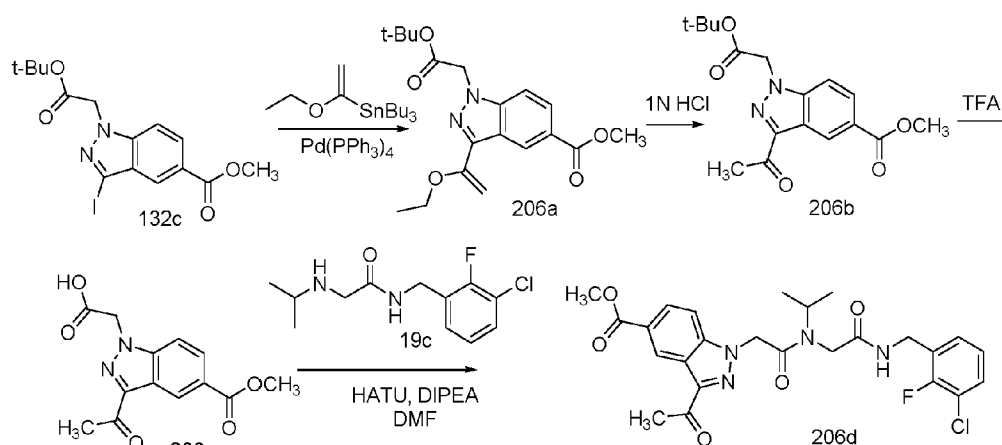
Scheme 205



Prepararea 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (205a)

Reacționarea 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**202e**) (150 mg, 0,28 mmoli) cu acid pirimidin-5-ilboronic (42 mg, 0,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 20%] 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**205a**) (60 mg, 0,11 mmoli, 40% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,51 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 7,7, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,88 (td, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,05 - 0,97 (m, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,60; MS (ES⁺): 534,5 (M+1), MS (ES⁻): 532,4 (M-1), 568,4 (M+Cl).

Scheme 206



Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (206d)

Etapa-1: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-(1-etoxivinil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (206a)

La o soluție de 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**132c**) (9,2 g, 22,10 mmoli) în toluen (75 mL) în atmosferă de argon s-a adăugat tributil(1-etoxivinil)stanan (9,98 g, 27,6 mmoli), Pd(Ph₃P)₄ (2,55 g, 2,210 mmoli) și s-a încălzit la 120 °C timp de 15h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (200 mL), s-a filtrat printr-o plasă de Celite. Filtratul s-a spălat cu apă, saremură, s-a uscat și s-a concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie [silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 40%] pentru a se obține 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-(1-etoxivinil)-1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**206a**) (7,5 g, 19,31 mmoli, 87 % randament) sub forma unui ulei galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (dd, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,03 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,45 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES⁺): 361,5 (M+1), 383,5 (M+Na); MS (ES⁻): 359,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 3-acetil-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (206b)

La o soluție de 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-(1-etoxivinil)-1H-indazol-5-carboxilatul metilic (**206a**) din etapa-1 în EtOAc (200 mL) s-a adăugat HCl (1 N, 120 mL) și s-a sonicat timp de 10 min. Faza organică s-a separat, s-a uscat, s-a concentrat in vid pentru a se obține 3-acetil-1-

(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**206b**) (6,2 g, 18,65 mmoli, 84 % randament peste 2 etape) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES^+), 355,4 (M+Na); 331,4 (M-1).

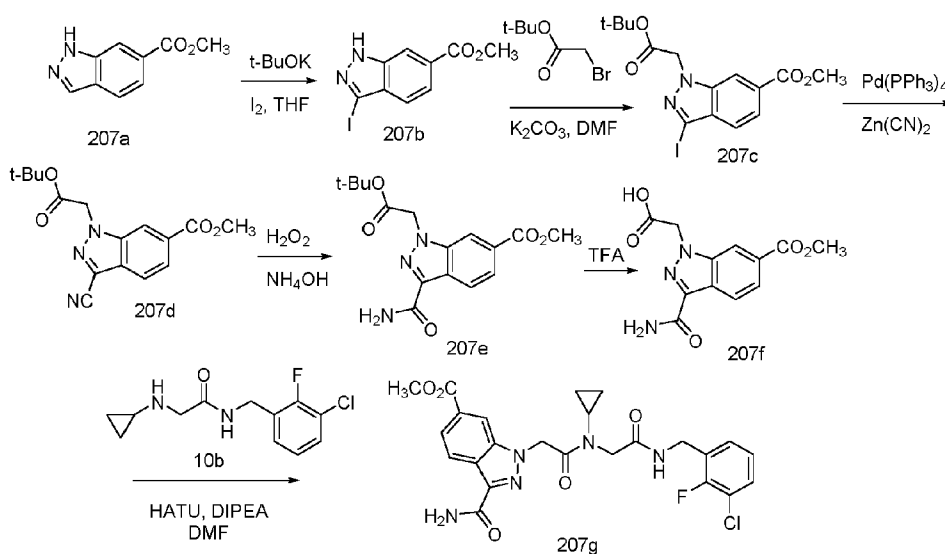
Etapa-3: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (206c)

Reacționarea 3-acetil-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**206b**) (6,1 g, 18,35 mmoli) cu TFA (7,07 mL, 92 mmoli) în DCM (50 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**206c**) (5,8 g, 14,86 mmoli, 81 % randament) sare TFA sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,83 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); MS (ES^-): 275,3 (M-1)

Etapa-4: Prepararea 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (206d)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**206c**) aduct de TFA (1,9 g, 4,87 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (1,51 g, 5,84 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**206d**) (2,24 g, 4,33 mmoli, 89 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 - 8,29 (m, 2H), 8,04 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz) și 7,97 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz) (2dd, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz) și 7,70 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz) (2dd, 1H), 7,56 - 6,95 (m, 3H), 5,76 și 5,59 (2s, 2H), 4,69 - 4,23 (m, 3H), 4,18 și 3,85 (2s, 2H), 3,913 și 3,908 (2s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,21, -121,72; MS (ES^+): 517,5 (M+1), 539,5 (M+Na); MS (ES^-): 515,5 (M-1).

Scheme 207



Prepararea 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilat metilic (207g)

Etapa-1: Prepararea 3-iodo-1H-indazol-6-carboxilatului metilic (207b)

Compusul 3-iodo-1H-indazol-6-carboxilat metilic (**207b**) s-a preparat din 1H-indazol-6-carboxilat metilic (15 g, 85 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 132 pentru a se obține productul (22 g, 72,8 mmoli, 86% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,82 (s, 1H, D $_2$ O inlocuibil), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); MS (ES^+); 303,2 (M+1); MS (ES^-): 301,2 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-6-carboxilatului metilic (207c)

Reacționarea 3-iodo-1H-indazol-6-carboxilatului metilic (**207b**) (12 g, 39,7 mmoli) cu 2-bromoacetat de terț-butil (11,62 g, 59,6 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1

din Schema 56 a obținut după finalizare 1-(2-terț-butoxi-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-6-carboxilat metilic (**207c**) (11,7 g, 28,1 mmoli, 71% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES⁺): 439,4 (M+Na).

5 Etapa-3: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-6-carboxilatului metilic (207d)

Un amestec de 1-(2-terț-butoxi-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-6-carboxilat metilic (**207c**) (10,7 g, 25,7 mmoli), zinc (0,336 g, 5,14 mmoli), cianidă de zinc (3,62 g, 30,8 mmoli), Pd₂(dba)₃ (1,883 g, 2,06 mmoli), Xantphos (1,488 g, 2,57 mmoli), TMEDA (0,776 mL, 5,14 mmoli) în DMF (75 mL) s-a purjat cu Argon timp de 5 minute și s-a încălzit la 100°C timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (250 mL), și s-a filtrat prin Celite, s-a clătit cu EtOAc (2 x 100 mL). Filtratul s-a concentrat pentru uscare și restul s-a triturat cu MeOH (10 mL). Solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu MeOH (2 x 3 mL), s-a uscat pentru a se obține 1-(2-terț-butoxi-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-6-carboxilat de metil (**207d**) (5,28 g, 16,74 mmoli, 65,1 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES⁺): 338,4 (M+Na); MS (ES⁻): 314,3 (M-1).

20 Etapa-4: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-6-carboxilatului de metil (207e)

Reacționarea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-6-carboxilatului de metil (**207d**) (5,18 g, 16,42 mmoli) în etanol (50 mL) utilizând NH₄OH conc. (30 mL) și H₂O₂ (apoi 35%, 10,16 mL, 99 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare 1-(2-terț-butoxi-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-6-carboxilat de metil (**207e**) (3,4 g, 10,18 mmoli, 62% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES⁺): 333,4 (M+1)

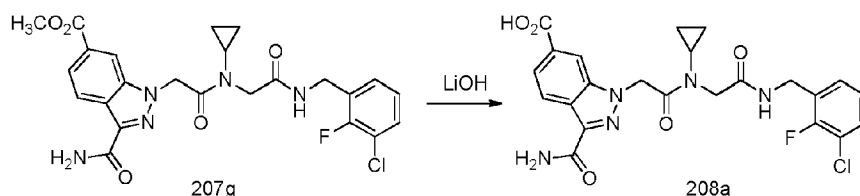
30 Etapa-5: Prepararea acidului 2-(3-carbamoil-6-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (207f)

Reacționarea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**207e**) (3,3 g, 9,9 mmoli) cu TFA (3,81 mL, 49,5 mmoli) în DCM (50 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoil-6-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**207f**) sare TFA (2,8 g, 7,16 mmoli, 72% randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,37 (s, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,35 - 8,24 (m, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); MS (ES⁺): 278,3 (M+1); MS (ES⁻): 276,2 (M-1).

35 Etapa-6: Prepararea 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilatului de metil (207g)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-6-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**207f**) aduct de TFA (1,82 g, 4,65 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (1,43 g, 5,58 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilat de metil (**207g**) (1,6 g, 3,10 mmoli, 67% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 8,8, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (td, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,97 - 0,88 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,65; MS (ES⁺): 538,5 (M+Na); (ES⁻): 514,4 (M-1).

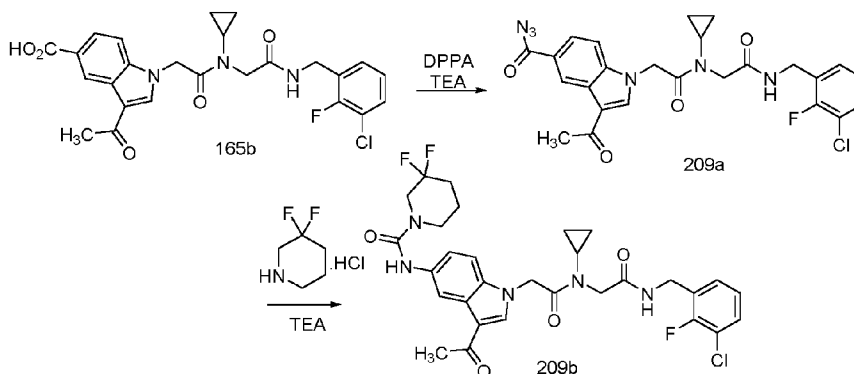
Scheme 208



Prepararea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilic (208a)

Reacționarea 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilului de metil (**207g**) (1,6 g, 3,10 mmoli) în MeOH (25 mL) și apă (25 mL) cu hidroxid de litiu hidrat (0,78 g, 18,61 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilic (**208a**) (1,3 g, 2,59 mmoli, 84 % randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1H), 8,52 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,95 - 7,76 (m, 2H), 7,58 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 1H), 7,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 1,09 - 0,97 (m, 2H), 0,97 - 0,83 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,60; MS (ES+): 502,4 (M+1); MS (ES-): 500,4 (M-1).

Scheme 209



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (209b)

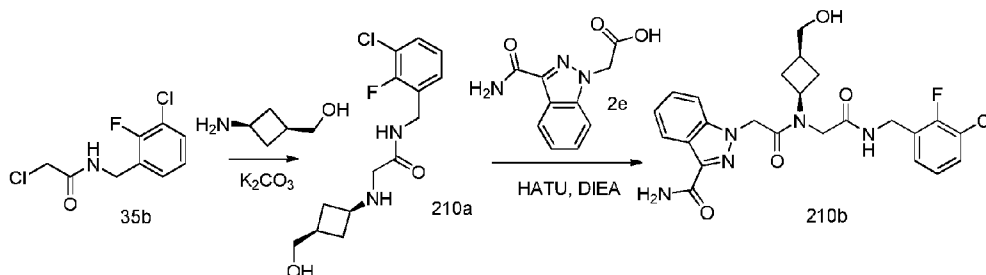
Etapa-1: Prepararea azidei 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil (209a)

Compusul azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil (**209a**) s-a preparat din acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**165b**) (1,8 g, 3,60 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 pentru a se obține produsul; MS (ES-): 523,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (209b)

Compusul (**209b**) s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil (**209a**) (200 mg, 0,38 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (120 mg, 0,76 mmoli) utilizând TEA (0,21 mL, 1,51 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] (45 mg, 0,073 mmoli, 19%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,47 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,81 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,17 - 2,97 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 2H), 1,04 - 0,88 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -101,12, -121,63; MS (ES+): 618,6 (M+1); MS (ES-): 616,5 (M-1).

Scheme 210

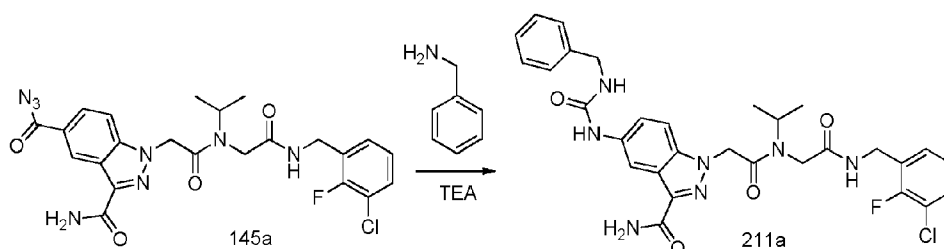


Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-(hidroximetil)ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (210b)

Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)acetamidei (210a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (300 mg, 1,27 mmoli) cu hidrociorură de ((cis)-3-aminociclobutil)metanol (262 mg, 1,91 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)acetamidă (**210a**) sub forma unui ulei care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 301,4 (M+1); MS (ES-): 299,4 (M-1). Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**210b**) Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)acetamidei (**210a**) (169 mg, 0,56 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (123 mg, 0,56 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în DCM 0 la 30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**210b**) (53 mg, 0,11 mmoli, 19 % randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (t, *J* = 5,8 Hz) & 8,42 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,00 (m, 7H), 5,56 & 5,40 (2s, 2H), 4,59 & 4,52 (t, *J* = 5,2 Hz) (2t, 1H, D₂O inlocuibil), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 6,2 Hz) & 4,34 (d, *J* = 5,9 Hz) (2d, 2H), 4,28 & 4,01 (2s, 2H), 3,43-3,28 (m, 2H), 2,34-1,66 (m, 5H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,25, -121,66; MS (ES+): 502,5 (M+1), 524,5, 526,5 (M+Na); MS (ES-): 500,4 (M-1), 536,4 (M+Cl).

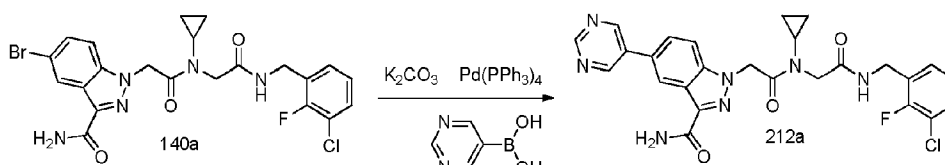
Scheme 211



Prepararea 5-(3-benzilureido)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (211a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (150 mg, 0,284 mmoli) în toluen (15 mL) cu fenilmetanamină (60,8 mg, 0,567 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,13 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 5-(3-benzilureido)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**211a**) (11 mg, 0,018 mmoli, 6% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,81 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,36 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,74 - 8,64 (m, 1H), 8,24 și 8,20 (2s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,52-6,99 (m, 11H), 6,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,52 și 5,39 (2s, 2H), 4,61 - 4,23 (m, 5H), 4,17 și 3,83 (2s, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,5 Hz) și 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,23, -121,76; MS (ES+): 608,6 (M+1); MS (ES-): 606,6 (M-1).

Scheme 212

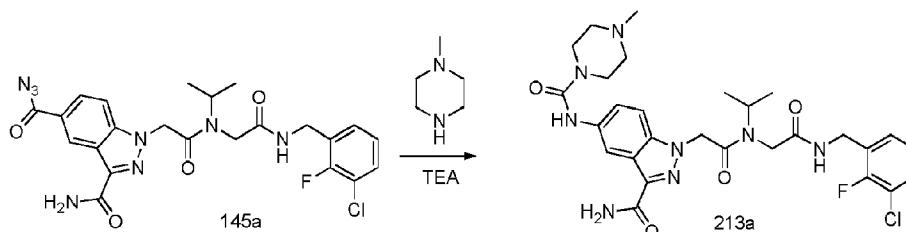


Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamidei (212a)

Reacționarea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**140a**) (125 mg, 0,23 mmoli) cu acid pirimidin-5-ilboronic (32 mg, 0,256 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamidă (**212a**) (69

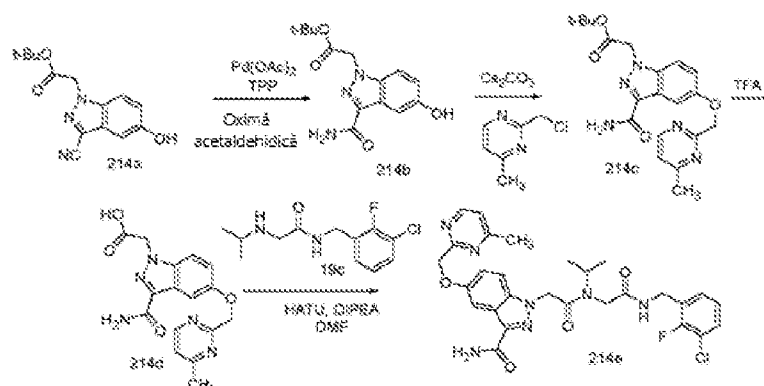
mg, 0,13 mmoli, 55% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,56 - 8,44 (m, 2H), 7,89 - 7,78 (m, 3H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 1,08 - 0,96 (m, 2H), 0,99 - 0,86 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,57; MS (ES+): 536,6 (M+1), 558,5 (M+Na); MS (ES-): 534,5 (M-1), 570,5 (M+Cl).

Scheme 213



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-metilpiperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (213a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (150 mg, 0,284 mmoli) în toluen (15 mL) cu 1-metilpiperazină (56,8 mg, 0,567 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,13 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-metilpiperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**213a**) (31 mg, 0,052 mmoli, 18% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (amestec de doi rotameri) δ 8,82 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,36 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,64-7,01 (m, 7H), 5,53 și 5,39 (2s, 2H), 4,60-4,25 (m, 3H), 4,17 și 3,83 (2s, 2H), 3,50-3,43 (m, 4H), 2,39-2,31 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,6$ Hz) și 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,22, -121,79; MS (ES+): 601,5 (M+1); MS (ES): 599,5 (M-1).



Scheme 214

Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (214e)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (214b)

Un amestec de 2-(3-ciano-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**214a**) (Preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, WO 2014/002053, 360 mg, 1,32 mmoli), paladiu(II) acetat (30 mg, 0,13 mmoli), trifenilfosfină (69 mg, 0,26 mmoli) oximă acetaldehidică (0,16 mL, 2,63 mmoli) în etanol (8 mL) și apă (2 mL) s-a încălzit to 90 °C timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (50 mL), s-a filtrat printr-o plasă de Celite și s-au evaporat pentru uscare. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu EtOAc în hexani 0-100%] pentru a se obține 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**214b**) (351 mg, 1,21 mmoli, 91 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 292,1 (M+1), MS (ES-): 290,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 2-(3-carbamoil-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (214c)

La o soluție de 2-(3-carbamoi-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de *terț*-butil (**214b**) (201 mg, 0,69 mmoli) în DMF (5 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (0,28 g, 0,863 mmoli) și 2-(clorometil)-4-metilpirimidină (108 mg, 0,759 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 13 h și s-a stins cu apă rece (50 mL). Solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă (2 x 25 mL), s-a uscat în condiții de presiune redusă peste P₂O₅ pentru a se obține 2-(3-carbamoi-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetat de *terț*-butil (**214c**) (152 mg, 0,38 mmoli, 55% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 398,5 (M+1), 795,9 (2M+1); MS (ES-): 396,4 (M-1).

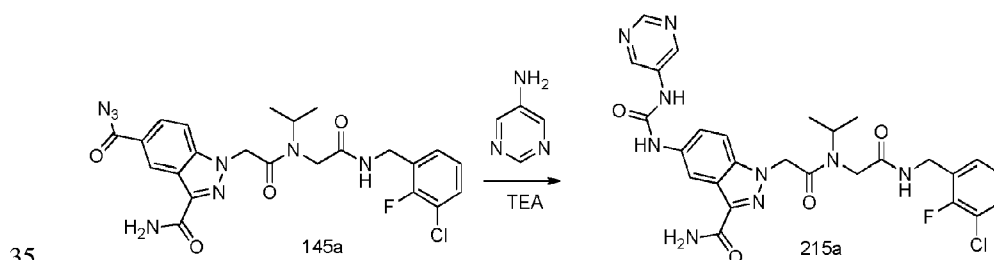
Etapa-3: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetic (214d)

Reacționarea 2-(3-carbamoi-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (**214c**) (138 mg, 0,35 mmoli) cu TFA (0,54 mL, 6,94 mmoli) în DCM (10 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare cu hexani, acid 2-(3-carbamoi-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetic (**214d**) (148 mg, 0,33 mmoli, 94% randament) sare TFA sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,4 (bs, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ES+): 342,4 (M+1).

Etapa-4: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (214e)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoi-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetic (**214d**) TFA (103 mg, 0,23 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (70 mg, 0,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM, 0 la 100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamidă (**214e**) (94 mg, 0,16 mmoli, 71% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (t, *J* = 5,7 Hz) & 8,36 (t, *J* = 6,1 Hz) (2t, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,61-6,98 (m, 9H), 5,54 & 5,40 (2s, 2H), 5,26 & 5,25 (2s, 2H), 4,60 - 4,49 & 4,28 - 4,22 (2m, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,5 Hz) & 4,32 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,16 & 3,83 (2s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,25 (d) & 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,76; MS (ES+): 582,6 & 584,6 (M+1), 604,6, 606,6 (M+Na); MS (ES-): 580,5 (M-1).

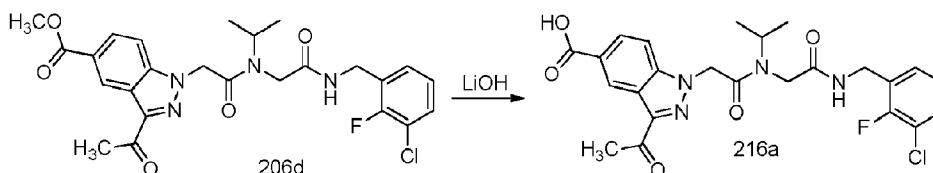
Scheme 215



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (215a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (150 mg, 0,284 mmoli) în toluen (15 mL) cu pirimidin-5-amină (54 mg, 0,57 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,13 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamidă (**215a**) (14 mg, 0,023 mmoli, 8% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36-9,09 (m, 2H), 8,044 și 8,935 (2s, 2H), 8,88 - 8,29 (m, 3H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 6,99 (m, 6H), 5,56 și 5,42 (2s, 2H), 4,64-4,25 (m, 3H), 4,18 și 3,84 (2s, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,75; MS (ES+) 596,6 (M+1); (ES-) 594,5 (M-1).

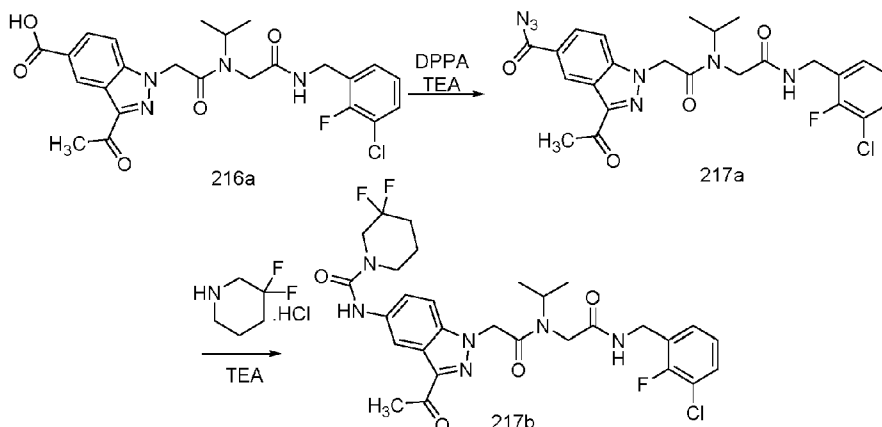
Scheme 216



Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (216a)

Reacționarea 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilicului metilic (**206d**) (2,24 g, 4,33 mmoli) în MeOH (25 mL) și apă (25 mL) cu hidroxid de litiu hidrat (1,091 g, 26,0 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**216a**) (2,1 g, 4,18 mmoli, 96% randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 13,07 (s, 1H), 9,21 (t, $J = 5,8$ Hz) și 8,62 (t, $J = 6,0$ Hz) (2t, 1H), 8,86 - 8,77 (m, 1H), 8,05 - 7,64 (m, 2H), 7,55 - 6,88 (m, 3H), 5,81 și 5,60 (2s, 2H), 4,64 - 4,20 (m, 3H), 4,26 și 3,84 (2s, 2H), 2,64 și 2,29 (2s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,29, -121,81; MS (ES+): 502,4 (M+1); (ES-): 500,4 (M-1).

Scheme 217



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (217b)

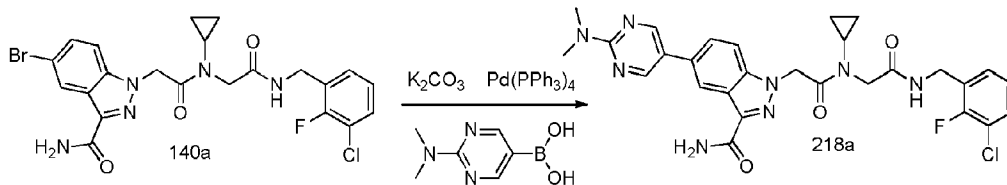
Etapa-1: Prepararea azidei de 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (217a)

Compusul de azidă de 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**217a**) s-a preparat din acid 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**216a**) (950 mg, 1,889 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 pentru a se obține produsul (1,4 g, 2,65 mmoli, 140 % randament), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (ES+): 528,5 (M+1).

Etapa-2: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (217b)

Compusul (**217b**) s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**217a**) (220 mg, 0,42 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (131 mg, 0,83 mmoli) utilizând TEA (0,23 mL, 1,67 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] (32 mg, 0,052 mmoli, 12,36 % randament) produs sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 8,93 - 8,31 (m, 2H), 8,24 (bs, 1H), 7,65 - 7,00 (m, 5H), 5,64 și 5,48 (2s, 2H), 4,66 - 4,23 (m, 3H), 4,17 și 3,78 (2s, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,19 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,60 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -101,15, -121,22, -121,78; MS (ES+): 621,7 (M+1); (ES-): 619,6 (M-1).

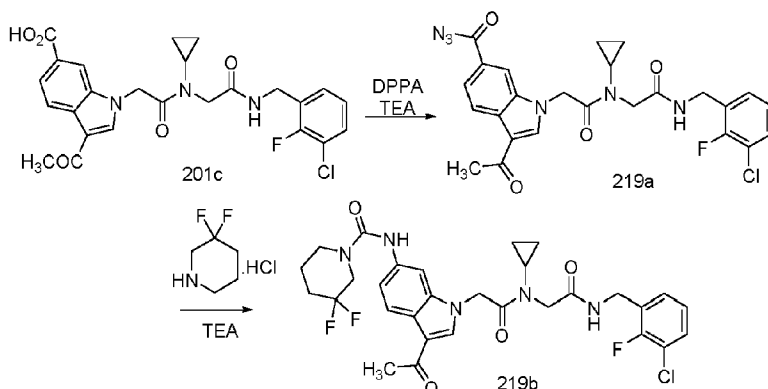
Scheme 218



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamidei (218a)

Reacționarea 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**140a**) (125 mg, 0,23 mmoli) cu acid 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilboronic (43 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamidă (**218a**) (42 mg, 0,073 mmoli, 31% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 2H), 8,50 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 3H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 1,05 - 0,96 (m, 2H), 0,97 - 0,86 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,57; MS (ES+): 579,6 (M+1), 601,6 (M+Na); MS (ES-): 577,5 (M-1), 613,6 (M+Cl).

Scheme 219



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (219b)

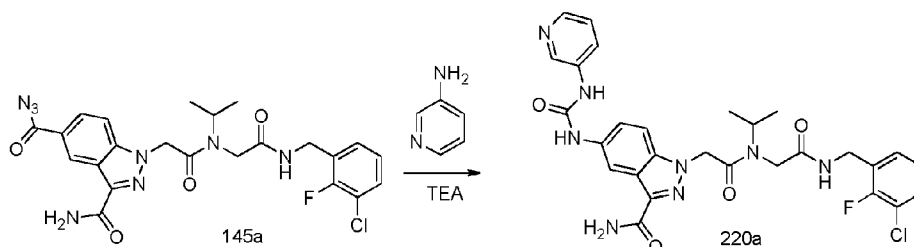
Etapa-1: Prepararea azidei de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carbonil (219a)

Compusul (**219a**) s-a preparat din acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilic (**201a**) (1,98 g, 3,96 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 pentru a se obține produsul (**219a**) (2,2 g, 4,19 mmoli, 106 % randament) care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES-): 523,5 (M-1).

Etapa-2: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (219b)

Compusul (**219b**) s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carbonil (**219a**) (200 mg, 0,38 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (120 mg, 0,76 mmoli) utilizând TEA (0,21 mL, 1,51 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] (17 mg, 0,028 mmoli, 7% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66 (s, 1H), 8,47 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,16 - 1,95 (m, 2H), 1,78 - 1,59 (m, 2H), 1,02 - 0,98 (m, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -101,11, -121,65; MS (ES+): 618,6 (M+1); MS (ES-): 616,6 (M-1).

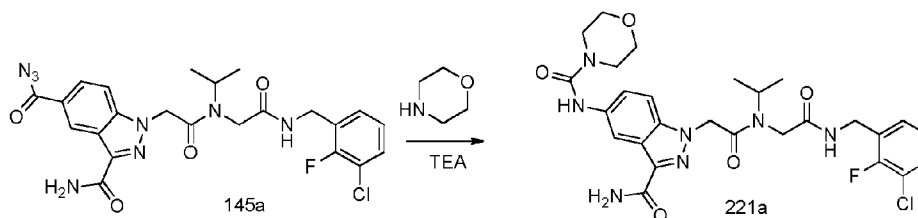
Scheme 220



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (220a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (150 mg, 0,28 mmoli) în toluen (15 mL) cu piridin-3-amină (53 mg, 0,57 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,13 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**220a**) (22 mg, 0,037 mmoli, 13,04 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (amestec de doi rotameri) δ 8,98 și 8,96 (2s, 1H), 8,90 - 8,77 și 8,41 - 8,30 (2m, 3H), 8,66 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,67-6,99 (m, 8H), 5,55 și 5,42 (2s, 2H), 4,64 - 4,23 (m, 3H), 4,18 și 3,83 (2s, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,21, -121,74; MS (ES⁺): 595,6 (M+1); (ES⁻): 593,5 (M-1)

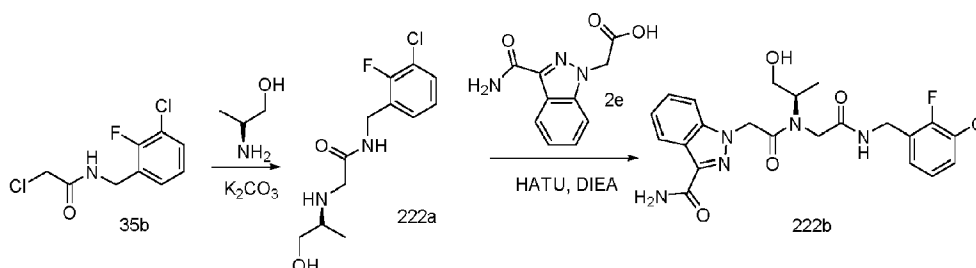
Scheme 221



Prepararea N-(3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)morfolină-4-carboxamidei (221a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (150 mg, 0,28 mmoli) în toluen (15 mL) cu morfolină (49,4 mg, 0,57 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,13 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] N-(3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)morfolină-4-carboxamidă (**221a**) (33 mg, 0,056 mmoli, 20% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 și 8,36 (2t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,65 - 7,00 (m, 7H), 5,53 și 5,40 (2s, 2H), 4,61 - 4,23 (m, 3H), 4,17 și 3,83 (2s, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 4H), 3,47 - 3,39 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz) și 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,22, -121,78; MS (ES⁺): 588,6 (M+1); MS (ES⁻): 586,5 (M-1).

Scheme 222



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (222b)

Etapa-1: Prepararea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)acetamidei (222a)

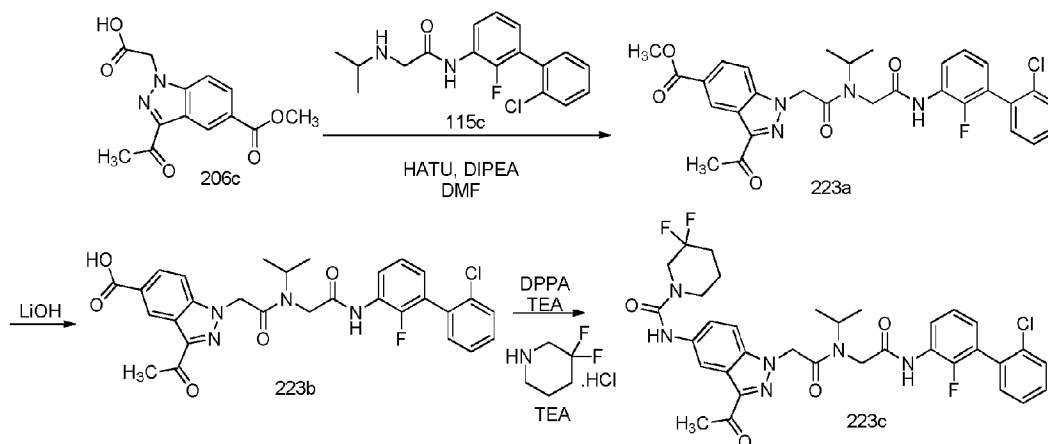
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu (R)-2-aminopropan-1-ol (318 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)acetamidă (**222a**) (582 mg, 2,12 mmoli, 100%) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 275,3 (M+1); MS (ES⁻): 273,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (222b)

Reacționarea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)acetamidei (**222a**) (200 mg, 0,73 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (251 mg, 0,91 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu CMA80 în CHCl₃ 0 la 60%]

(R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**222b**) (39 mg, 0,082 mmoli, 9% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (t, *J* = 5,7 Hz) & 8,61 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H, D₂O inlocuibil), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 - 6,94 (m, 7H), 5,63 (d, *J* = 3,6 Hz) & 5,42 (d, *J* = 2,9 Hz) (2d, 2H), 5,51 (t, *J* = 6,0 Hz) & 4,81 (t, *J* = 5,7 Hz) (2t, 1H, D₂O inlocuibil), 4,59 - 3,74 (m, 5H), 3,55 - 3,24 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz) & 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 121,26, -121,65; MS (ES⁺): 498,5 (M+Na); MS (ES⁻): 474,4 (M-1), 510,4 (M+Cl).

Scheme 223



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-yl)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (223c)

Etapa-1: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-yl)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului de metil (223a)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**206c**) aduct de TFA (237 g, 0,86 mmoli) cu N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-yl)-2-(izopropilamino)acetamidei (**115c**) (250 mg, 0,78 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (24g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 20%] 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-yl)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat de metil (**223a**) (280 mg, 0,48 mmoli, 62% randament) sub forma unui solid alb închis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (amestec de doi rotameri) δ 10,27 și 9,74 (2s, 1H), 8,85 și 8,83 (dd, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,18-6,97 (m, 9H), 5,83 și 5,64 (2s, 2H), 4,69 - 4,57 și 4,38 - 4,26 (2m, 1H), 4,47 și 4,09 (2s, 2H), 3,918 și 3,91 (s, 3H), 2,657 și 2,65 (2s, 3H), 1,29 și 1,07 (2d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ES⁺): 579,6 (M+1), 601,6 (M+Na); MS (ES⁻): 577,5 (M-1), 613,5 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-yl)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (223b)

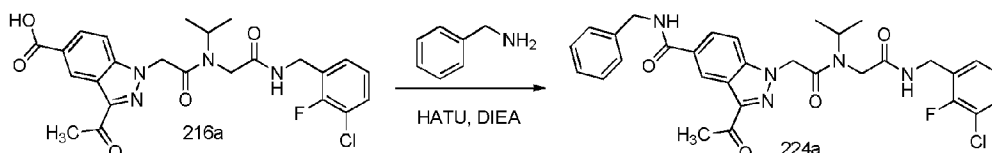
Reacționarea 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-yl)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului de metil (**223a**) (280 mg, 0,48 mmoli) în THF (25 mL) cu o soluție de hidroxid de litiu hidrat (23 mg, 0,97 mmoli) în apă (1 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema-29 a obținut după finalizare acid 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-yl)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**223b**) (250 mg, 0,44 mmoli, 92% randament) sub forma unui solid

alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 13,01 (s, 1H), 10,27 și 9,74 (2s, 1H), 8,83 și 8,82 (2s, 1H), 8,19-6,97 (m, 9H), 5,81 și 5,63 (2s, 2H), 4,70 - 4,57 și 4,38 - 4,27 (2m, 1H), 4,47 și 4,09 (s, 2H), 2,65 și 2,64 (2s, 3H), 1,29 și 1,07 (2d, $J = 6,7$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ - 126,85, -126,96; MS (ES-): 563,6 & 565,4 (M-1).

5 **Etapa-3: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (223c)**

La o soluție de acid 3-acetil-1-(2-((2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**223b**) (150 mg, 0,27 mmoli) în toluen (4 mL) s-a adăugat trietilamină (0,19 mL, 1,33 mmoli), fosforazidat difenilic (110 mg, 0,4 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 2h. Dioxanul (2 ml) s-a adăugat la amestecul de reacție și s-a încălzit la 90 °C timp de 2h. Amestecul de reacție s-a răcit până la RT, s-a adăugat hidrociorură de 3,3-difluoropiperidină (84 mg, 0,53 mmoli) și s-a continuat agitarea la 90 °C timp de 20h. Amestecul de reacție s-a răcit până la RT, s-a partiționat între 0,5 M HCl apos (40 ml) și EtOAc (50 ml). Stratul apos s-a separat și s-a extras cu EtOAc (40 ml). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (40 ml), saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH:EtOAc (9:1) în hexani 0 la 70%] pentru a se obține N-(3-acetil-1-(2-((2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (**223c**) (32 mg, 0,047 mmoli, 18% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 10,26 și 9,75 (2s, 1H), 8,84 și 8,82 (2s, 1H), 8,24 și 8,23 (2s, 1H), 8,11 și 7,95 (2t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 - 7,01 (m, 8H), 5,69 și 5,53 (2s, 2H), 4,72 - 4,56 și 4,38 - 4,27 (2m, 1H), 4,46 și 4,09 (2s, 2H), 3,82 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,595 și 2,588 (2s, 3H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,27 și 1,07 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ - 101,15, -126,86 și -126,99; MS (ES+): 683,7 (M+1), 705,7 (M+Na), MS (ES-): 717,6 (M+Cl).

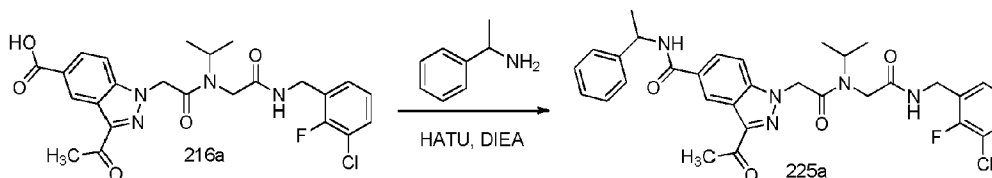
Scheme 224



Prepararea 3-acetil-N-benzil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxamidei (224a)

30 Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**216a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu fenilmetanamină (0,017 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (8 g), eluare cu DCM/MeOH (1:0 la 19:1)] 3-acetil-N-benzil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxamidă (**224a**) (35 mg, 60%) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,85 (t, $J = 5,6$ Hz) și 8,36 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,79 - 8,75 (m, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,9$, 1,6 Hz,) și 7,95 (dd, $J = 8,9$, 1,6 Hz) (2dd, 1H), 7,72 (d) și 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz) (2d, 1H), 7,58 - 6,86 (m, 8H), 5,74 și 5,57 (2s, 2H), 4,64 - 4,22 (m, 5H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 2,69 și 2,64 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,5$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,21, -121,74; MS (ES+): 614,7 (M+Na); MS (ES-): 590,6 (M-1), 626,5 (M+Cl).

Scheme 225

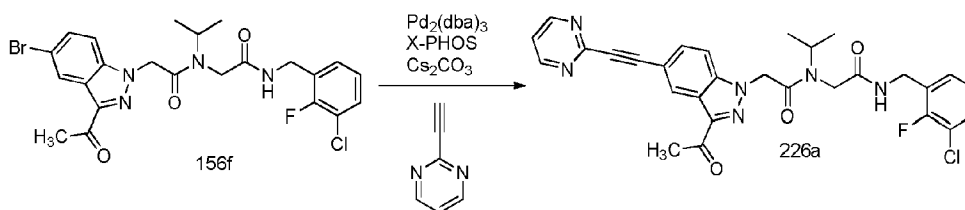


Prepararea 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-fenilet)-1H-indazol-5-carboxamidei (225a)

45 Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**216a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu 1-feniletanamină (0,02 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (8 g), eluare cu EtOAc/MeOH (1:0 la 19:1)] 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-

- oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)-1H-indazol-5-carboxamidă (**225a**) (37 mg, 61%) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08 - 9,00 (m, 1H), 8,85 (t, $J = 5,8$ Hz) și 8,36 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,77 - 8,72 (m, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz) și 7,92 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz) (2dd, 1H), 7,70 (d) și 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz) (2d, 1H), 7,55 - 6,90 (m, 8H), 5,73 și 5,56 (2s, 2H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 4,64 - 4,50 și 4,29 - 4,21 (2m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 4,19 și 3,85 (2s, 2H), 2,69 și 2,64 (2s, 3H), 1,55 - 1,46 (m, 3H), 1,25 (d, $J = 6,6$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN(282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,22, -121,73; MS (ES-): 604,2 (M-1).

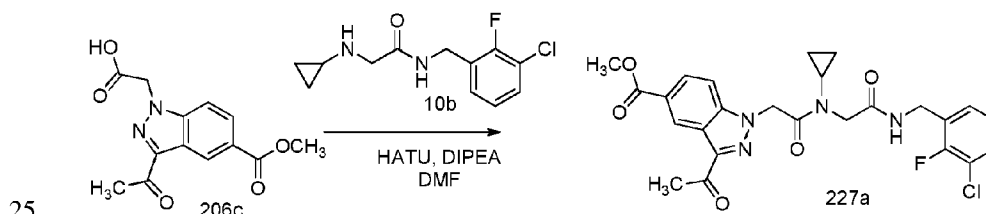
Scheme 226



10 Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**226a**)

- Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**156f**) (300 mg, 0,56 mmoli) utilizand Cs_2CO_3 (365 mg, 1,12 mmoli), dicrohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS, 53 mg, 0,112 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51 mg, 0,056 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 92 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în DCM de la 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**226a**) (16 mg, 0,029 mmoli, 5 % randament) sub forma unui solid galben închis ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 - 8,80 (m) și 8,36 (t, $J = 5,8$ Hz) (3H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 7,82 - 6,98 (m, 6H), 5,76 & 5,59 (2s, 2H), 4,64 - 4,52 & 4,29 - 4,21 (2m, 1H), 4,48 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,32 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,19 & 3,85 (2s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz) & 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,20, -121,71; MS (ES+): 561,5 (M+1), 583,5 (M+Na); MS (ES-): 559,4 (M-1), 595,4 (M+Cl).

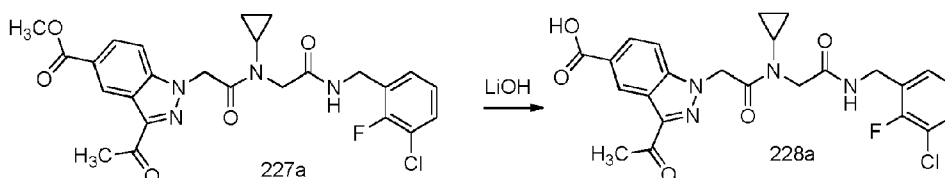
Scheme 227



25 Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**227a**)

- Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**206c**) aduct de TFA (2,09 g, 5,36 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (1,65 g, 6,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat de metil (**227a**) (2,3 g, 4,47 mmoli, 83% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 - 8,81 (m, 1H), 8,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,96 - 0,82 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,57; MS (ES+): 515,5 (M+1); MS (ES-): 513,4 (M-1).

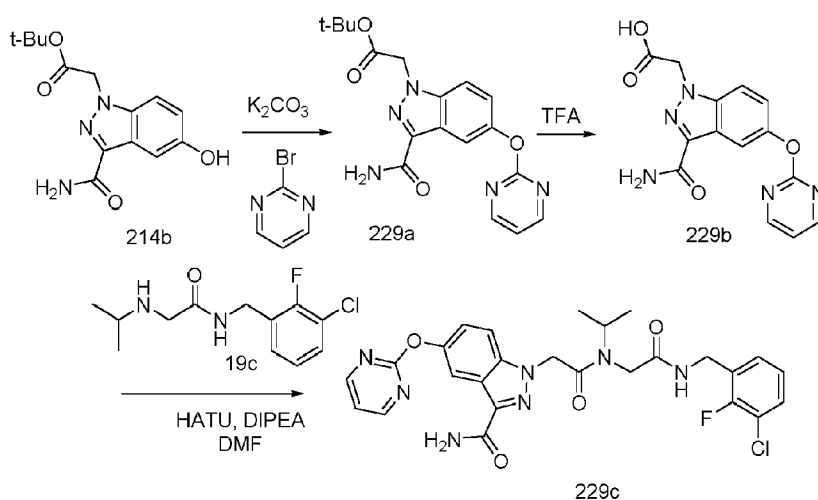
Scheme 228



Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (228a)

Reacționarea 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**227a**) (2,3 g, 4,47 mmoli) in MeOH (25 mL) și apă (25 mL) cu o soluție de hidroxid de litiu hidrat (1,31 g, 31,3 mmoli) în apă (10 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**228a**) (2,2 g, 4,39 mmoli, 98% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,88 - 8,80 (m, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,57; MS (ES⁺): 501,5 (M+1); (ES⁻): 499,4 (M-1).

Scheme 229



Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (229c)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (229a)

La o soluție de 2-(3-carbamoi-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**214b**) (115 mg, 0,4 mmoli) în acetonitril (5 mL) s-a adăugat 2-bromopirimidină (78 mg, 0,49 mmoli), carbonat de potasiu (164 mg, 1,18 mmoli) și s-a încălzit la reflux timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a concentrat in vid și restul s-a suspendat în saramură (50 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat pentru uscare. Restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexani de la 0 la 100%] pentru a se obține 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**229a**) (130 mg, 0,35 mmoli, 89 %randament) sub forma unui solid portocaliu; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ES⁺): 370,4 (M+1), 739,7 (2M+1), 392,4 (M+Na); MS (ES⁻): 368,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetic (229b)

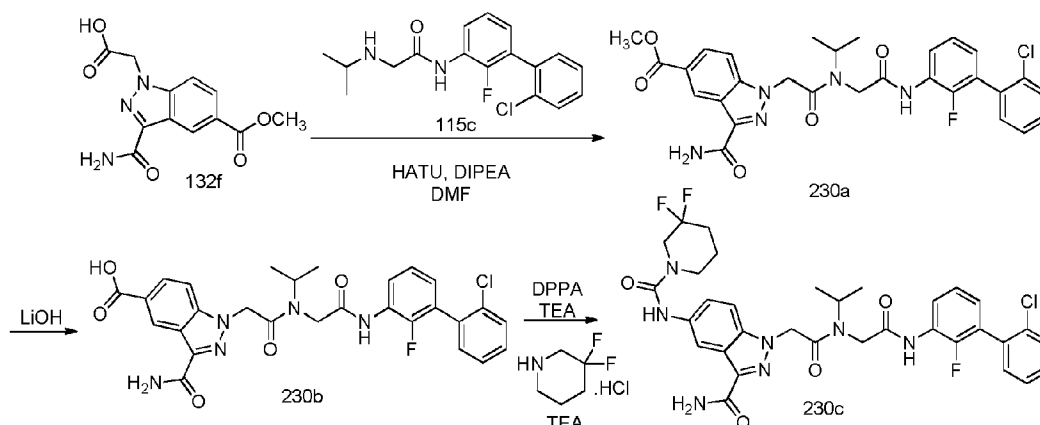
Reacționarea 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (**229a**) (118 mg, 0,32 mmoli) cu TFA (0,74 mL, 9,58 mmoli) în DCM (5 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturare cu hexani, acid 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetic (**229b**) (0,129 g, 0,302 mmoli, 95 % randament) sub forma unui solid galben în formă de aduct de TFA; MS (ES⁺): 314,3 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (229c)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoi-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetic (**229b**) aduct de TFA (119mg, 0,38 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (118 mg, 0,46 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu MeOH în DCM, 0 la 50%] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-

(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamidă (**229c**) (85 mg, 0,15 mmoli, 40% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz) & 8,38 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,75 și 7,73 (2s, 1H), 7,68 (dd, $J = 9,1, 0,7$ Hz) și 7,62 (dd, $J = 9,1, 0,7$ Hz) (2dd, 1H), 7,55 - 7,01 (m, 6H), 5,63 & 5,49 (2s, 2H), 4,65 - 4,50 & 4,39 - 4,24 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz) & 4,32 (d, $J = 5,8$ Hz) (2d, 2H), 4,19 & 3,85 (2s, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz) & 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,21, -121,77; MS (ES+): 554,5 (M+1), 576,5 (M+Na); MS (ES-): 588,4 (M+Cl).

Scheme 230



10 Prepararea 1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (230c)

Etapa-1: Prepararea 3-carbamoil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (230a)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**132f**) aduct de TFA (300 g, 0,94 mmoli) cu N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (**115c**) (300 mg, 0,94 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (24g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 20%] 3-carbamoil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**230a**) (310 mg, 0,53 mmoli, 57% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (amestec de doi rotameri) δ 10,27 și 9,76 (2s, 1H), 8,91-8,86 (m, 1H), 8,16-6,96 (m, 11H), 5,71 și 5,56 (2s, 2H), 4,68 - 4,55 și 4,38 - 4,26 (2m, 1H), 4,47 și 4,08 (2s, 2H), 3,909 și 3,90 (2s, 3H), 1,27 și 1,06 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -126,77, -126,94; MS (ES+): 580,5 (M+1), 602,5 (M+Na), MS (ES-): 578,5 (M-1), 614,6 (M+Cl).

25 Etapa-2: Prepararea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilic (230b)

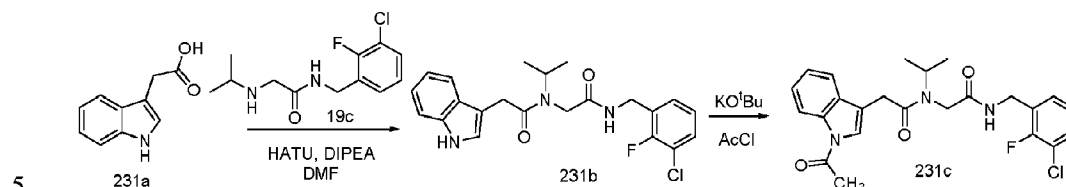
Reacționarea 3-carbamoil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilatului de metil (**230a**) (300 mg, 0,52 mmoli) în THF (5 mL) cu o soluție de hidroxid de litiu hidrat (25 mg, 1,03 mmoli) în apă (1 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema-29 a obținut după finalizare acid 3-carbamoil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilic (**230b**) (270 mg, 0,48 mmoli, 92% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (amestec de doi rotameri) δ 12,94 (s, 1H), 10,26 și 9,76 (2s, 1H), 8,86 și 8,85 (2dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,16-6,96 (m, 11H), 5,69 și 5,55 (2s, 2H), 4,68 - 4,56 și 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,47 și 4,08 (2s, 2H), 1,27 și 1,06 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ES-): 564,4 & 566,4 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (230c)

Compusul **230c** s-a preparat din acid 3-carbamoil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilic (**230b**) (150 mg, 0,27 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-223. Acesta s-a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu MeOH:EtOAc (9:1) în hexani 0 la 70%] (120 mg, 0,18 mmoli, 66% randament) de compus **230c** sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (amestec de doi rotameri) δ 10,25 și 9,77 (2s, 1H), 8,78 și 8,77 (2s, 1H), 8,188 și 8,183 (2s, 1H), 8,19 - 8,05 și 7,99 - 7,90

(2m, 1H), 7,69-6,99 (m, 10H), 5,58 și 5,45 (2s, 2H), 4,70 - 4,56 și 4,38 - 4,27 (2m, 1H), 4,46 și 4,08 (2s, 2H), 3,81 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,18 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H), 1,25 și 1,06 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (amestec de doi rotameri) δ -101,16, -126,79 și -126,98; MS (ES+): 684,6 (M+1).

Scheme 231



Prepararea 2-(1-acetil-1H-indol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (231c)

Etapă-1: Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indol-3-il)-N-izopropilacetamidei (231b)

10 Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (795 mg, 3,07 mmoli) cu acid 2-(1H-indol-3-il)acetic (**231a**) (359 mg, 2,05 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturarea produsului brut cu EtOAc N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indol-3-il)-N-izopropilacetamidă (**231b**) (583 mg, 1,40 mmoli, 68% randament) sub forma unui solid alb ca un

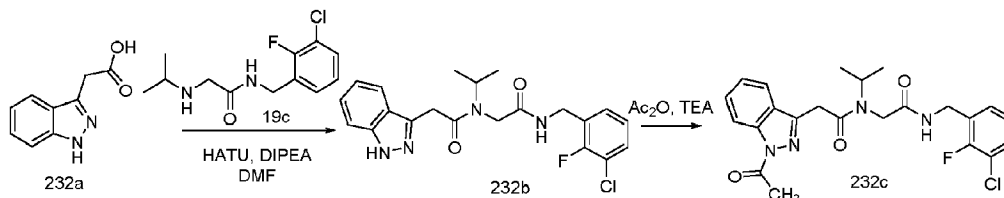
15 amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 8,63 (t, $J = 5,7$ Hz) & 8,32 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 7,58 - 6,90 (m, 8H), 4,73 - 4,57 & 4,29 - 4,16 (2m, 1H), 4,41 (d, $J = 5,7$ Hz) & 4,34 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 3,94 & 3,60 (2s, 2H), 3,81 & 3,80 (2s, 2H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz) & 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,31, -121,81; MS (ES+): 416,5 (M+1), 438,5 (M+Na); MS (ES-): 414,4 (M-1), 450,4 (M+Cl).

20 **Etapă-2: Prepararea 2-(1-acetil-1H-indol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (231c)**

La o soluție de N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indol-3-il)-N-izopropilacetamidă (**231b**) (0,15 g, 0,360 mmoli) în THF (5 mL) la 0 °C în atmosferă de argon s-a adăugat terț-butoxid de potasiu (40 mg, 0,361 mmoli) și s-a agitat timp de 10 minute. La suspensia rezultată s-a adăugat clorură de acetil (0,023 mL, 0,325 mmoli) și s-a agitat la 0 °C timp de 30 de

25 minute. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (30 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 30 mL). Straturile combinate organice s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexani 0 la 100%] pentru a se obține 2-(1-acetil-1H-indol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**231c**) (42 mg, 0,092 mmoli, 25% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (amestec de doi rotameri) δ 8,70 și 8,40 (2t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,90 și 7,63 (2s, 1H), 7,61 - 7,09 (m, 6H), 4,71 - 4,59 și 4,29-4,18 (2m, 1H), 4,42 și 4,35 (2d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,09 și 3,69 (2s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,60 și 2,59 (2s, 3H), 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ -121,29, -121,75; MS (ES+) 480,4 & 482,5 (M+Na); MS (ES-): 456,4 & 458,4 (M-1).

Scheme 232



Prepararea 2-(1-acetil-1H-indazol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (232c)

40 **Etapă-1: Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-izopropilacetamidei (232b)**

Reacționarea acidului N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidei (**19c**) (257 mg, 0,99 mmoli) cu 2-(1H-indazol-3-il)acetic (**232a**) (175 mg, 0,99 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 100%] N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-izopropilacetamidă (**232b**) (310 mg, 0,74 mmoli, 75% randament); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ

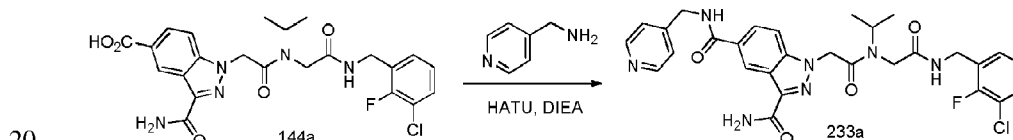
45

12,85 și 12,76 (2s, 1H), 8,70 și 8,48 (2t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,70 și 7,65 (2d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54-6,99 (m, 6H), 4,68 - 4,57 și 4,33 - 4,23 (2m, 1H), 4,42 și 4,37 (2d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,11 și 4,09 (2s, 2H), 3,90 și 3,81 (2s, 2H), 1,03 și 0,95 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ES+): 417,4 (M+1), 439,4 (M+Na); MS (ES-): 415,3 (M-1).

5 **Etapă-2: Prepararea 2-(1-acetil-1H-indazol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (232c)**

La o soluție de N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-izopropilacetamidă (**232b**) (150 mg, 0,36 mmoli) în DCM (5 mL) s-a adăugat la temperatura camerei trietilamină (0,15 mL, 1,08 mmoli), DMAP (8,79 mg, 0,072 mmoli), anhidridă acetică (0,068 mL, 0,72 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 48h. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru uscare și s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 100%] pentru a se obține 2-(1-acetil-1H-indazol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**232c**) (82 mg, 0,18 mmoli, 50% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 8,75 și 8,34 (2t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,30 și 8,27 (2dt, $J = 2,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,02 (m, 4H), 4,69 - 4,57 și 4,40 - 4,36 (2m, 1H), 4,43 și 4,33 (2d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,24 și 4,15 (2s, 2H), 4,05 și 3,83 (2s, 2H), 2,68 și 2,67 (2s, 3H), 1,17 și 1,00 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ -121,28, -121,81; MS (ES+) 459,5 (M+1), 481,4 (M+23), MS (ES-) 493,4 (M+Cl).

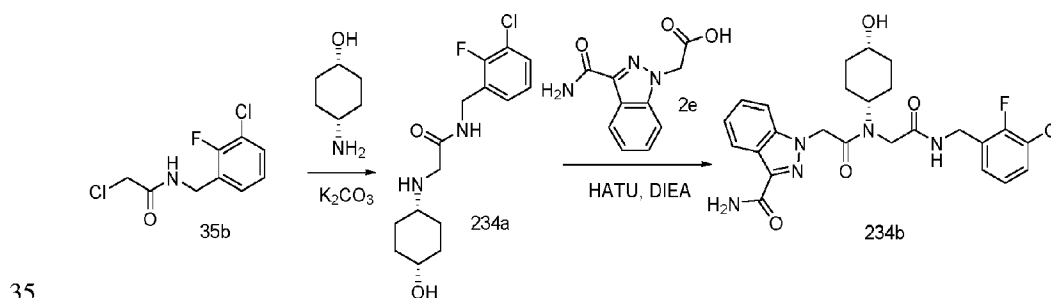
Scheme 233



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidei (233a)

Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**144a**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu piridin-4-ilmetanamină (0,015 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (**233a**) (26 mg, 44%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 9,32 - 9,26 (m, 1H), 8,83 (t, $J = 5,9$ Hz) și 8,36 (t, $J = 5,9$ Hz) (2t, 1H), 8,80 - 8,77 (m, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 2H), 7,94 (ddd, $J = 10,8, 8,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,83 și 7,80 (2s, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 1H), 7,56 - 6,95 (m, 6H), 5,64 și 5,50 (2s, 2H), 4,62 - 4,22 (m, 5H), 4,19 și 3,84 (2s, 2H), 1,23 (d, $J = 6,4$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,22, -121,72; MS (ES+): 594,6 & 596,6 (M+1); MS (ES-): 628,6 & 630,5 (M+Cl).

Scheme 234



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (234b)

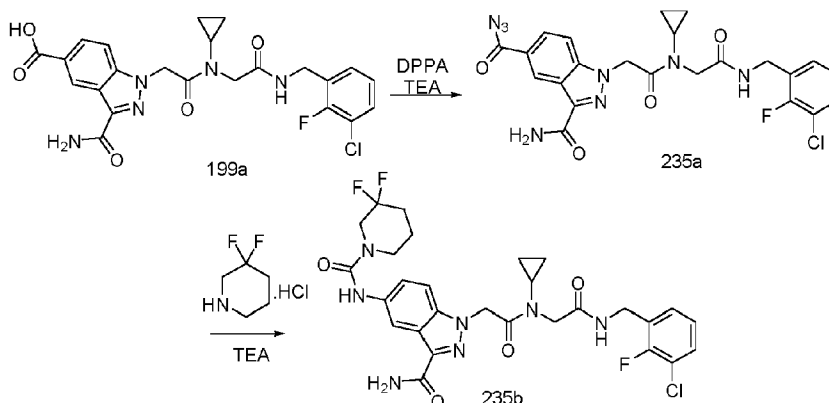
Etapă-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamidei (234a)

40 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu (1s,4s)-4-aminociclohexanol (244 mg, 2,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (4 g), s-a eluat cu MeOH în DCM (1:0 la 9:1)] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamidă (**234a**) sub forma unui ulei incolor care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 315,4 (M+1); MS (ES-): 313,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (234b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamidei (**234a**) (360 mg, 1,14 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (301 mg, 1,37 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**234b**) (163 mg, 0,32 mmoli, 28% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de doi rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (t, $J = 5,7$ Hz) & 8,36 (t, $J = 6,0$ Hz) (2t, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 1H), 7,79 - 6,98 (m, 8H), 5,61 & 5,45 (2s, 2H), 4,52 - 3,73 (m, 7H), 1,88 - 1,13 (m, 8H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,25, -121,69; MS (ES $^+$): 516,5 (M+1), 538,4 (M+Na); MS (ES $^-$): 514,4 (M-1), 550,5 (M+Cl).

Scheme 235



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (235b)

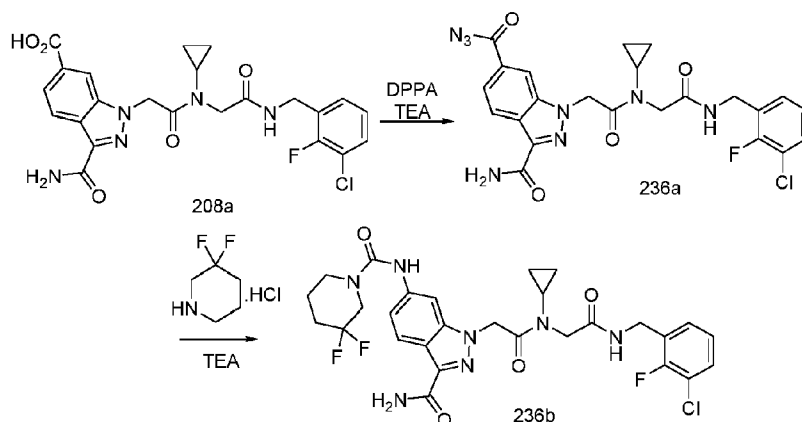
Etapa-1: Prepararea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (235a)

Compusul **235a** s-a preparat din acid 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**199a**) (4 g, 7,97 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 pentru a se obține produsul sub forma unui solid alb (6,6 g, 12,53 mmoli, 157 % randament), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES $^-$): 525,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (235b)

Compusul **235b** s-a preparat din azidă de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (500 mg, 0,47 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (150 mg, 0,95 mmoli) utilizând TEA (0,27 mL, 1,9 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**235b**) (86 mg, 0,14 mmoli, 29% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,60 - 3,46 (m, 2H), 3,13 - 2,94 (m, 1H), 2,18 - 1,96 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 2H), 1,04 - 0,84 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -101,17, -121,60; MS (ES $^+$): 620,6 (M+1); MS (ES $^-$): 618,5 (M-1).

Scheme 236



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (236b)

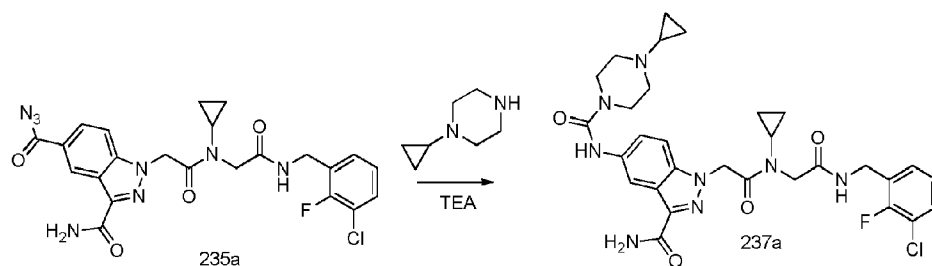
Etapa-1: Prepararea azidei de 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carbonil (236a)

Compusul **236a** s-a preparat din acid 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilic (**208a**) (800 mg, 1,6 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 pentru a se obține produsul; MS (ES+) 549,5 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (236b)

Compusul **236b** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carbonil (**236a**) (200 mg, 0,38 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (120 mg, 0,76 mmoli) utilizând TEA (0,21 mL, 1,51 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] (26 mg, 0,042 mmoli, 11,05 % randament) produs sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 2H), 3,15 - 2,97 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 101,18, - 121,66; MS (ES-) 620,6 (M+1); MS (ES-): 654,5, 656,5 (M+Cl).

Scheme 237

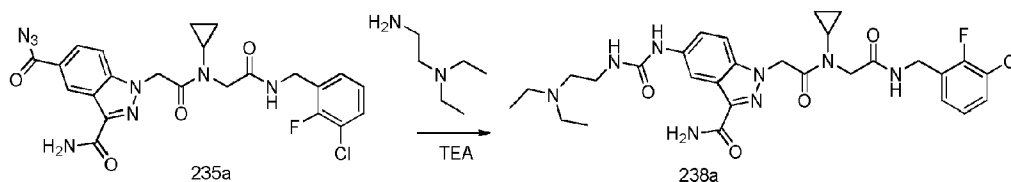


Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-ciclopropilpiperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (237a)

Compusul **237a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (200 mg, 0,19 mmoli) și 1-ciclopropilpiperazină (48 mg, 0,38 mmoli) utilizând TEA (0,11 mL, 0,76 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-ciclopropilpiperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**237a**) (30 mg, 0,048 mmoli, 25% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,42 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,58 -

2,52 (m, 4H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H), 0,38 - 0,33 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,60; MS (ES+) 625,7 (M+1), 647,7 (M+Na); (ES-) 623,6 (M-1).

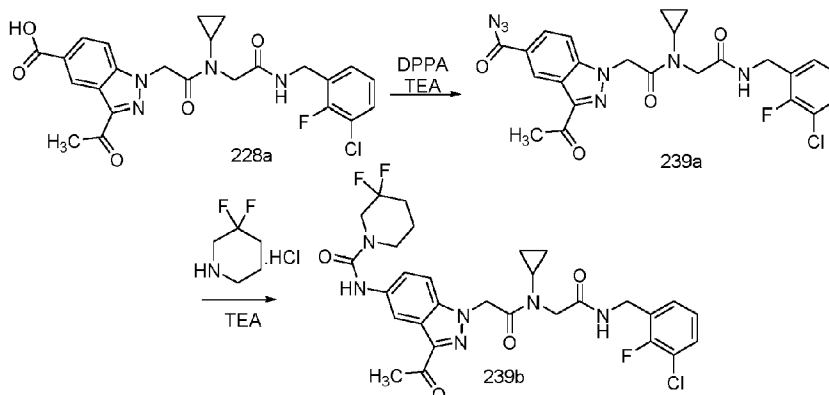
Scheme 238



5 Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(diethylamino)etil)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (238a)

Compusul **238a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (150 mg, 0,14 mmoli) și N,N' -dietiletan-1,2-diamină (33 mg, 0,29 mmoli) utilizând TEA (0,08 mL, 0,57 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] și HPLC prep. [s-a eluat cu CH_3CN în apă (conține 0,1% TFA) de la 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(diethylamino)etil)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (**238a**) (16 mg, 0,026 mmoli, 18% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 6,00 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,16 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 6H), 1,07 - 0,83 (m, 10H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,45 (TFA varf), -121,60; MS (ES+) 615,7 (M+1); MS (ES-): 614,6 (M-1).

Scheme 239



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (239b)

25 Etapa-1: Prepararea azidei de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (239a)

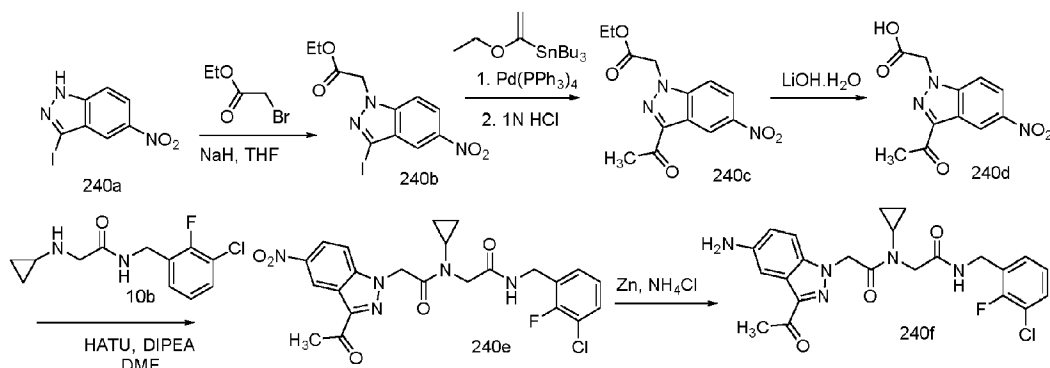
Compusul **235a** s-a preparat din acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**228a**) (630 mg, 1,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 pentru a se obține product sub forma unui solid alb (750 mg, 1,426 mmoli, 113 % randament), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 526,5 (M+1).

Etapa-2: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (239b)

Compusul **239b** s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**239a**) (350 mg, 0,67 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (210 mg, 1,33 mmoli) utilizând TEA (0,37 mL, 2,66 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (**239b**) (190 mg, 0,31 mmoli, 46% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 7,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,82 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,19 - 3,01 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,17 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,07 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -101,17, -121,61; MS (ES+) 619,7 (M+1); (ES-): 617,6 (M-1).

Scheme 240



Prepararea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (240f)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-iodo-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetatului de etil (240b)

Reacționarea 3-iodo-5-nitro-1H-indazolului (240a) (3 g, 10,38 mmoli) cu 2-bromoacetat de etil (1,38 mL, 12,46 mmoli) utilizând hidruură de sodiu (0,46 g, 11,42 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 57 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (40 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 30%] 2-(3-iodo-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetat de etil (240b) (2,52 g, 6,72 mmoli, 64,7 % randament) sub forma unui solid portocaliu; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 - 8,30 (m, 2H), 7,95 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 376,3 (M+1), 398,3 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetatului de etil (240c)

Reacționarea 2-(3-iodo-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetatului de etil (240b) (1,5 g, 4,00 mmoli) în Toluene (40 mL) utilizând tributil(1-etoxivinil)stanan (1,62 mL, 4,80 mmoli) și Pd(PPh₃)₄ în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 și etapa-2 din Schema 206 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc în DCM 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetat etilic (240c) (0,83 g, 2,85 mmoli, 71% randament) sub forma unui solid portocaliu închis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 292,3 (M+1), MS (ES-): 326,3 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (240d)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetatului de etil (240c) (0,8 g, 2,75 mmoli) în THF (20 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,13 g, 5,49 mmoli) în apă (5 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acidul 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (240d) (0,71 g, 2,7 mmoli, 98 % randament) sub forma unui solid alb închis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,52 (s, 1H), 9,00 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 9,4, 0,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); MS (ES+): 264,3 (M+1); MS (ES-): 262,2 (M-1).

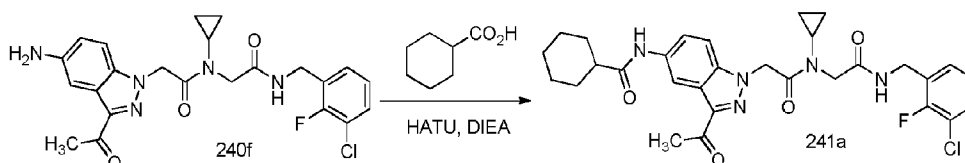
Etapa-4: Prepararea 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (240e)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (240d) (0,65 g, 2,47 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (10b) (0,7 g, 2,72 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (240e) (820 mg, 1,63 mmoli, 66% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,09 (td, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,56; MS (ES+): 524,4 (M+Na), MS (ES-): 536,3 (M+Cl).

Etapa-5: Prepararea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (240f)

La o soluție de 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**240e**) (800 mg, 1,59 mmoli) în THF (20 mL) și MeOH (5 mL) s-a adăugat NH₄Cl (1,71 g, 31,9 mmoli), Zinc (1,04 g, 15,94 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 3 h. Amestecul de reacție s-a filtrat peste o plasă de Celite, s-a spălat cu 20% MeOH în EtOAc (2 x 8 mL). Filtratul s-a concentrat in vid pentru uscare și restul rezultat s-a suspendat în saramură (60 mL) și EtOAc (80 mL). Stratul organic s-a separat, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se obține 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**240f**) (650 mg, 1,378 mmoli, 86% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,07 (m, 3H), 6,81 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,62; MS (ES⁺): 472,4 (M+1), 494,4 (M+Na), MS (ES⁻): 506,4 (M+Cl).

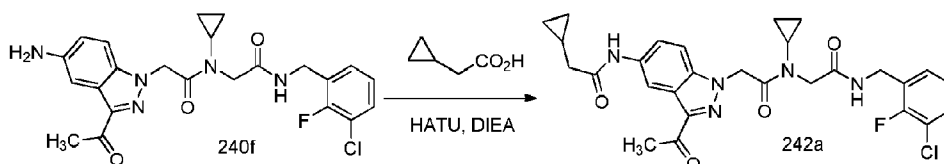
Scheme 241



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)ciclohexancarboxamidei (241a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**240f**) (100 mg, 0,21 mmoli) cu acid ciclohexancarboxilic (33 mg, 0,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 100%] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)ciclohexancarboxamidă (**241a**) (85 mg, 0,15 mmoli, 69 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,91 - 1,58 (m, 6H), 1,52 - 1,14 (m, 4H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,95 - 0,84 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 121,60; MS (ES⁺): 604,6 (M+Na); MS (ES⁻): 580,5 (M-1), 616,5 (M+Cl).

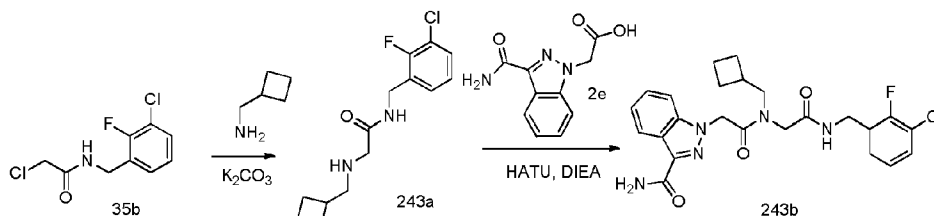
Scheme 242



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (242a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**240f**) (100 mg, 0,21 mmoli) cu acid 2-ciclopropilacetic (25 mg, 0,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**242a**) (80 g, 0,14 mmoli, 68% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,56 - 8,43 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,14 - 0,97 (m, 3H), 0,96 - 0,85 (m, 2H), 0,55 - 0,44 (m, 2H), 0,26 - 0,16 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,60; MS (ES⁺): 576,6 (M+Na); MS (ES⁻): 588,5 (M+Cl).

Scheme 243



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (243b)

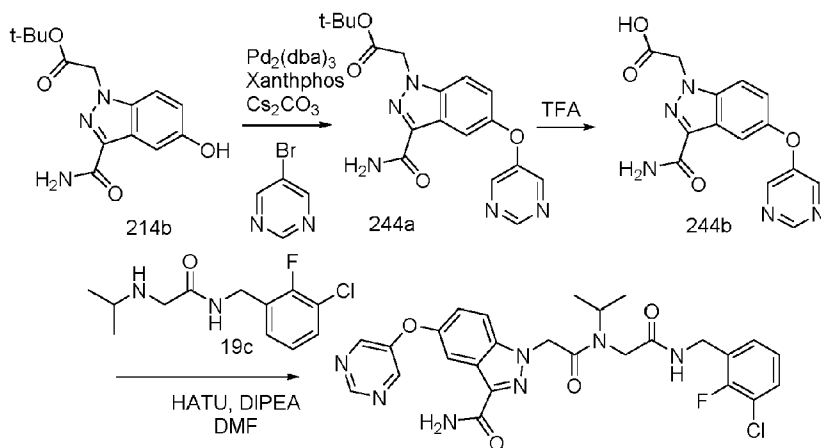
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((ciclobutilmetil)amino)acetamidei (243a)

- 5 Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (243 mg, 1,03 mmoli) cu hidroclorură de ciclobutilmetanamină (250 mg, 2,056 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan 0 la 60%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((ciclobutilmetil)amino)acetamidă (**243a**) (203 mg, 0,71 mmoli, 69% randament)
- 10 sub forma unui ulei limpede care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺) 285,4 (M+1); (ES⁻) 283,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (243b)

- 15 Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((ciclobutilmetil)amino)acetamidei (**243a**) (109 mg, 0,38 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (92 mg, 0,42 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**243b**) (48 mg, 0,1 mmoli, 26% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec
- 20 de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,46 (t, *J* = 5,8 Hz) (2t, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 1H), 7,58 - 7,05 (m, 7H), 5,57 și 5,46 (2s, 2H), 4,45 (d, *J* = 5,5 Hz) și 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz) (2d, 2H), 4,22 și 3,92 (2s, 2H), 3,53 și 3,29 (2d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,60 și 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,07 - 1,50 (m, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,18, -121,60; MS (ES⁺) 486,5 (M+1); (ES⁻) 484,5 (M-1).

Scheme 244



- 25 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (244c)**

Etapa-1: Prepararea 2-(3-carbamoyl-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-yl)acetatului de terț-butil (229a)

- 30 Reacționarea 2-(3-carbamoyl-5-hidroxi-1H-indazol-1-yl)acetatului de terț-butil (**214b**) (164 mg, 0,56 mmoli) cu 5-bromopirimidină (107 mg, 0,68 mmoli) utilizând carbonat de cesiu (367 mg, 1,13 mmoli), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,03 mmoli) și (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (Xantphos, 33 mg, 0,06 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în
- 35 etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu metanol în DCM 0 la 100%] 2-(3-carbamoyl-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-yl)acetat de terț-butil (**229a**) (39 mg, 0,11 mmoli, 19 %randament) sub forma unui solid alb stins; MS (ES⁺): 370,4 (M+1); MS (ES⁻): 368,3 (M-1).

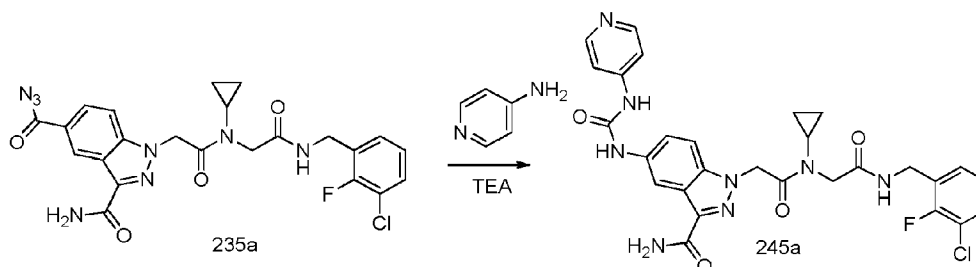
Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetic (244b)

Reacționarea 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (244a) (39 mg, 0,11 mmoli) cu TFA (0,24 mL, 3,17 mmoli) în DCM (10 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetic (244b) (33 mg, 0,11 mmoli, 100 % randament) sub forma unui solid galben în formă de aduct de TFA; MS (ES⁺): 314,3 (M+1); MS (ES⁻): 312,3 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (244c)

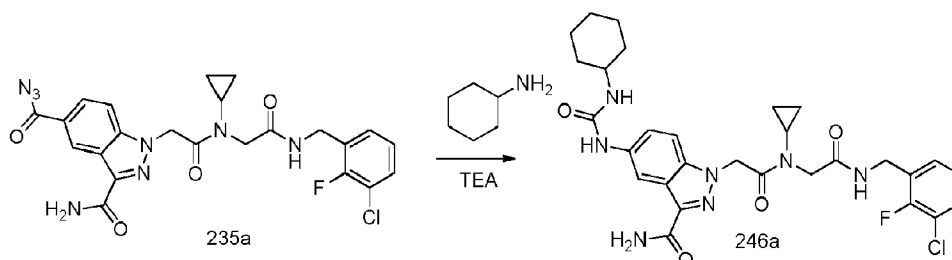
Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetic (244b) aduct de TFA (33 mg, 0,11 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (19c) (33 mg, 0,13 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM, 0 la 100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamidă (244c) (8 mg, 0,014 mmoli, 14% randament) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de doi rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 & 10,78 (2s, 1H), 9,57 & 9,56 (2s, 1H), 9,29 & 9,28 (2s, 2H), 8,91 & 8,90 (2s, 1H), 8,85 (t, *J* = 5,8 Hz) & 8,40 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 7,60 - 6,94 (m, 6H), 5,62 & 5,50 (2s, 2H), 4,63 - 3,78 (m, 5H), 1,23 (d, *J* = 6,1 Hz) & 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,20, -121,69; MS (ES⁺): 554,5 (M+1), 576,5 (M+Na); MS (ES⁻): 552,5 (M-1), 588,5 (M+Cl).

Scheme 245

**Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (245a)**

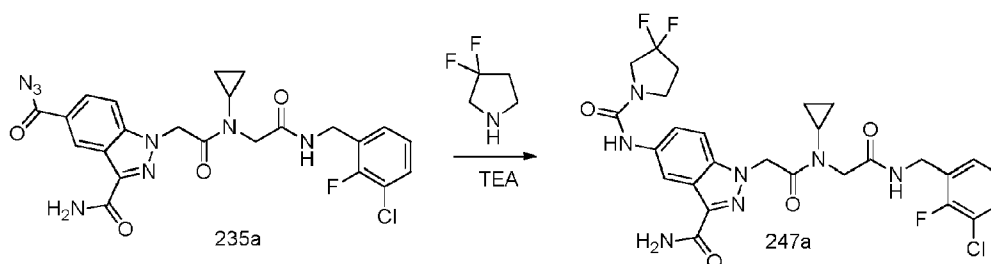
Compusul 245a s-a preparat din azidă de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (235a) (300 mg, 0,29 mmoli) și piridin-4-amină (53,6 mg, 0,569 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,14 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] și HPLC prep. [s-a eluat cu CH₃CN în apă (conține 0,1% TFA) de la 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (245a) (9 mg, 0,015 mmoli, 5% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,51 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 1,08 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,82 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,66 (TFA varf), -121,58; MS (ES⁺): 593,5 (M+1).

Scheme 246

**Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclohexilureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (246a)**

Compusul **246a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (300 mg, 0,29 mmoli) și ciclohexanamină (57 mg, 0,57 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,14 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 in DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclohexilureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**246a**) (15 mg, 0,025 mmoli, 9% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 1H), 1,36 - 1,13 (m, 5H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,84 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,59; MS (ES+): 598,6 (M+1).

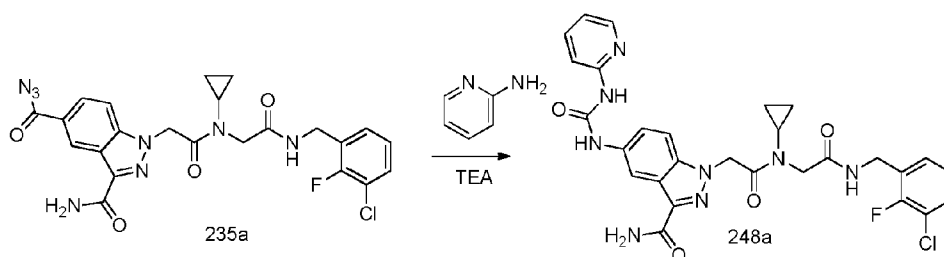
Scheme 247



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropirolidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (**247a**)

Compusul **247a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (300 mg, 0,29 mmoli) și hidrociorură de 3,3-difluoropirolidină (102 mg, 0,712 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,14 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 in DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropirolidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**247a**) (26 mg, 0,043 mmoli, 15% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 - 8,45 (m, 2H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (td, $J = 7,8$, 1,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,14 - 2,96 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 1,06 - 0,96 (m, 2H), 0,93 - 0,83 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -100,42, -121,60; MS (ES+) 606,5 (M+1).

Scheme 248

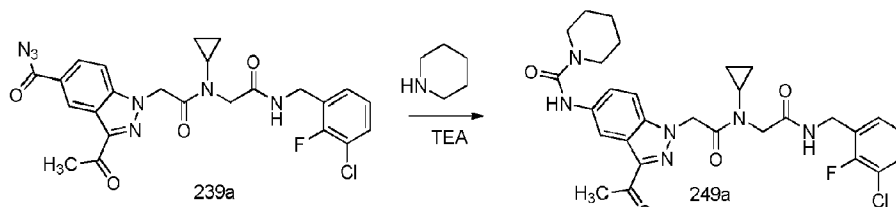


Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-2-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (**248a**)

Compusul **248a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (286 mg, 0,27 mmoli) și piridin-2-amină (51 mg, 0,54 mmoli) utilizând TEA (0,15 mL, 1,11 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 in DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-2-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**248a**) (11 mg, 0,02 mmoli, 7% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,61 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,51 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,34 - 8,24 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,16

- 7,08 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 1,05 - 0,97 (m, 2H), 0,96 - 0,83 (m, 2H).; ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,58; MS (ES+); 593,5 (M+1); (ES-): 591,5 (M-1).

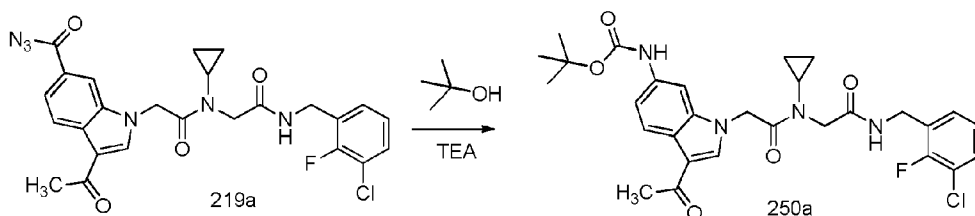
Scheme 249



5 **Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-il)piperidină-1-carboxamidei (249a)**

Compusul **249a** s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carbonil (**239a**) (300 mg, 0,57 mmoli) și piperidină (97 mg, 1,14 mmoli) utilizând TEA (0,32 mL, 2,28 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] N-(3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-il)piperidină-1-carboxamidă (**249a**) (42 mg, 0,07 mmoli, 13% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (s, 1H), 8,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 1H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 3,21 - 3,03 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 6H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,97 - 0,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,61; MS (ES+): 583,6 (M+1); (ES-): 581,6 (M-1).

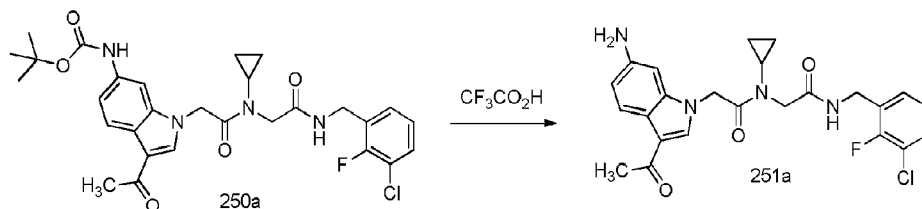
Scheme 250



20 **Prepararea (3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indol-6-il)carbamatului de terț-butil (250a)**

Compusul (**250a**) s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indol-6-carbonil (**219a**) (210 mg, 0,4 mmoli) și 2-metilpropan-2-ol (0,23 mL, 2,4 mmoli) utilizand TEA (0,11 mL, 0,8 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] (3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indol-6-il)carbamate de terț-butil (**250a**) (55 mg, 24% timp de două etape) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 8,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,09 - 0,85 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,67; MS (ES+): 593,5 & 595,5 (M+Na).

Scheme 251

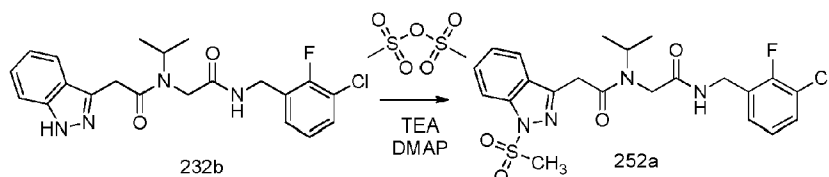


35

Prepararea 2-(3-acetil-6-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (251a)

Compusul (**251a**) s-a preparat prin hidroliza grupării de protecție Boc a (3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)carbamatului de terț-butil (**250a**) (47 mg, 0,08 mmoli) utilizând acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,127 mL, 1,646 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 3:1)] 2-(3-acetil-6-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**251a**) (26 mg, 67%) sub forma unui solid maroniu deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 7,3, 6,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,15 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,04 - 0,88 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,61; MS (ES+): 493,5 & 495,5 (M+Na); MS (ES-): 505,4 & 507,4 (M+Cl).

Scheme 252

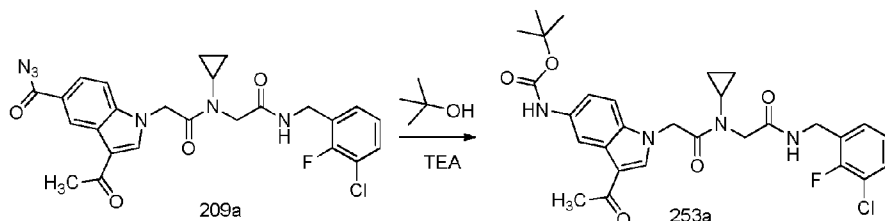


Prepararea N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(1-(metilsulfonil)-1H-indazol-3-il)acetamidei (**252a**)

Compusul (**252a**) s-a preparat din N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-izopropilacetamidă (**232b**) (100 mg, 0,24 mmoli) utilizând anhidridă metansulfonică (84 mg, 0,48 mmoli), trietilamină (0,1 mL, 0,72 mmoli), DMAP (6 mg, 0,048 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 232.

Compusul (**252a**) s-a preparat din N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-izopropilacetamidă (**232b**) (100 mg, 0,24 mmoli) utilizând anhidridă metansulfonică (84 mg, 0,48 mmoli), trietilamină (0,1 mL, 0,72 mmoli), DMAP (6 mg, 0,048 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 232. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 100%] N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropil-2-(1-(metilsulfonil)-1H-indazol-3-il)acetamidă (**252a**) (21 mg, 0,042 mmoli, 18 % randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 și 8,48 (2t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,74-7,68 și 7,68-7,61 (2m, 1H), 7,53-7,00 (m, 6H), 4,69 - 4,57 și 4,34 - 4,24 (2m, 1H), 4,42 și 4,37 (2d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,12 și 4,09 (2s, 2H), 3,91 și 3,81 (2s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,03 și 0,95 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,35 și -121,77; MS (ES-): 529,5 (M+Cl).

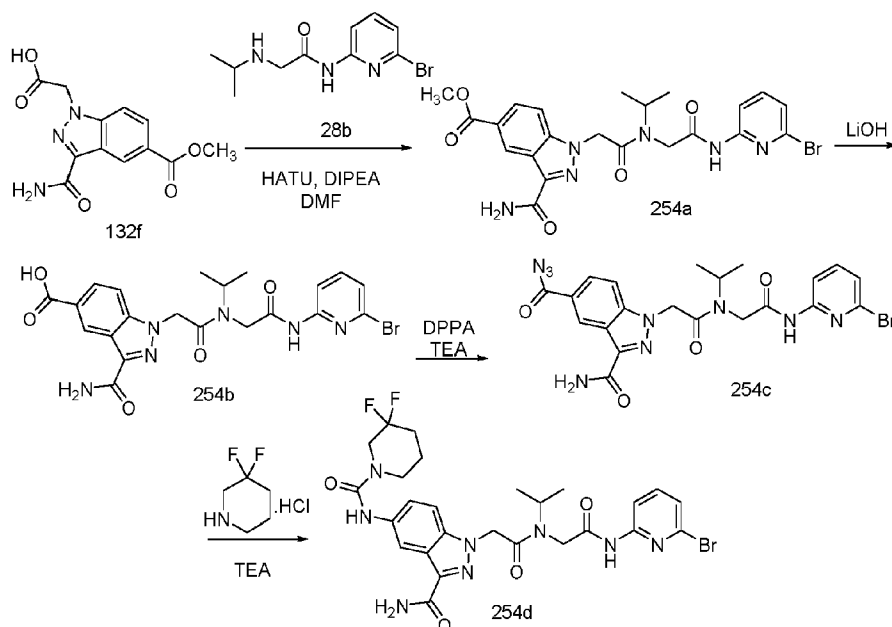
Scheme 253



Prepararea (3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamatului de terț-butil (**253a**)

Compusul (**253a**) s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil (**209a**) (210 mg, 0,4 mmoli) și 2-metilpropan-2-ol (0,23 mL, 2,4 mmoli) utilizând TEA (0,11 mL, 0,8 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] (3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamatului de terț-butil (**253a**) (42 mg, 18%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,22 (s, 1H), 8,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 3H), 7,11 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,03 - 0,81 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,63; MS (ES+): 593,6 & 595,6 (M+Na); MS (ES-): 569,6 & 571,5 (M-1).

Scheme 254



Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (254d)

5 Etapa-1: Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (254a)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-5-(metoxycarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (132f) aduct de TFA (719 mg, 1,84 mmoli) cu N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (28b) (500 mg, 1,84 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30%] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilat metilic (254a) (865 mg, 1,63 mmoli, 89 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 și 10,82 (2s, 1H), 8,94 - 8,84 (m, 1H), 8,19 - 7,28 (m, 7H), 5,70 și 5,52 (2s, 2H), 4,67 - 4,54 și 4,37 - 4,27 (2m, 1H), 4,43 și 4,03 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz) și 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H); MS (ES⁺) 533,4 (M+2); 529,4 (M-1).

Etapa-2: Prepararea acidului 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilic (254b)

Reacționarea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (254a) (860 mg, 1,62 mmoli) în MeOH/apă (50 mL) cu o soluție de hidroxid de litiu hidrat (679 mg, 16,18 mmoli) în apă (10 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilic (254b) (736 g, 1,43 mmoli, 88% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1H), 11,21 și 10,82 (2s, 1H), 8,93 - 8,78 (m, 1H), 8,26 - 7,16 (m, 7H), 5,67 și 5,51 (2s, 2H), 4,73 - 4,54 și 4,34 - 4,25 (2m, 1H), 4,43 și 4,03 (2s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,6 Hz) și 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz) (2d, 6H); MS (ES⁻) 515,3 (M-1).

Etapa-3: Prepararea azidei de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carbonil (254c)

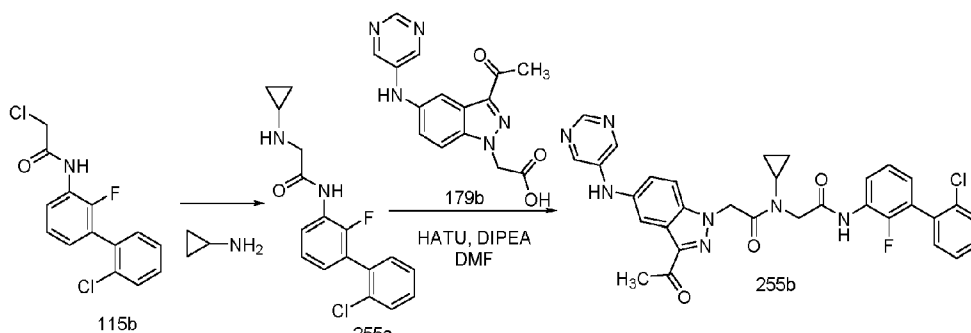
Compusul 254c s-a preparat din acid 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilic (254b) (400 mg, 0,77 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 pentru a se obține produsul (600 mg, 143 % randament), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

35 Etapa-4: Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (254d)

Compusul (254d) s-a preparat din azidă de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carbonil (254c) (300 mg, 0,55 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (174 mg, 1,106 mmoli) utilizând TEA (0,31 mL, 2,2 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [silice (12 g), s-a eluat cu

DMA80 in DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**254d**) (32 mg, 0,05 mmoli, 9% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 și 10,83 (2s, 1H), 8,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,28 - 7,95 (m, 2H), 7,86 - 7,23 (m, 6H), 5,57 și 5,41 (2s, 2H), 4,71 - 4,52 și 4,38-4,20 (m, 1H), 4,42 și 4,03 (2s, 2H), 3,81 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,52 (bs, 2H), 2,16 - 1,91 (m, 2H), 1,71 (bs, 2H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz) și 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ - 101,17; MS (ES+): 635,6 (M+1); (ES-): 633,5 (M-1).

Scheme 255



10 Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**255b**)

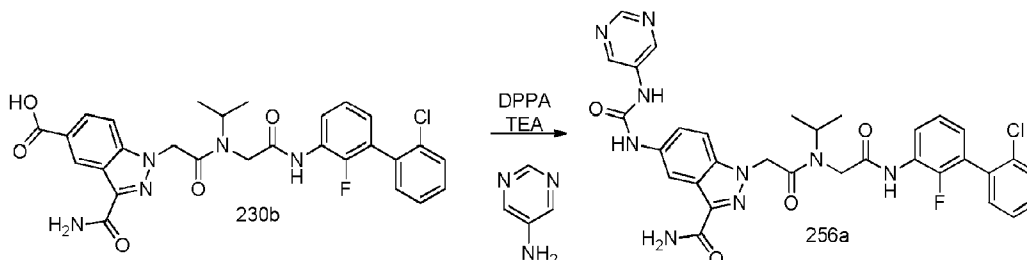
Etapă-1: Prepararea N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**255a**)

Compusul (**255a**) s-a preparat din 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (**115b**) (2 g, 6,71 mmoli) și ciclopropilamină (1,18 mL, 16,77 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema-115. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 24 g, s-a eluat cu EtOAc-Hexan 10 la 100%] N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**255a**) (1,8 g, 5,65 mmoli, 84% randament) sub forma unui sirop gros; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 3H), 7,26 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 3,38 (bs, 2H), 3,11 (bs, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 0,43 - 0,34 (m, 2H), 0,32 - 0,23 (m, 2H); MS (ES+): 319,4 (M+1), MS (ES-): 353,3 (M+Cl).

Etapă-2: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**255b**)

Reacționarea N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**255a**) (70 mg, 0,22 mmoli) cu acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**179b**) (68 mg, 0,22 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-40%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**255b**) (90 mg, 0,15 mmoli, 67% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,98 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,30 (m, 4H), 7,24 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 1,00 - 0,90 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,70; MS (ES+): 612,6 (M+1); MS (ES-): 610,6 (M-1).

Scheme 256



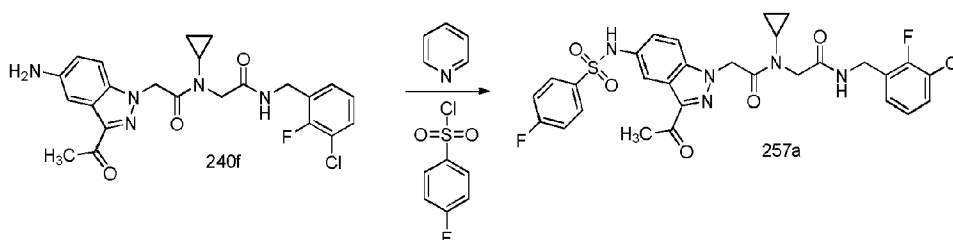
35 Prepararea 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (**256a**)

Compusul (**256a**) s-a preparat din acid 3-carbamoyl-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxylic (**230b**) (85 mg, 0,15 mmoli) și pirimidin-5-amină (29 mg, 0,3 mmoli) în conformitate cu procedura raportată

in etapa-3 din Schema-223 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, (4 g) s-a eluat cu DMA80 in DCM 0 la 50%] 1-(2-((2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**256a**)

- 5 (27 mg, 0,041 mmoli, 27% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (ca un amestec de doi rotameri) δ 10,26 și 9,77 (2s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,99 și 8,97 (2s, 1H), 8,94 și 8,93 (2s, 2H), 8,810 și 8,808 (2s, 1H), 8,35 și 8,32 (2d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,10 și 7,95 (2t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 - 7,00 (m, 10H), 5,61 și 5,47 (2s, 2H), 4,72 - 4,57 și 4,41 - 4,26 (2m, 1H), 4,47 și 4,08 (2s, 2H) 1,26 și 1,06 (2d, $J = 6,7$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,77 și -126,97; MS (ES-): 692,5 & 694,5 (M+Cl).

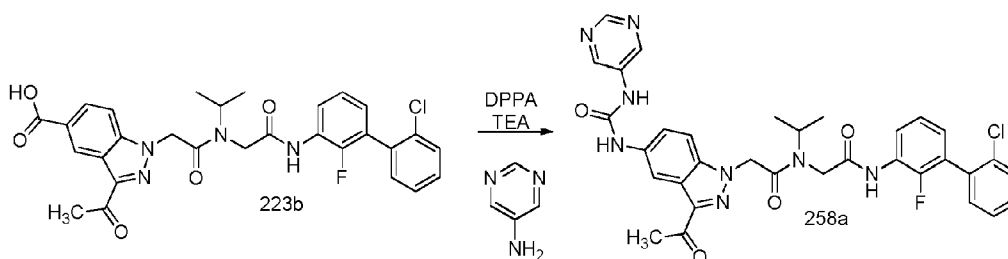
Scheme 257



Prepararea 2-(3-acetil-5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (257a)

- La o soluție de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**240f**) (8 mg, 0,17 mmoli) in DCM (3 mL) s-a adăugat Piridină (0,069 mL, 0,85 mmoli), clorură de 4-fluorobenzen-1-sulfonil (49 mg, 0,25 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 3h. Amestecul de reacție s-a stins cu metanol (0,5 mL), s-a concentrat in vid pentru uscare și restul s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 in DCM 0 la 20%] pentru a se obține 2-(3-acetil-5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**257a**) (70 mg, 0,11 mmoli, 66% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,07 - 0,95 (m, 2H), 0,94 - 0,82 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -105,97, -121,58; MS (ES+): 630,5 (M+1), 652,6 (M+Na); MS (ES-): 628,5 (M-1), 664,5 (M+Cl).

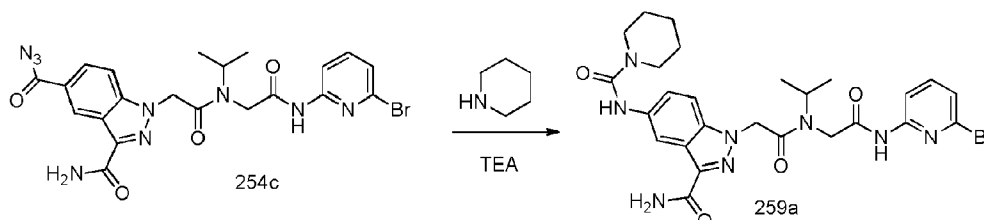
Scheme 258



Prepararea 2-(3-acetil-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (258a)

- 30 Compusul (**256a**) s-a preparat din acid 3-acetil-1-(2-((2'-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**223b**) (110 mg, 0,2 mmoli) și pirimidin-5-amină (37 mg, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-223 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, (4 g) s-a eluat cu DMA80 in DCM 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**258a**) (26 mg, 0,04 mmoli, 20% randament) sub forma unui solid alb ca un amestec de rotameri; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 și 9,76 (2s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,02 și 9,01 (2s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,41 și 8,37 (2s, 1H), 8,12 și 7,96 (2t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 - 6,99 (m, 8H), 5,72 și 5,55 (2s, 2H), 4,72 - 4,57 și 4,41 - 4,26 (2m, 1H), 4,47 și 4,09 (2s, 2H), 2,61 și 2,60 (2s, 3H), 1,28 și 1,07 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,85 și -126,99; MS (ES+): 657,5 (M+1), MS (ES-): 655,5 (M-1), 691,5 (M+Cl).

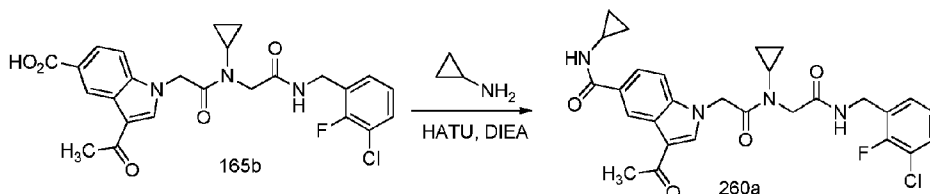
Scheme 259



Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (259a)

Compusul (**259a**) s-a preparat din azidă de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoyl-1H-indazol-5-carbonil (**254c**) (300 mg, 0,55 mmoli) și piperidină (94 mg, 1,11 mmoli) utilizând TEA (0,31 mL, 2,2 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**259a**) (61 mg, 0,1 mmoli, 18% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 și 10,82 (2s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,24 - 7,94 (m, 2H), 7,86 - 7,27 (m, 6H), 5,56 și 5,40 (2s, 2H), 4,66 - 4,52 și 4,35 - 4,26 (2m, 1H), 4,42 și 4,02 (2s, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 4H), 1,62 - 1,46 (m, 6H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz) și 1,03 (d, J = 6,7 Hz) (2d, 6H); MS (ES $^{+}$): 599,6 (M+1); (ES $^{-}$): 597,5 (M-1).

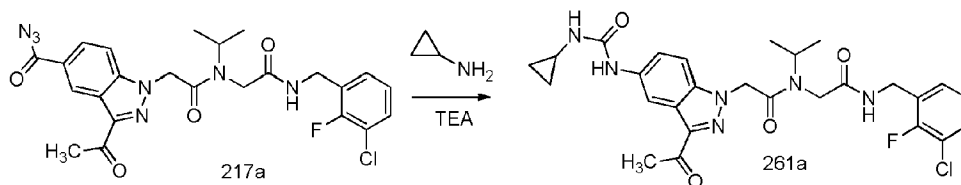
Scheme 260



Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopil-1H-indol-5-carboxamidei (260a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilic (**165b**) (50 mg, 0,1 mmoli) cu ciclopropanamină (10,40 μL , 0,150 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (8 g), eluare cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopil-1H-indol-5-carboxamidă (**260a**) (30 mg, 56%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 - 8,64 (m, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,09 (td, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,05 - 0,82 (m, 4H), 0,75 - 0,55 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,59; MS (ES $^{+}$): 539,5 & 541,5 (M+1).

Scheme 261

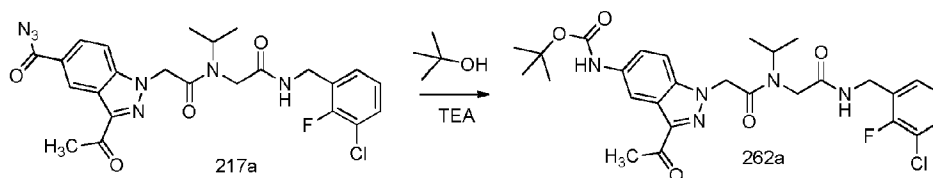


Prepararea 2-(3-acetil-5-(3-ciclopilureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (261a)

Compusul (**261a**) s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**217a**) (105 mg, 0,2 mmoli) și ciclopropanamină (0,028 mL, 0,4 mmoli) utilizând TEA (0,055 mL, 0,4 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (8 g), s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(3-acetil-5-(3-ciclopilureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**261a**) (16 mg, 14%) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (t, J = 5,9 Hz) și 8,39 - 8,09 (m) (2H), 8,60 și 8,58 (2s, 1H), 7,58 - 6,94 (m, 5H), 6,49 - 6,30 (m, 1H), 5,63 și 5,46 (2s, 2H), 4,64 - 4,50 și 4,29

- 4,20 (2m, 1H), 4,46 (d, $J = 5,5$ Hz) și 4,32 (d, $J = 6,0$ Hz (2d, 2H), 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 2,58 și 2,41 (2s, 3H), 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H), 0,71 - 0,55 (m, 2H), 0,49 - 0,34 (m, 2H); MS (ES⁻): 591,5 & 593,5 (M+Cl).

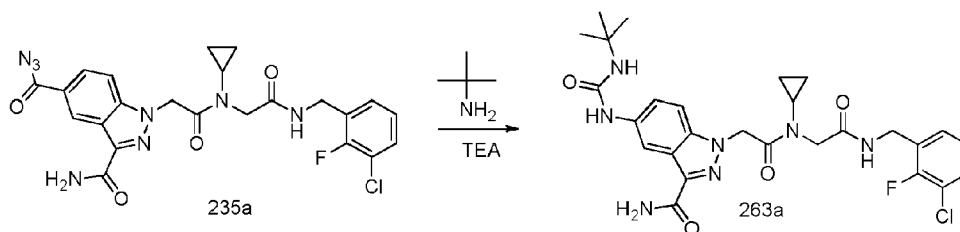
Scheme 262



5 **Prepararea (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatul de tert-butil (262a)**

Compusul (**262a**) s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**217a**) (105 mg, 0,2 mmoli) și 2-metilpropan-2-ol (0,114 mL, 1,19 mmoli) utilizand TEA (0,055 mL, 0,4 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatul de tert-butil (**262a**) (8 mg, 7%) sub forma unui solid alb stins ca un amestec de rotameri; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,83 și 8,35 (2t, 1H) 8,42 (s, 1H), 7,58 - 6,67 (m, 5H), 5,63 și 5,46 (2s, 2H), 4,62 - 4,22 (m, 3H), 4,16 și 3,84 (2s, 2H), 2,58 și 2,53 (2s, 3H), 1,50 și 1,49 (2s, 9H), 1,23 și 0,99 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ES⁻): 608,6 & 610,6 (M+Cl).

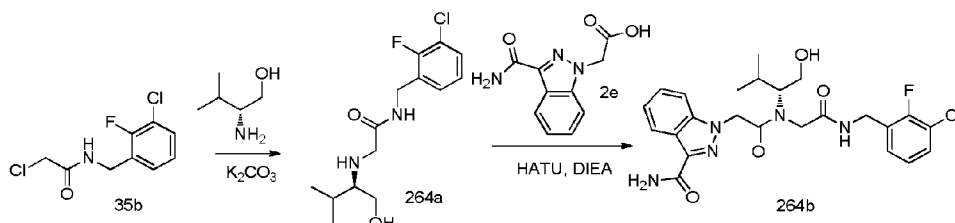
Scheme 263



20 **Prepararea 5-(3-terț-butilureido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (263a)**

Compusul **263a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (300 mg, 0,29 mmoli) și hidrociorură de 3,3-difluoropirolidină (102 mg, 0,712 mmoli) utilizand TEA (0,16 mL, 1,14 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 in DCM 0 la 40%] 5-(3-terț-butilureido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**263a**) (30 mg, 0,052 mmoli, 14% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 9,0, 20$ Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES⁻) 570,4 (M-1).

Scheme 264



35 **Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (264b)**

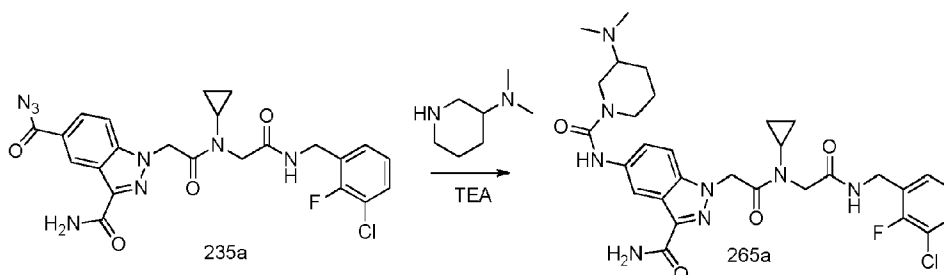
Etapa-1: Prepararea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)acetamidei (264a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (500 mg, 2,12 mmoli) cu (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (437 mg, 4,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)acetamidă (**264a**) (641 mg, 2,12 mmoli, 100 % randament) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 303,4 (M+1), 325,4 (M+Na); MS (ES-): 337,3 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (264b)

Reacționarea (R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)acetamidă (**264a**) (360 mg, 1,19 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (2e) (261 mg, 1,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 50%] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**264b**) (0,016 g, 0,032 mmoli, 3% randament) sub forma unui solid alb sub forma unui amestec de rotameri. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, *J* = 5,7 Hz) & 8,82 (t, *J* = 5,8 Hz) (2t, 1H), 8,27-8,12 (m, 1H), 7,79 și 7,71 (2s, 1H), 7,67 - 6,85 (m, 7H), 5,75 (bs, 1H, D₂O inlocuibil), 5,70 - 5,39 (m, 2H), 4,59-3,37 (m, 7H), 1,92 - 1,65 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz) și 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz) și 0,76 (d, *J* = 6,6 Hz) (4d, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,32, -121,55; MS (ES+): 504,5 (M+1), 526,5 (M+Na); MS (ES-): 502,5 (M-1).

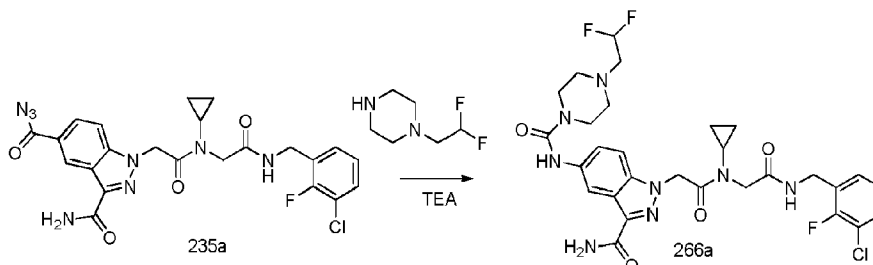
Scheme 265



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (265a)

Compusul **265a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (400 mg, 0,38 mmoli) și N,N-dimetilpiperidin-3-amină (97 mg, 0,76 mmoli) utilizând TEA (0,21 mL, 1,52 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C₁₈ coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**265a**) (32 mg, 0,051 mmoli, 13 % randament) ca un solid alb sub forma unei sări TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 - 9,46 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,24 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,94 - 3,88 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,86 și 2,85 și 2,82 și 2,81 (4s, 6H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 1,65 (m, 2H), 1,61-1,39 (m, 1H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,92 (TFA varf), -121,58; MS (ES+): 627,5 (M+1).

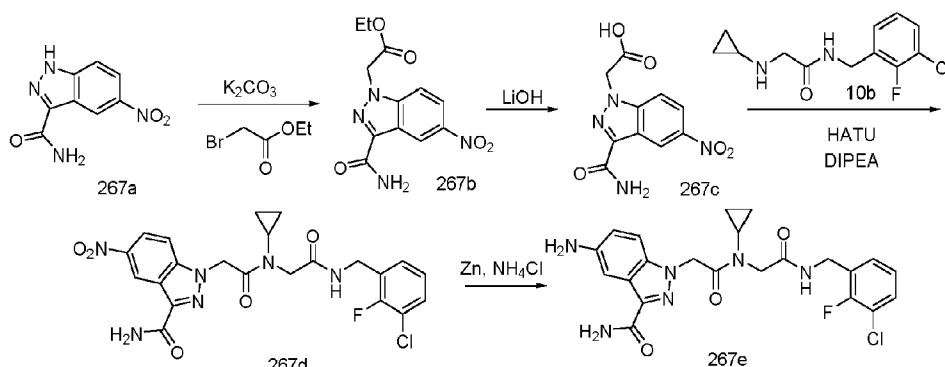
Scheme 266



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (266a)

Compusul **266a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (400 mg, 0,38 mmoli) și hidrociorură de 1-(2,2-difluoroetil)piperazină (163 mg, 0,87 mmoli) utilizând TEA (0,24 mL, 1,75 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C₁₈ coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**266a**) (32 mg, 0,042 mmoli, 10 % randament) ca un solid alb sub forma unei sări TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 3H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,78-2,71 (m, 12H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,40 (TFA varf), -119,35, -121,59; MS (ES+) 649,5 (M+1).

Scheme 267



Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**267e**)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (**267b**)

Compusul **267b** s-a preparat din 5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**267a**) (1,85 g, 8,97 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Ochs, Raymond S. și Talele, Tanaji T; in Cererea de brevet S.U.A. publ., 20120130078) și 2-bromoacetat etilic (1,985 mL, 17,95 mmoli), utilizând carbonat de Potasiu (2,480 g, 17,95 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56. Aceasta a obținut după finalizare 2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**267b**) (2 g, 6,84 mmoli, 76% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (dd, *J* = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 293,4 (M+1), MS (ES-): 327,3 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (**267c**)

Compusul **267c** s-a preparat din 2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**267b**) (2 g, 6,84 mmoli) utilizând o soluție de LiOH (0,49 g, 20,53 mmoli) în Apă (10 mL) ca bază, în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (**267c**) (1,6 g, 6,06 mmoli, 88% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,48 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (dd, *J* = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,48 (s, 2H); MS (ES-): 263,2 (M-1).

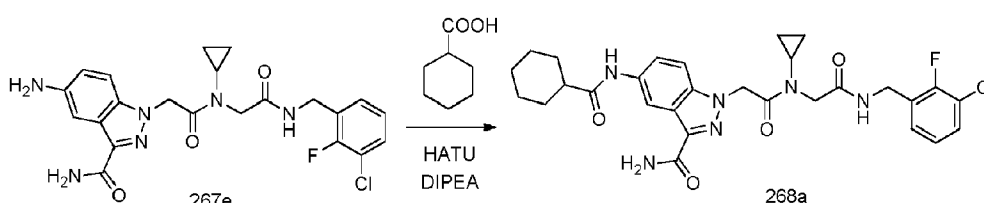
Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (**267d**)

Compusul **267d** s-a preparat din acid 2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (**267c**) (800 mg, 3,03 mmoli) și N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (933 mg, 3,63 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și triturare cu acetat etilic/hexani (20 mL, 1:1) 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**267d**) (1,3 g, 2,59 mmoli, 85 % randament) sub forma unui solid alb închis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,52 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,14 - 3,01 (m, 1H), 1,05 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,55; MS (ES+): 525,5 (M+Na), MS (ES-): 537,4 (M+Cl).

Etapa-4: Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (267e)

La o soluție de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**267d**) (1,2 g, 2,39 mmoli) în THF/metanol (80 mL, 1:1) s-a adăugat clorură de amoniu (2,55 g, 47,7 mmoli), Zinc (1,56 g, 23,86 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 3h. Amestecul s-a filtrat peste o plasă de Celite, s-a spălat cu 20% metanol în EtOAc (2 x 10 mL) și s-a concentrat parțial în vid. Restul rezultat s-a partiționat între saramură (60 mL) și EtOAc (80 mL). Stratul organic s-a separat, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM, 0 la 25%] pentru a se obține 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**267e**) (1,05 g, 2,22 mmoli, 93% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,07 (m, 5H), 6,79 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,61; MS (ES⁺): 473,5 (M+1), 495,4 (M+Na); MS (ES⁻): 507,4 (M+Cl).

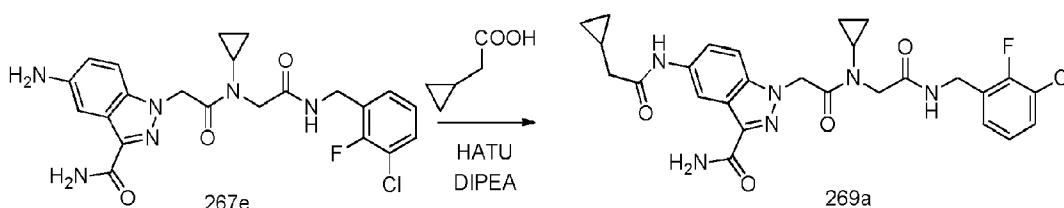
Scheme 268



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(ciclohexancarboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (268a)

Compusul **268a** s-a preparat din 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**267e**) (120 mg, 0,25 mmoli) și acid ciclohexancarboxilic (33 mg, 0,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(ciclohexancarboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**268a**) (70 mg, 0,12 mmoli, 47% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,71 - 7,51 (m, 3H), 7,46 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,34 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,11 (m, 10H), 1,04 - 0,94 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES⁺): 584,5 (M+1), MS (ES⁻): 617,5 (M+Cl).

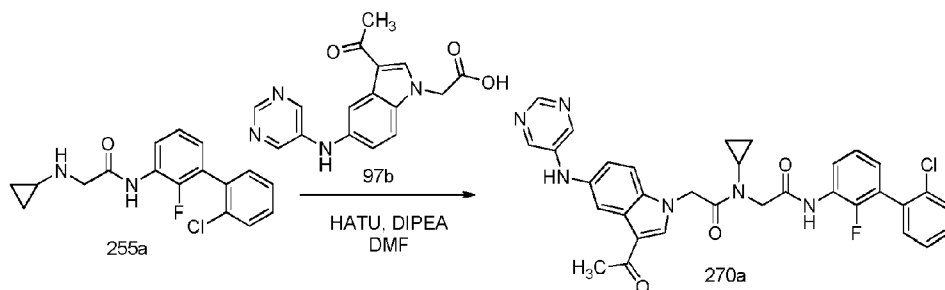
Scheme 269



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (269a)

Compusul **269a** s-a preparat din 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**267e**) (120 mg, 0,25 mmoli) și acid 2-ciclopropilacetic (25 mg, 0,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**269a**) (95 mg, 0,17 mmoli, 68% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,52 (m, 3H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,15 - 0,84 (m, 5H), 0,55 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,16 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES⁺): 555,5 (M+1), 577,4 (M+Na); MS (ES⁻): 589,4 (M+Cl).

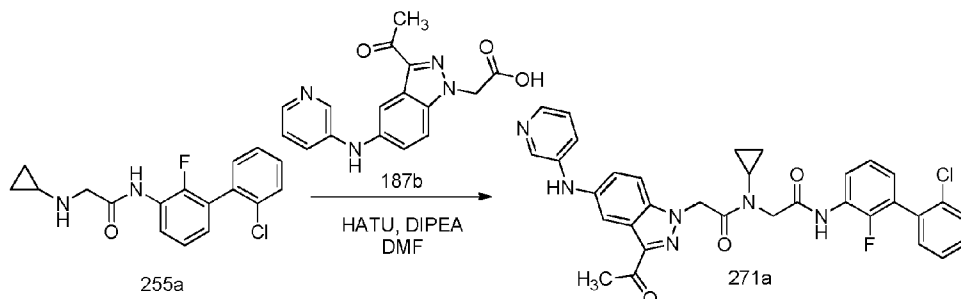
Scheme 270



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (270a)

Compusul **270a** s-a preparat din N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**255a**) (80 mg, 0,25 mmoli) și acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetic (**97b**) (78 mg, 0,25 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0 la 40%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**270a**) (35 mg, 0,06 mmoli, 23% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,06 - 7,93 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 4H), 7,24 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,77; MS (ES+): 611,6 (M+1); MS(ES-): 645,5 (M+Cl).

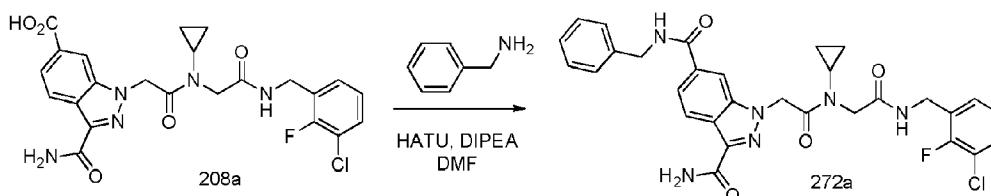
Scheme 271



Prepararea 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (271a)

Compusul **271a** s-a preparat din N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**255a**) (65 mg, 0,2 mmoli) și acid 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**187b**) (63 mg, 0,2 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0 la 40%] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**271a**) (40 mg, 0,07 mmoli, 32% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 4H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 7,13 - 7,02 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,71; MS (ES+): 611,6 (M+1), MS (ES-): 645,5 (M+Cl).

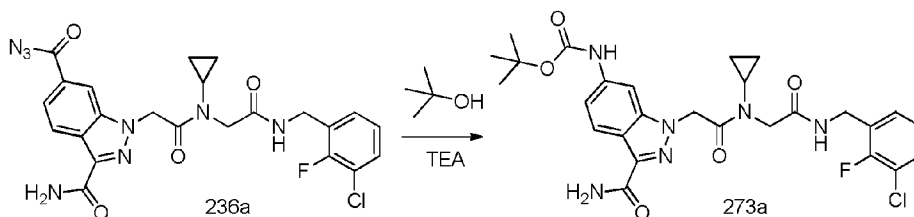
Scheme 272



Prepararea N6-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamidei (272a)

Compusul 272a s-a preparat din acid 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilic (**208a**) (50 mg, 0,1 mmoli) și fenilmetanamină (0,016 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (8 g), s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] N6-benzil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamidă (**272a**) (36 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,16 (m, 8H), 7,08 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,19 - 2,98 (m, 1H), 1,06 - 0,87 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,57; MS (ES⁻): 625,5 & 627,6 (M+Cl).

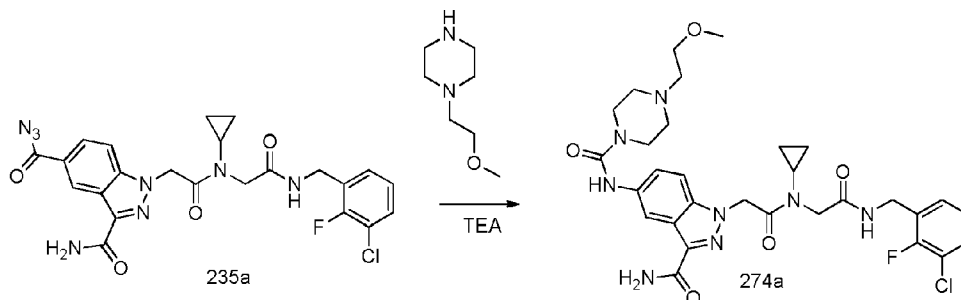
Scheme 273



Prepararea (3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-il)carbamatului de terț-butil (273a)

Compusul **273a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carbonil (**236a**) (210 mg, 0,4 mmoli) și 2-metilpropan-2-ol (0,23 mL, 2,4 mmoli) utilizând TEA (0,11 mL, 0,8 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] (3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-il)carbamatul de terț-butil (**273a**) (96 mg, 42%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,53 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 - 7,07 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,07 - 0,83 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,65; MS (ES⁺): 595,5 & 597,5 (M+Na); MS (ES⁻): 607,4 & 609,4 (M+Cl).

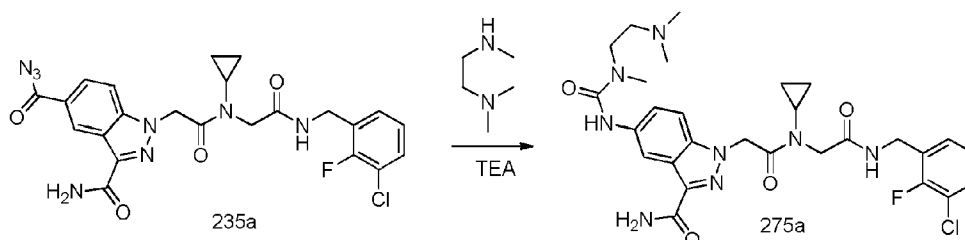
Scheme 274



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2-metoxietil)piperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (274a)

Compusul **274a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (460 mg, 0,44 mmoli) și 1-(2-metoxietil)piperazină (126 mg, 0,87 mmoli) utilizând TEA (0,24 mL, 1,75 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C₁₈ coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2-metoxietil)piperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**274a**) (25 mg, 0,04 mmoli, 9% randament) ca un solid alb sub forma unei sări TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 4H), 1,04 - 0,94 (m, 2H), 0,94 - 0,81 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -73,44 (TFA varf), -121,60; MS (ES⁺): 643,6 (M+1).

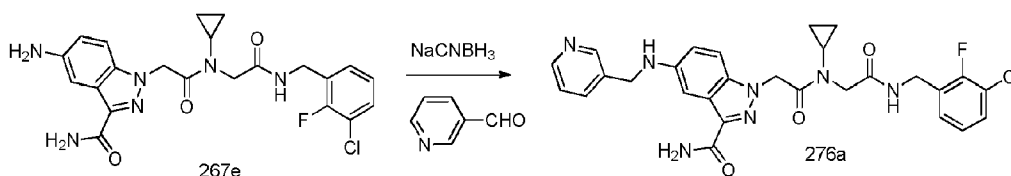
Scheme 275



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (275a)

- 5 Compusul **275a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (500 mg, 0,47 mmoli) și N1,N1,N2-trimetiletan-1,2-diamină (97 mg, 0,95 mmoli) utilizând TEA (0,27 mL, 1,9 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C₁₈ coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**275a**) (22 mg, 0,04 mmoli, 8% randament) ca un solid alb sub forma unei sări TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,61 (bs, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,87 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -73,44 (TFA varf), -121,61; MS (ES⁺): 601,6 (M+1); MS (ES⁻): 599,5 (M-1).

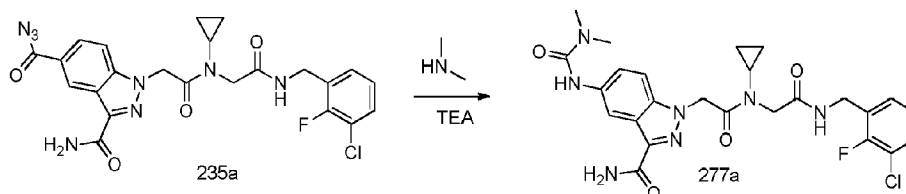
Scheme 276



- 20 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((piridin-3-ilmetil)amino)-1H-indazol-3-carboxamida (276a)**

- La o soluție de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**267e**) (100 mg, 0,21 mmoli) în DMF (2 mL) și acid acetic (1 mL) s-a adăugat nicotinaldehidă (230 mg, 0,21 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 1h. La o soluție colorată roșie s-a adăugat în porțiuni cianoborohidridă de sodiu (130 mg, 0,21 mmoli) și s-a continuat agitarea la RT timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (50 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] pentru a se obține 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((piridin-3-ilmetil)amino)-1H-indazol-3-carboxamidă (**276a**) (40 mg, 0,07 mmoli, 34% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, 1H), 8,54 - 8,43 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 5H), 7,27 - 7,06 (m, 4H), 6,93 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,39-4,28 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 1,01 - 0,93 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO- *d*₆) δ -121,60; MS (ES⁺): 564,5 (M+1), 586,5 (M+Na), MS (ES⁻): 598,4, 600,4 (M+Cl).

Scheme 277

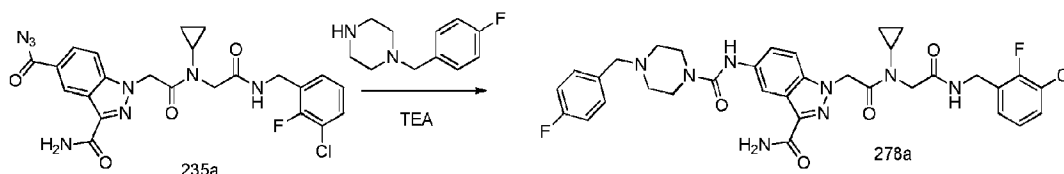


Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (277a)

Compusul **277a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (500 mg, 0,47 mmoli) și dimetilamină (2M în THF) (0,47 mL, 0,95 mmoli) utilizând TEA (0,27 mL, 1,9 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a

obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C₁₈ coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**277a**) (26 mg, 0,048 mmoli, 11% randament) ca un solid alb sub forma unei sări TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,94 (s, 6H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,47 (TFA varf), -121,61; MS (ES+) 544,5 (M+1); (ES-) 542,5 (M-1).

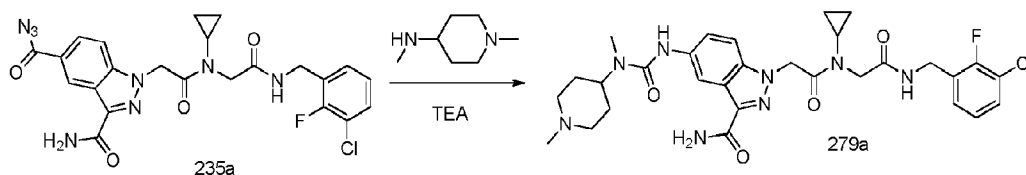
Scheme 278



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(4-fluorobenzil)piperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (278a)

Compusul **278a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (750 mg, 0,71 mmoli) și 1-(4-(4-fluorobenzil)piperazină (276 mg, 1,423 mmoli) utilizând TEA (0,4 mL, 2,85 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C₁₈ coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(4-fluorobenzil)piperazină-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**278a**) (35 mg, 6% randament) ca un solid alb sub forma unei sări TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 4H), 7,46 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,36 - 4,17 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,45 - 2,98 (m, 7H), 1,07 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,05 (TFA varf), -111,72, -121,59; MS (ES+) 693,6 (M+1).

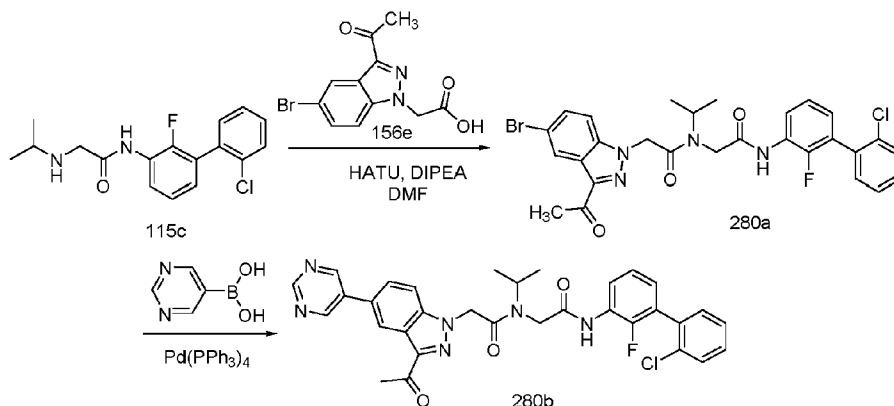
Scheme 279



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (279a)

Compusul **279a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (500 mg, 0,47 mmoli) și N,1-dimetilpiperidin-4-amină (122 mg, 0,95 mmoli), utilizând TEA (0,13 mL, 0,95 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C₁₈ coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**279a**) (68 mg, 19% randament) ca un solid alb sub forma unei sări TFA; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,55 - 8,44 (m, 2H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,36 - 4,29 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,16 - 2,98 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 și 2,78 (2s, 3H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 2H), 0,94 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,93 (TFA varf), -121,60; MS (ES+): 627,6 (M+1).

Scheme 280



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (280b)

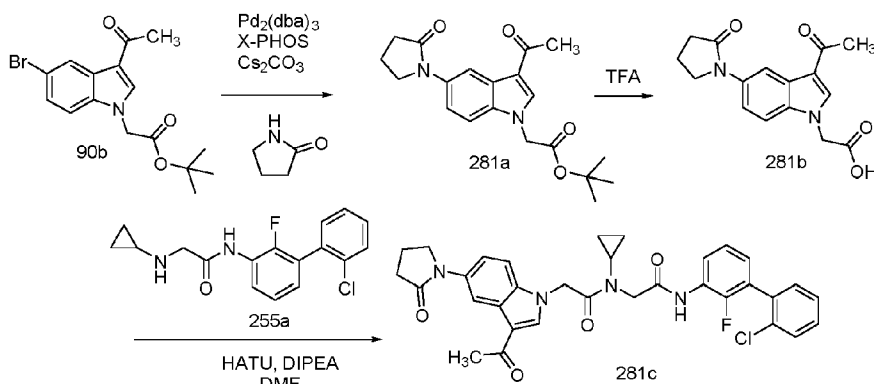
Etapă-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (280a)

Compusul **280a** s-a preparat din N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (**115c**) (190 mg, 0,59 mmoli) și acid 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetic (**156e**) (160 mg, 0,54 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**280a**) (280 mg, 0,47 mmoli, 87% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,26 și 9,74 (2s, 1H), 8,11 și 7,94 (2t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,72-7,54 (m, 4H), 7,54 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 7,01 (m, 2H), 5,78 și 5,60 (2s, 2H), 4,70 - 4,55 și 4,38 - 4,23 (2m, 1H), 4,46 și 4,08 (2s, 2H), 2,62 și 2,61 (2s, 3H), 1,28 și 1,07 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ES $^-$): 635,3, 637,3 (M+Cl).

Etapă-2: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (280b)

Compusul **280b** s-a preparat din 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**280a**) (120 mg, 0,20 mmoli), și acid pirimidin-5-ilboronic (0,025 g, 0,200 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**280b**) (55 mg, 0,09 mmoli, 46% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,28 și 9,75 (2s, 1H), 9,23 și 9,22 (2s, 1H), 9,19 și 9,17 (2s, 2H), 8,50 - 8,48 și 8,50 - 8,43 (2m, 1H), 8,18 - 7,80 (m, 3H), 7,67 - 7,00 (m, 6H), 5,83 și 5,64 (2s, 2H), 4,72 - 4,58 și 4,41 - 4,28 (2m, 1H), 4,49 și 4,10 (2s, 2H), 2,66 și 2,65 (2s, 3H), 1,30 și 1,08 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,91; MS (ES $^-$): 597,4 (M-1), 633,5 (M+Cl).

Scheme 281



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (281c)

Etapă-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetatului de terț-butil (281a)

Compusul **281a** s-a preparat din 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**90b**) (500 mg, 1,42 mmoli) și pirolidin-2-onă (121 mg, 1,42 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în Schema 92. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu metanol în DCM de la 0 la 100%] 2-(3-acetil-5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**281a**) (256 mg, 0,72 mmoli, 51% randament) sub forma unei ceri maronii; MS (ES+): 357,4 (M+1), 379,4 (M+Na); MS (ES-): 391,3 (M+Cl).

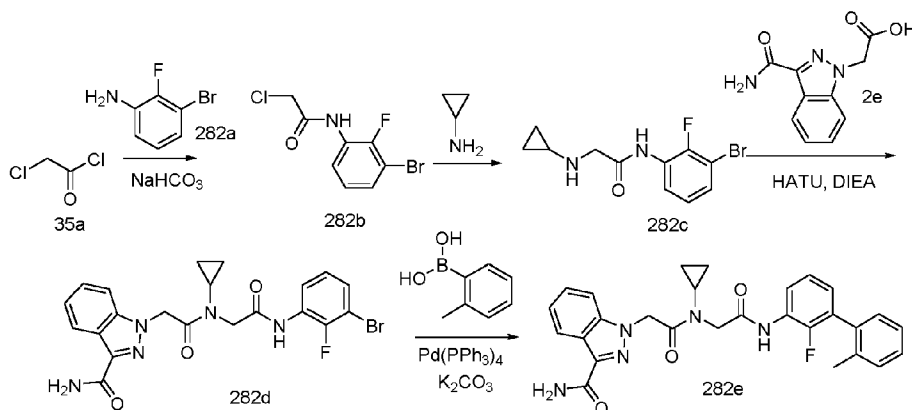
Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetic (281b)

Compusul **281b** s-a preparat din 2-(3-acetil-5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetat de terț-butil (**281a**) (256 mg, 0,72 mmoli) utilizând TFA (1,66 mL, 21,55 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetic (**281b**) (298 mg, 0,72 mmoli, 100% randament) sub forma unui solid galben sub forma unei sări TFA; MS (ES+): 323,4 (M+Na); MS (ES-): 299,3 (M-1).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (281c)

Compusul **281c** s-a preparat din acid 2-(3-acetil-5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetic (**281b**) (150 mg, 0,36 mmoli) și N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**255a**) (138 mg, 0,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Prima coloană: gel de silice (24 g), s-a eluat cu metanol în DCM 0-20%; cea de-a doua coloană: Gel de silice (24 g), s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani 0-100%]] 2-(3-acetil-5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**281c**) (25 mg, 0,042 mmoli, 12% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 4H), 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,07 - 0,91 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,79; MS (ES+): 601,5 (M+1), 623,5 (M+Na); MS (ES-): 599,5 (M-1).

Scheme 282



Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (282e)

Etapa-1: Prepararea N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-cloroacetamidei (282b)

La o soluție bifazică de 3-bromo-2-fluorofenilamină (**282a**) (5 g, 26,3 mmoli) în EtOAc (100 mL), NaHCO₃ saturat apos (100 mL) s-a adăugat cloroclorură de acetil (**35a**) (2,11 mL, 26,3 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 2h. Stratul organic s-a separat s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se obține N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-cloroacetamidă (**282b**) (7 g, 26,3 mmoli, 100 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 7,85 (ddd, *J* = 8,5, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,1, 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H); MS (ES-): 264,1, 266,1 (M-1).

Etapa-2: Prepararea N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (282c)

Compusul **282c** s-a preparat din N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-cloroacetamidă (**282b**) (5,0 g, 18,76 mmoli) și ciclopropilamină (3,31 mL, 46,9 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 35. Aceasta a obținut după finalizare N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**282c**) (5,3 g, 18,46 mmoli, 98% randament) sub forma unui sirop gros care s-a utilizat ca atare fără nicio purificare; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (bs, 1H),

7,99 (ddd, $J = 8,2, 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 8,1, 6,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (td, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,18 (m, 1H), 0,43 - 0,35 (m, 2H), 0,35 - 0,26 (m, 2H).

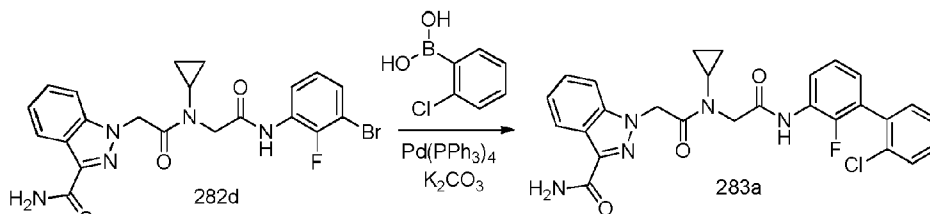
Etapa-3: Prepararea 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (282d)

5 Compusul **282d** s-a preparat din acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (2,52 g, 11,5 mmoli) și N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**282c**) (3 g, 10,45 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**282d**) (4 g, 79% randament) sub forma unui solid alb care s-a utilizat ca
10 atare fără purificare suplimentară; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,18 (dt, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (dt, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (td, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118,11; MS (ES+) 488,4, 490,4 (M+1), 510,3, 512,3 (M+Na), MS (ES-): 522,3, 524,3 (M+Cl).

15 **Etapa-4: Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (282e)**

Compusul **282e** s-a preparat din 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**282d**) (150 mg, 0,31 mmoli), și acid o-tolilboronic (50 mg, 0,37 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100.
20 Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 20%] 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**282e**) (85 mg, 0,17 mmoli, 55% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,18 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,67 (dt, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,15 (m, 6H), 7,06-6,99 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H),
25 2,12 (s, 3H), 1,03 (s, 2H), 1,00 - 0,91 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,47; MS (ES+) 500,5 (M+1), MS (ES-): 498,5 (M-1), 534,4 (M+Cl).

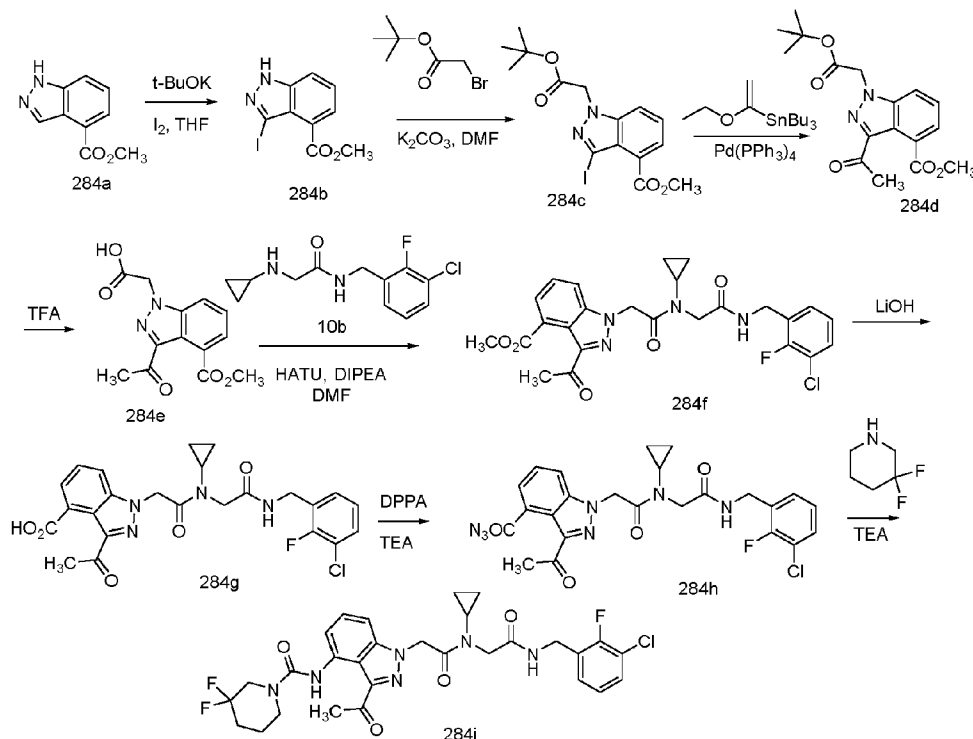
Scheme 283



30 **Prepararea 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (283a)**

Compusul **283a** s-a preparat din 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**282d**) (150 mg, 0,31 mmoli), și acid 2-clorofenilboronic (62 mg, 0,38 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 100. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de
35 silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 20%] 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**283a**) (95 mg, 0,18 mmoli, 60% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,18 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,04-7,91 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,52-7,34 (m, 5H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,19 -
40 3,06 (m, 1H), 1,07 - 1,00 (m, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,75; MS (ES+): 520,4 (M+1), 542,4 (M+Na); MS (ES-): 518,4 (M-1).

Scheme 284



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (284i)

Etapa-1: Prepararea 3-iodo-1H-indazol-4-carboxilatului metilic (284b)

- 5 Compusul **284b** s-a preparat din 1H-indazol-4-carboxilat de metil (**284a**) (5 g, 28,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 132. Acesta s-a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice, (40 g) s-a eluat cu EtOAc în hexan 0-60%] metil 3-iodo-1H-indazol-4-carboxilat (**284b**) (6,6 g, 21,85 mmoli, 77 % randament) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,89 (s, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 4,00 (s, 3H); MS (ES⁺) 303,2 (M+1); (ES⁻) 301,2 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-4-carboxilatului de metil (284c)

- 15 Compusul **284c** s-a preparat din 3-iodo-1H-indazol-4-carboxilat de metil (**132b**) (6,6 g, 21,85 mmoli) și 2-bromoacetat de terț-butil (6,39 g, 32,8 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56. Aceasta a obținut după finalizare și triturare a solidului cu metanol (5 mL) 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-4-carboxilat de metil (**284c**) (6,6 g, 15,86 mmoli, 73% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,43 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES⁺) 417,4 (M+1), 439,3 (M+Na).

- 20 **Etapa-3: Prepararea 3-acetil-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilatului metilic (284d)**

- 25 Compusul **284d** s-a preparat din 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-4-carboxilat de metil (**284c**) (2,05 g, 4,91 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 și etapa-2 din Schema 206. Acesta s-a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice, (40 g) s-a eluat cu EtOAc în hexan 0-50%] 3-acetil-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilat de metil (**284d**) (1,44 g, 4,33 mmoli, 88% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES⁺) 333,3 (M+1); 355,3 (M+Na); (ES⁻) 331,3 (M-1).

- 30 **Etapa-4: Prepararea acidului 2-(3-acetil-4-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (284e)**

- 35 Compusul **284e** s-a preparat din 3-acetil-1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilat metilic (**284d**) (1,44 g, 4,33 mmoli) și TFA (2,0 mL, 26,0 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-4-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**284e**) (1,11 g, 4,02 mmoli, 93% randament) sub forma unui solid maroniu, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (ES⁺) 277,3 (M+1).

Etapa-5: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilatului metilic (284f)

Compusul **284f** s-a preparat din acid 2-(3-acetil-4-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**284e**) (788 mg, 2,85 mmoli) și N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (769 mg, 3,00 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30%] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilat de metil (**284f**) (950 mg, 1,85 mmoli, 65% randament) sub forma unui solid galben. MS (ES⁻) 513,5 (M-1).

Etapa-6: Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilic (284g)

Compusul **284g** s-a preparat din 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilat de metil (**284f**) (850 mg, 1,651 mmoli) și monohidridă de hidroxid de litiu (416 mg, 9,90 mmoli) în apă (10 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilic (**284g**) (827 mg, 1,65 mmoli, 100% randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,96 (TFA varf), -121,61; MS (ES⁺): 501,4 (M+1), (ES⁻): 499,3 (M-1).

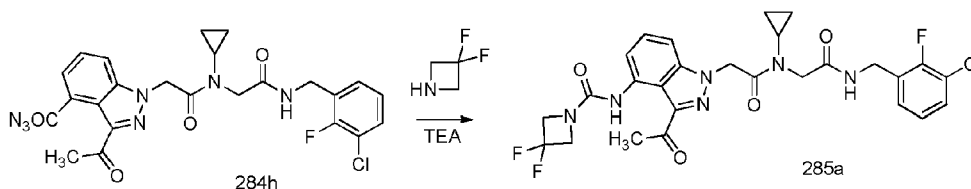
Etapa-7: Prepararea azidei de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil (284h)

Compusul **284h** s-a preparat din acid 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilic (**284g**) (320 mg, 0,639 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil (**284h**) (300 mg, 0,57 mmoli, 89% randament) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES⁻): 560,3 (M+Cl).

Etapa-8: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (284i)

Compusul **284i** s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil (**284h**) (150 mg, 0,285 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoropiperidină (90 mg, 0,57 mmoli) utilizând TEA (0,16 mL, 1,14 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [Prima coloană: gel de silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%, cea de-a doua coloană: gel de silice (12g), s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani 0 la 100%] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (**284i**) (20 mg, 0,032 mmoli, 11,33 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,14 - 8,02 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,82 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -101,19; -121,60; MS (ES⁺): 641,5 (M+Na); (ES⁻): 617,4 (M-1).

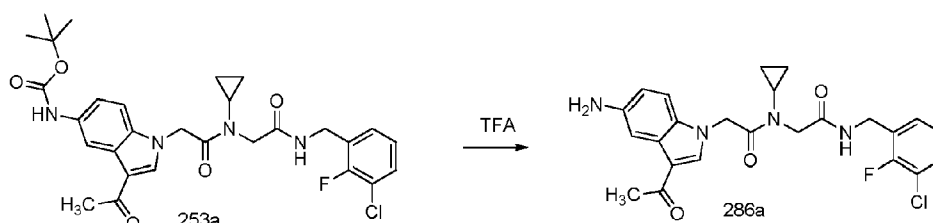
Scheme 285

**Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoroazetidină-1-carboxamidei (285a)**

Compusul **285a** s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil (**284h**) (150 mg, 0,285 mmoli) și hidroclorură de 3,3-difluoroazetidină (73,9 mg, 0,570 mmoli) utilizând TEA

- (0,16 mL, 1,14 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare dublă prin cromatografie pe coloană [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoroazetidină-1-carboxamidă (**285a**) (25 mg, 0,042 mmoli, 15% randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,16 - 7,03 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,54 (t, *J* = 12,6 Hz, 4H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,09 - 0,97 (m, 2H), 0,97 - 0,84 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 99,58; - 121,59; MS (ES+): 591,5 (M+1); MS (ES-): 589,4 (M-1); 625,5 (M+Cl).

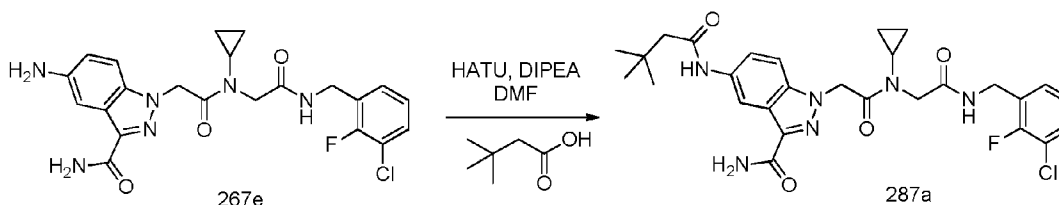
Scheme 286



Prepararea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (286a)

- Compusul **286a** s-a preparat din (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamate de terț-butil (**253a**) (20 mg, 0,035 mmoli) și acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,16 mL, 2,1 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 3:1)] 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**286a**) (12 mg, 73%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,54 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,15 - 2,96 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,04 - 0,79 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 121,63; MS (ES+): 471,4 (M + 1); MS (ES-): 505,3 & 507,2 (M+Cl).

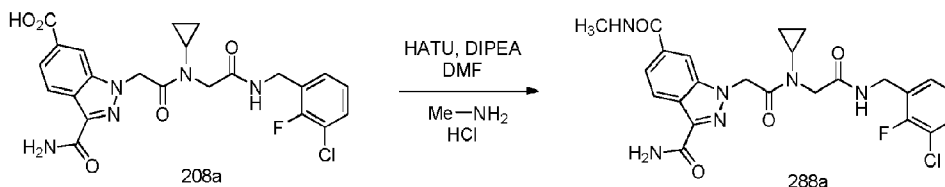
Scheme 287



- Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (287a)**

- Compusul **287a** s-a preparat din 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**267e**) (50 mg, 0,11 mmoli) și acid 3,3-dimetilbutanoic (0,016 mL, 0,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**287a**) (50 mg, 83%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,44 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,45 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (td, *J* = 7,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 2,20 (s, 2H), 1,04 (s, 9H), 1,02 - 0,85 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES+): 571,5 (M+1); 593,5 & 595,5 (M+Na).

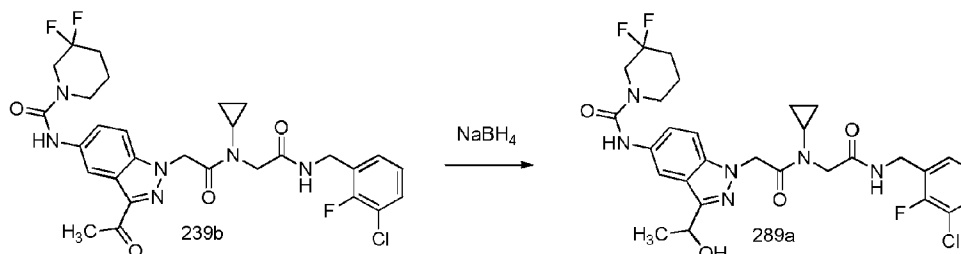
Scheme 288



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N6-metil-1H-indazol-3,6-dicarboxamidei (288a)

Compusul **288a** s-a preparat din acid 3-carbamoyl-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxylic (**208a**) (50 mg, 0,1 mmoli) și metanamină hidroclorură (10 mg, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N6-metil-1H-indazol-3,6-dicarboxamidă (**288a**) (12 mg, 23%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,18 - 3,03 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,09 - 0,78 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,62; MS (ES-): 549,3 & 551,5 (M+Cl).

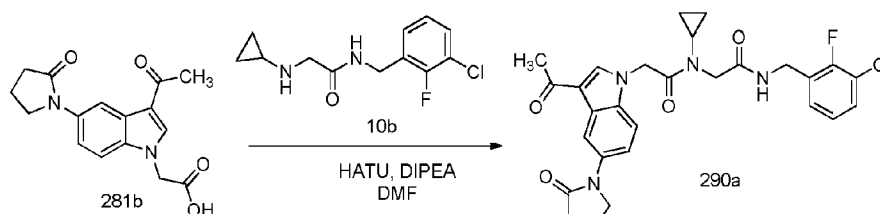
Scheme 289



Prepararea N-(1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-(1-hidroxi-etil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (289a)

La o suspensie de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (**239b**) (50 mg, 0,08 mmoli) în MeOH (10 mL) s-a adăugat borohidruură de sodiu (12 mg, 0,32 mmoli) și s-a agitat timp de 1h la temperatura camerei. Amestecul s-a extras cu acetat etilic (3 x 30 mL), stratul organic s-a combinat, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 40%] pentru a se obține N-(1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-(1-hidroxi-etil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (**289a**) (30 mg, 0,048 mmoli, 60% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,45 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,33 (d, $J = 40$ Hz, 1H), 5,10 - 4,96 (m, 1H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,81 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,17 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,04 - 0,93 (m, 2H), 0,93 - 0,83 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -101,13, -121,65; MS (ES+): 643,5 (M+Na); (ES-): 619,5 (M-1).

Scheme 290

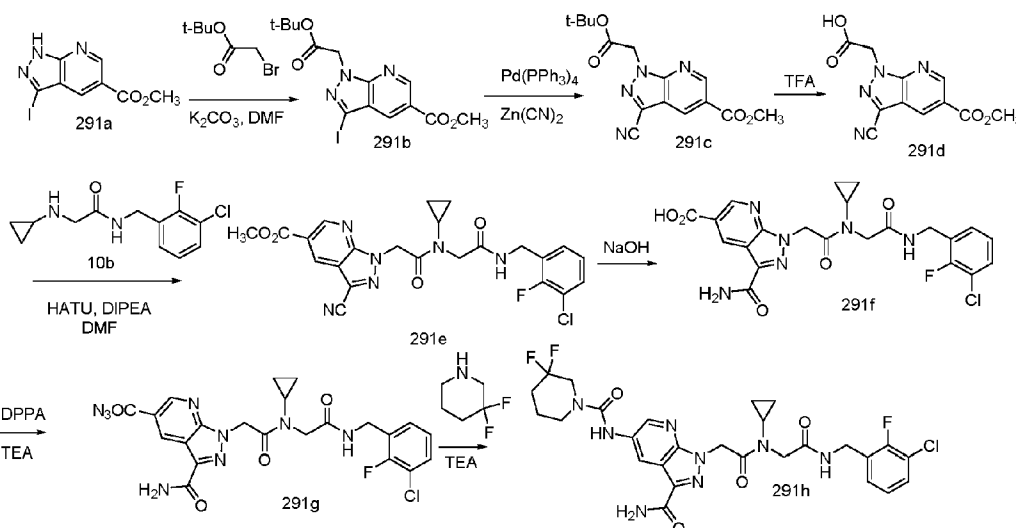


Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (290a)

Compusul **290a** s-a preparat din acid 2-(3-acetil-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetic (**281b**) (138 mg, 0,33 mmoli) și N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-

(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (128 mg, 0,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani 0-100%]] 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**290a**) (26 mg, 0,05 mmoli, 14% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 1H), 2,54 - 2,46 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (p, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,02 - 0,85 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,63; MS (ES+): 539,5 (M+1), 561,5 (M+Na); MS (ES-): 537,4 (M-1); 573,4 (M+Cl).

Scheme 291



Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-3-carboxamidei (291h)
Etapă-1: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (291b)

Compusul **291b** s-a preparat din 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (**291a**) (950 mg, 3,13 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu hexani/EtOAc (1:0 la 2:1)] 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (**291b**) (595 mg, 46% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 440,3 (M+Na).

Etapă-2: Prepararea 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (291c)

Compusul **291c** s-a preparat din 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (**291b**) (341 mg, 0,82 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 207. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu hexani/EtOAc (1:0 la 3:1)] 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (**291c**) (188 mg, 73% randament) sub forma unui solid galben; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 339,3 (M+Na).
Etapă-3: Prepararea acidului 2-(3-ciano-5-(metoxycarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acetic (291d)

Compusul **291d** s-a preparat din 1-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (**291c**) (293 mg, 0,93 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-ciano-5-(metoxycarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acetic (**291d**) sub forma unui cauciuc maroniu care s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară.

Etapă-4: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilatul metilic (291e)

Compusul **291e** s-a preparat din acid 2-(3-ciano-5-(metoxycarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acetic (**291d**) (241 mg, 0,93 mmoli) și N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-

(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (285 mg, 1,11 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilat de metil (**291e**) (338 mg, 73% randament) sub forma unui cauciuc maroniu; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,06 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 1,04 - 0,86 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,57; MS (ES⁺): 499,4 (M+1).

Etapa-5: Prepararea acidului 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilic (291f)

Compusul **291f** s-a preparat din 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilat de metil (**291e**) (326 mg, 0,65 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 43.

Aceasta a obținut după finalizare acid 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilic (**291f**) (200 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,16 - 2,98 (m, 1H), 1,03 - 0,85 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,56; MS (ES⁺): 503,4 (M+1); 525,4 și 527,4 (M+Na).

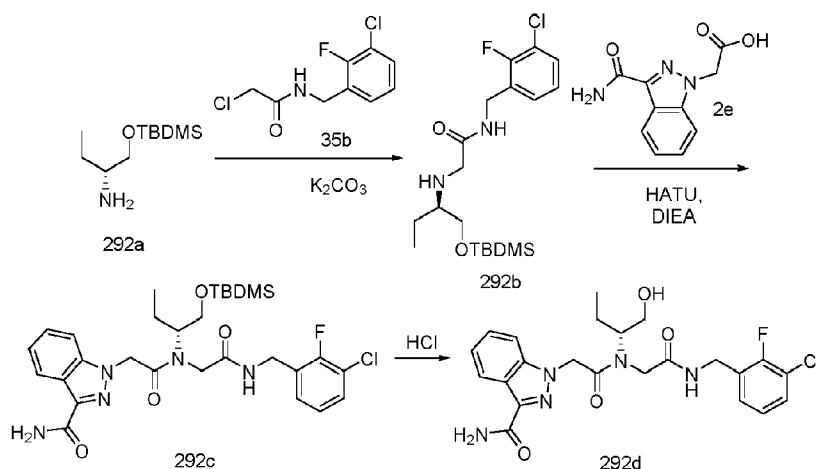
Etapa-6: Prepararea azidei de 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carbonil (291g)

Compusul **291g** s-a preparat din acid 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carboxilic (**291f**) (100 mg, 0,2 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare azidă de 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carbonil (**291g**) care s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară.

Etapa-7: Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-3-carboxamidei (291h)

Compusul **291h** s-a preparat din azidă de 3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carbonil (**291g**) (105 mg, 0,2 mmoli) și hidrociorură de 3,3-difluoropiperidină (63 mg, 0,4 mmoli) utilizand TEA (0,11 mL, 0,8 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (8 g), s-a eluat cu DCM în metanol (1:0 la 9:1)] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino-2-oxoetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-3-carboxamidă (**291h**) (15 mg, 12% randament timp de două etape) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,19 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 2H), 1,04 - 0,75 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -101,19, -121,59; MS (ES⁺): 643,5 (M+Na); (ES⁻): 655,5 și 657,5 (M+Cl).

Scheme 292



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (292d)

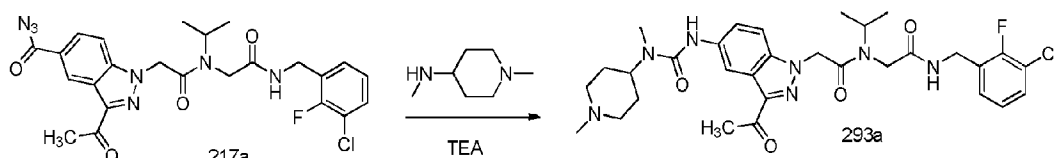
Etapa-1: Prepararea (R)-2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (292b)

Compusul **292b** s-a preparat în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 din 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**35b**) (300 mg, 1,27 mmoli) și (R)-1-((terț-butildimetilsilil)oxi)butan-2-amină (**292a**) (284 mg, 1,4 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Gant, Thomas G. și Sarshar, Sepehr; în Cererea int. PCT, 2009032843). Aceasta a obținut după finalizare (R)-2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**292b**) sub forma unui ulei incolor care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 403,4 (M+1); MS (ES-): 401,4 (M-1), 437,4 (M+Cl). Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**292c**)

Compusul **292c** s-a preparat din (R)-2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**292b**) (300 mg, 0,74 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (163 mg, 0,74 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu metanol în DCM de la 0-20%] (R)-1-(2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**292c**) (171 mg, 38% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 604,5 (M+1); 626,5 (M+Na); MS (ES-): 602,5 (M-1). Etapa-3: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**292d**)

La o soluție agitată de (R)-1-(2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**292c**) (162 mg, 0,27 mmoli) în MTBE (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei HCl conc. (0,223 mL, 2,68 mmoli) și s-a agitat timp de 1 h. Reacția s-a concentrat in vid pentru uscare, s-a bazificat cu NaHCO₃ saturat apos și s-a extras cu acetat etilic (2 x 50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat pentru uscare. Restul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [Prima coloană, gel de silice, (12 g) s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani de la 0-100%; cea de-a doua coloană, Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu metanol în DCM de la 0-10%]) pentru a se obține (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**292d**) (18 mg, 0,04 mmoli, 14% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (t, *J* = 5,7 Hz) & 8,72 (t, *J* = 5,9 Hz) (2t, 1H), 8,26 - 8,13 (m, 1H), 7,77 & 7,72 (2s, 1H), 7,56 - 6,93 (m, 7H), 5,71 - 3,89 (m) (6H), 4,24 și 3,86 (2s, 2H), 3,65 - 3,33 (m, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz) & 0,75 (t, *J* = 7,3 Hz) (2t, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,27, -121,59; MS (ES+): 490,4, 492,4 (M+1); MS (ES-): 488,4, 490,3 (M-1), 524,4, 526,4 (M+Cl).

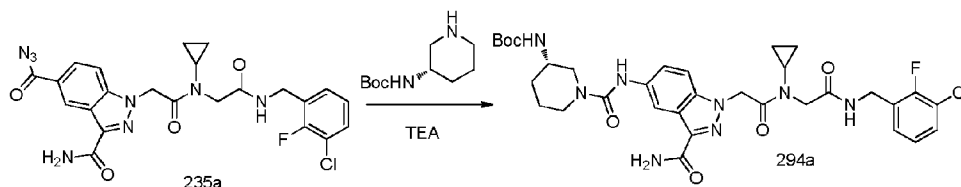
Scheme 293



Prepararea 2-(3-acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (293a)

Compusul **293a** s-a preparat din azidă de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**217a**) (500 mg, 0,95 mmoli) și N,1-dimetilpiperidin-4-amină (243 mg, 1,9 mmoli), utilizând TEA (0,26 mL, 1,9 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] 2-(3-acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă (**293a**) (38 mg, 7% randament) ca un solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz) și 8,35 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,00 (m, 4H), 5,63 și 5,47 (2s, 2H), 4,62 - 4,52 și 4,28 - 4,24 (2m, 1H), 4,47 (d, $J = 5,6$ Hz) și 4,32 (d, $J = 5,9$ Hz) (2d, 2H), 4,17 și 3,85 (2s, 2H), 4,13 - 3,96 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,87-2,79 și 2,01 - 1,90 și 1,80 - 1,64 și 1,56 - 1,46 (4m, 11H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz) și 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz) (2d, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,22, -121,78; MS (ES+) 628,7 (M+1); (ES-) 626,6 (M-1).

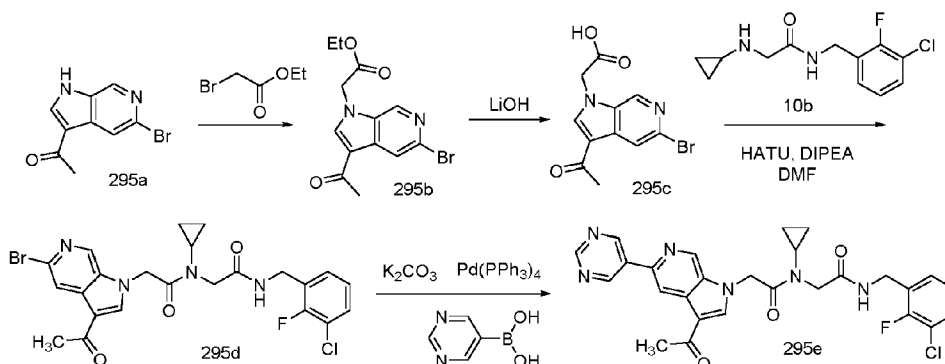
Scheme 294



Prepararea 1-((3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamoil)piperidin-3-il)carbamatului de (S)-terț-butil (294a)

Compusul **294a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (750 mg, 0,71 mmoli) și piperidin-3-ilcarbamate de (S)-terț-butil (285 mg, 1,423 mmoli), utilizand TEA (0,2 mL, 1,4 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 40%] urmată de HPLC preparativă [C_{18} coloană, s-a eluat cu CH_3CN în apă 0-100%] 1-((3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamoil)piperidin-3-il)carbamate de (S)-terț-butil (**294a**) (86 mg, 17% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59-7,42 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 6,97-6,85 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,08 - 3,86 (m, 4H), 3,44 - 3,24 (m, 3H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,86 - 2,59 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,83 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,73 (TFA varf), -121,62; MS (ES+) 699,7 (M+1); (ES-) 697,7 (M-1).

Scheme 295



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (295e)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetatului de etil (295b)

Compusul **295b** s-a preparat în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56 din 1-(5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-3-il)etanonă (**295a**) (1,2 g, 5,02 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Hynd, George și colab.; în Cererea int. PCT, 2014174021). Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (24 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30%] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetat de etil (**295b**) (850 mg, 52% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 325,3, 327,3 (M+1), 347,3, 349,3 (M+Na); MS (ES-): 359,2, 361,2 (M+Cl).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetic (295c)

Compusul **295c** s-a preparat din 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetat etilic (**295b**) (500 mg, 1,54 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetic (**295c**) (260 mg, 0,88 mmoli, 57% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,42 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,46 (s, 3H); MS (ES-): 295,1, 297,1 (M-1).

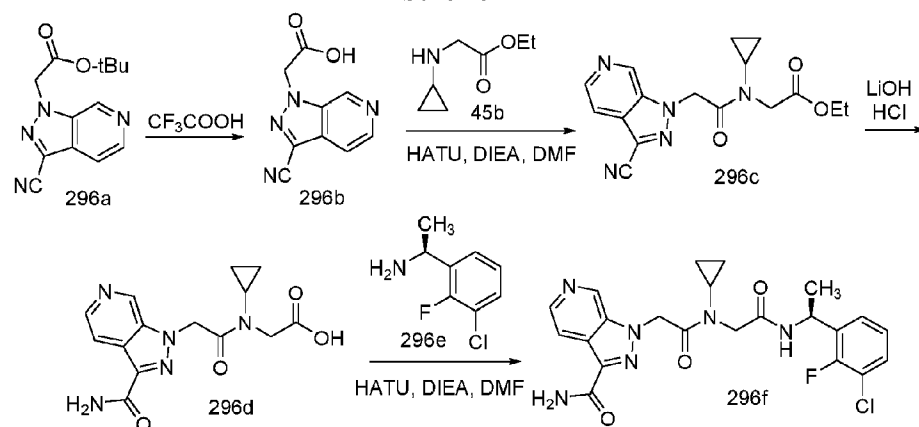
Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (295d)

Compusul **295d** s-a preparat din acid 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetic (**295c**) (250 mg, 0,84 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (259 mg, 1,01 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**295d**) (70 mg, 15% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,05 - 0,94 (m, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES+) 535,4, 537,4 (M+1); MS (ES-): 569,3, 571,3 (M+Cl).

Etapa-4: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (295e)

Compusul **295e** s-a preparat în conformitate pentru a se obține 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**295d**) (65 mg, 0,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 92. Aceasta a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu DMA80 - DCM 0 la 20%] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**295e**) (55 mg, 0,1 mmoli, 85% randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 9,41 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 7,7, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 2H), 0,98 - 0,88 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES+) 535,5 (M+1), MS (ES-): 569,4 (M+Cl).

Scheme 296



Prepararea (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridină-3-carboxamidei (296f)

Etapa-1: Prepararea acidului 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetic (296b)

Compusul **296b** s-a preparat din 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetat de *tert*-butil (**296a**) (995 mg, 3,85 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, 2014002058, 03 Jan 2014) utilizând TFA (2,5 mL, 2,66 mmoli) în CH₂Cl₂ (30 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetic (**296b**) (1,78 g) sub forma unui cauciuc maroniu care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapa-2: Prepararea 2-(2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetatului de etil (296c)

Reacționarea acidului 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetic (**296b**) (389 mg, 1,93 mmoli) cu 2-(ciclopropilamino)acetat de etil (**45b**) (413 mg, 2,89 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetat etilic (**296c**) (317 mg, 50%) sub forma unui cauciuc maroniu; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,18 - 3,99 (m, 4H), 3,20 - 3,03 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (dd, *J* = 27,3, 5,5 Hz, 4H); MS (ES⁺): 350,2 (M+Na).

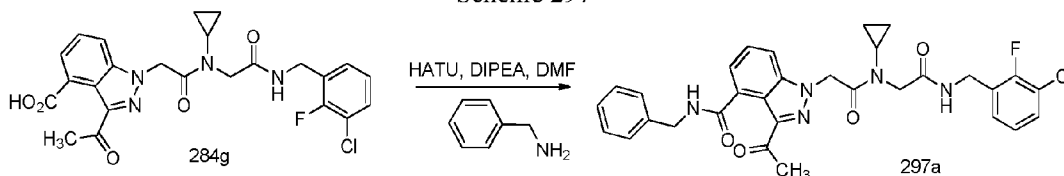
Etapa-3: Prepararea acidului 2-(2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetic (296d)

La o soluție de 2-(2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetat etilic (**296c**) (308 mg, 0,941 mmoli) în THF (20 mL) și MeOH (20,00 mL) s-a adăugat o soluție de hidroxid de litiu hidrat (242 mg, 5,65 mmoli) în apă (20 mL) și s-a agitat la RT timp de 15 h. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a se îndepărta THF și metanolul. Restul s-a tratat cu apă (15 mL) și acidat cu atenție cu 4 N HCl urmată de concentrare pentru uscare pentru a se obține acid 2-(2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetic (**296d**) (660 mg) sub forma unui cauciuc maroniu care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁻): 316,2 (M-1).

Etapa-4: Prepararea (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridină-3-carboxamidei (296f)

Reacționarea acidului 2-(2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetic (**296d**) (102 mg, 0,32 mmoli) cu hidroclorură de (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamină (**296e**) (70,8 mg, 0,320 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridină-3-carboxamidă (**296f**) (24 mg, 16% timp de două etape) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,15 - 4,96 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0,82 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -122,71; MS (ES⁺): 495,1 & 497,1 (M+Na); MS (ES⁻): 471,2 (M-1) & 507,1 (M+Cl).

Scheme 297

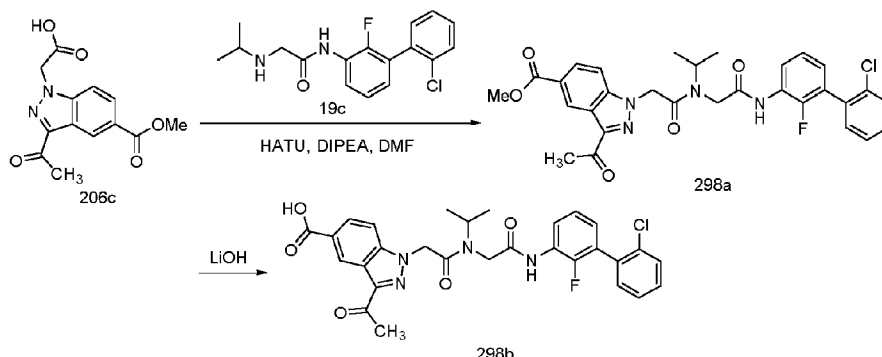


Prepararea 3-acetil-N-benzil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxamidei (297a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilic (**284g**) (50 mg, 0,10 mmoli) cu fenilmetanamină (0,017 mL, 0,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic, 1:0 la 1:2] 3-acetil-N-benzil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxamidă sub forma unui solid alb (**297a**) (21 mg, 36%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,18 (m, 9H), 7,10 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,19-3,05

(m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,09 - 0,84 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,61; MS(ES+): 612,5 & 614,5 (M+Na); MS (ES-): 624,5 & 626,5 (M+Cl).

Scheme 298



Prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(izopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (298b)

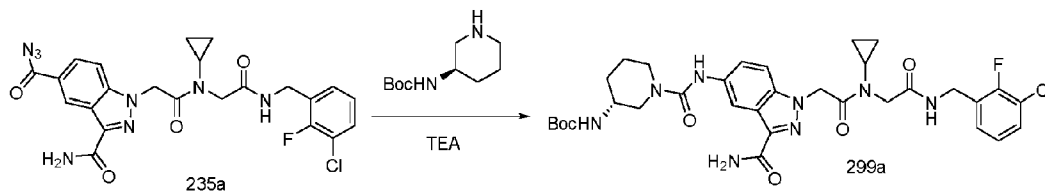
Etapa 1: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (298a)

Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acetic (**206c**) (2,35 g, 8,51 mmoli) cu N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (2,1 g, 6,55 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut produsul brut. Produsul brut s-a agitat cu 50% EtOAc-hexan (50 mL) și solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu EtOAc (2 x 1 mL) pentru a se obține 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilat metilic (**298a**) (3,0 g, 79 % randament) sub forma unui solid alb stins. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de rotameri) δ 10,27 și 9,74 (2s, 1H), 8,85 și 8,83 (2dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,16-8,09 și 7,98-7,90 (2m, 1H), 8,07 și 8,02 (2dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,83 - 6,99 (m, 7H), 5,82 și 5,64 (2s, 2H), 4,69 - 4,57 și 4,38 - 4,27 (2m, 1H), 4,47 și 4,09 (2s, 2H), 3,912 și 3,906 (2s, 3H), 2,65 și 2,64 (2s, 3H), 1,29 și 1,07 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); MS (ES+) 579,5 (M+1), MS(ES-) 613,6 (M+Cl).

Etapa 2: prepararea acidului 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(izopropil) amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (298b)

Reacționarea 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(izopropil) amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilatului metilic (**298a**) (3 g, 5,18 mmoli) cu hidroxid de litiu (0,37 g, 15,54 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare acid 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**298b**) (2,75 g, 94 % randament) sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 10,28 și 9,75 (2s, 1H), 8,83 și 8,81 (2dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,1 - 6,98 (m, 9H), 5,81 și 5,63 (2s, 2H), 4,70 - 4,57 și 4,39 - 4,26 (2m, 1H), 4,47 și 4,09 (2s, 2H), 2,65 și 2,64 (2s, 3H), 1,29 și 1,07 (2d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,84, -126,96; MS(ES-) 563,5 (M-1), 599,5 (M+Cl).

Scheme 299

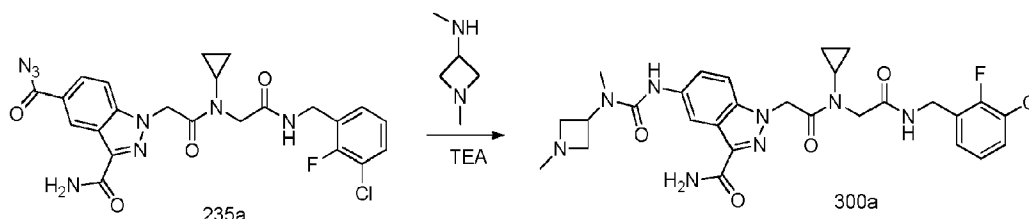


Prepararea (1-(3-carbamoi-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamoi)piperidin-3-ilcarbamatului de R)-terț-butil (299a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoi-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (750 mg, 0,712 mmoli) cu piperidin-3-ilcarbamate de (R)-terț-butil (285 mg, 1,42 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12g), s-a eluat cu 0 la 40% DMA-80 în DCM] și HPLC preparativă [C_{18} coloană, s-a eluat cu CH_3CN în apă de la 0-100%] (1-(3-carbamoi-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamoi)piperidin-3-ilcarbamate de (R)-terț-butil (**299a**) (75 mg, 15 % randament) sub forma unui solid alb. ^1H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,12(m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 7,31(s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,12 - 3,84 (m, 4H), 3,42 - 3,21 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,87 - 2,58 (m, 2H), 1,90 - 1,59 (m, 2H), 1,48 - 1,28 (m, 11H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,96 - 0,81 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -74,22 (TFA varf), -121,62; MS (ES+) 699,7 (M+1); (ES-) 697,7 (M-1).

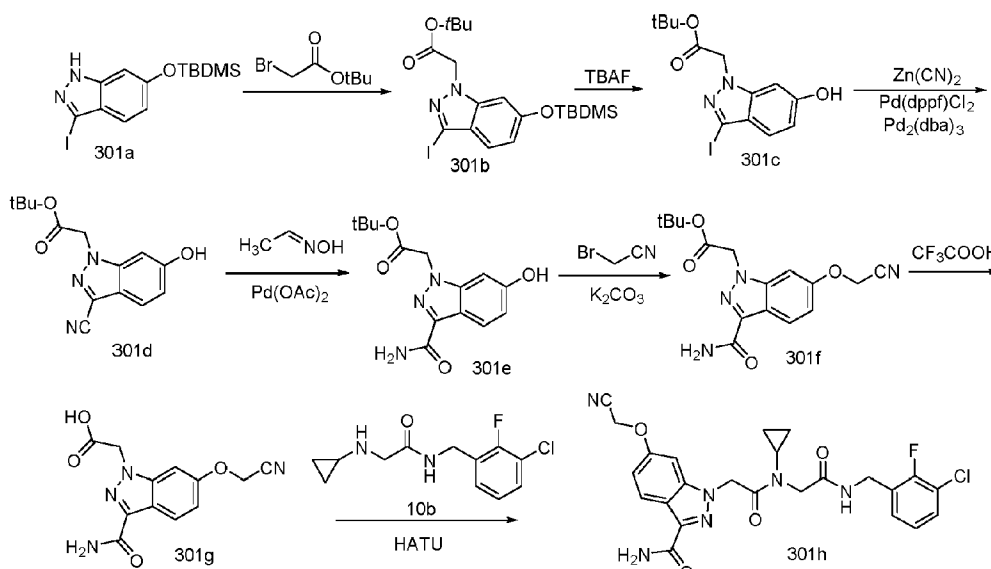
Scheme 300



Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilazetidina-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (300a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoi-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (500 mg, 0,47 mmoli) cu N,1-dimetilazetidin-3-amină (86 mg, 0,85 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie [silice (40g), s-a eluat cu 0 la 40%DMA80 în DCM], apoi [silice (24 g), s-a eluat cu 0 la 90% EtOAc/MeOH(9:1) în hexan] și HPLC prep. [C_{18} coloană, 5 injecții, s-a eluat cu CH_3CN în apă (conținând 0,1% TFA) de la 0-100%], urmată de liofilizarea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilazetidina-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**300a**) (65 mg, 26 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,93 - 4,69 (m, 2H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,49 - 3,31 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,03 - 0,96 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73,80 (TFA varf), -121,54; MS (ES+) 599,6 (M+1); (ES-) 597,5 (M-1).

Scheme 301



Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(cianometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (301h)

Etapă 1: Prepararea 2-(6-(terț-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (301b)

Reacționarea 6-(terț-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazolului (**301a**) (36,2 mmoli, product brut preparat în conformitate cu procedura raportată de Atobe, Masakazu și colab.; în Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24(5), 1327-1333; 2014) cu 2-bromoacetat de terț-butil (6,41 mL, 43,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare 2-(6-(terț-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetat de

terț-butil sub forma unui cauciuc maroniu (**301b**) (17,25 g, utilizat ca atare în etapa următoare). MS (ES+): 489,4 (M+1).

Etapă 2: Prepararea 2-(6-hidroxi-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț-butil* (301c**)**

La o soluție de 2-(6-(*terț*-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* (**301d**) (17,68 g, brut) în THF (200 mL) s-a răcit până la 0 °C s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (10,96 g, 39,8 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a turnat în gheață-apă (300 mL), s-a extras cu acetat etilic (300, 200 mL). Extractele combinate organice s-au spălat cu saramură (300 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Productul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/EtOAc (1:0 la 3:1)] pentru a se obține 2-(6-hidroxi-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* sub forma unui solid galben (**301c**) (7,61 g, 56% timp de 4 etape). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,94 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,79 (m, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); MS(ES⁺): 397,2 (M+Na).

Etapă 3: Prepararea 2-(3-ciano-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț-butil* (301d**)**

Un amestec de 2-(6-hidroxi-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* (**301c**) (3,1 g, 8,28 mmoli), dicianozinc (1,07 g, 9,11 mmoli), Pd₂(dba)₃ (0,76 g, 0,83 mmoli), și [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂) (0,68 g, 0,83 mmoli) în DMF (35 mL) și apă (3,5 mL) s-a agitat la 80 °C timp de 3 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (200 mL), s-a spălat cu apă (80 mL), NaHCO₃ sat. (60 mL) și saramură (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Productul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/acetat etilic (1:0 la 3:1)] pentru a se obține 2-(3-ciano-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* sub forma unui solid galben (**301d**) (880 mg, 39%); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 1,41 (s, 9H); MS(ES⁺): 296,3 (M+Na).

Etapă 4: Prepararea 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț-butil* (301e**)**

Un amestec de 2-(3-ciano-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* (**301d**) (858 mg, 3,14 mmoli), acetat de paladiu (II) (71,9 mg, 0,31 mmoli), trifenilfosfină (166 mg, 0,63 mmoli), și oximă acetaldehidică (0,39 mL, 6,28 mmoli) în etanol (20 mL) și apă (5 mL) a fost refluxat timp de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la RT, s-a diluat cu acetat etilic (60 mL), s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Productul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/acetat etilic (1:0 la 0:1)] pentru a se obține 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* sub forma unui solid alb (**301e**) (749 mg, 82%). MS (ES⁻): 290,3 (M - 1).

Etapă 5: Prepararea 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț-butil* (301f**)**

O suspensie de 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* (**301e**) (100 mg, 0,34 mmoli) în DMF (5 mL) s-a tratat cu carbonat de Potasiu (96 mg, 0,69 mmoli) și 2-bromoacetanitril (0,025 mL, 0,34 mmoli) urmată de agitare la RT timp de 13 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (100 mL), s-a spălat cu apă (2 x 50 mL), saramură (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a se obține 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetat de *terț-butil* sub forma unui solid galben (**301f**) (107 mg, utilizat ca atare în etapa următoare). MS(ES⁺): 353,3 (M+Na).

Etapă 6: Prepararea acidului 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetic (301g**)**

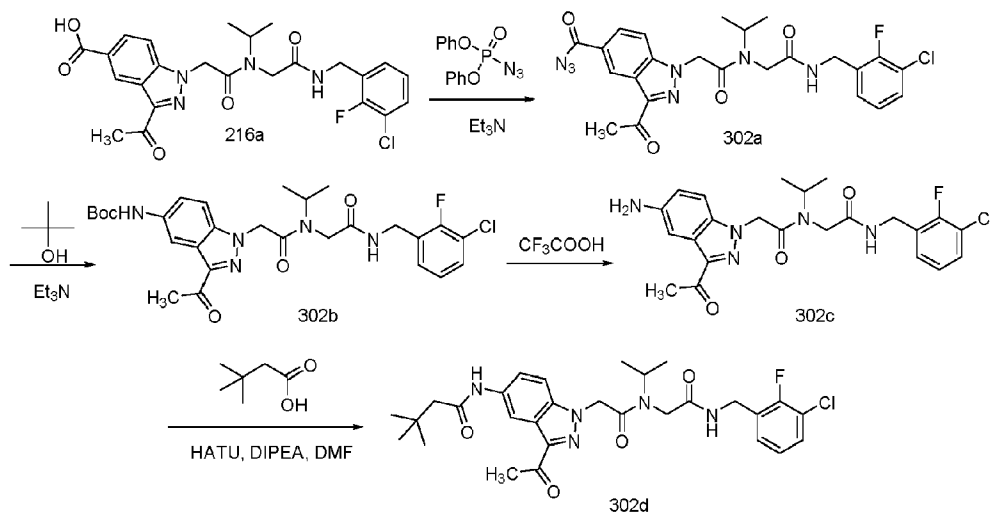
Reacționarea 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț-butil* (**301f**) (0,113 g, 0,34 mmoli, brut) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,264 mL, 3,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare acid 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetic (**301g**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapă 7: Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(cianometoxi)-1H-indazol-3-carboxamidei (301h**)**

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetic (**301g**) (0,094 g, 0,34 mmoli, brut) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (0,11 g, 0,41 mmoli) (10b) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(cianometoxi)-1H-indazol-3-carboxamidă (**301h**) (44 mg, 25% timp de 3 etape) sub forma unui solid maroniu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 1,06 - 0,84 (m, 4H); ¹⁹F RMN

(282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,56; MS(ES⁺): 513,5 & 515,5 (M+1); MS (ES⁻): 547,4 & 549,4 (M+Cl).

Scheme 302



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-dimetilbutanamidei (302d)

Etapa-1: Prepararea azidei de 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (302a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**216a**) (200 mg, 0,4 mmoli) cu fosforazidat difenilic (0,088 mL, 0,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 129 a obținut după finalizare azidă de 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil brută (**302a**), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapa-2: Prepararea 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamului de terț-butil (302b)

Reacționarea azidei de 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**302a**) (210 mg, 0,4 mmoli) cu 2-metilpropan-2-ol (0,23 mL, 2,39 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbam de terț-butil (**302b**) (20 mg, 9% timp de două etape) sub forma unui solid alb; MS (ES⁺) 574,6, 575,6 (M+1); (ES⁻) 572,6 (M-1); 608,5, 610,5 (M+Cl).

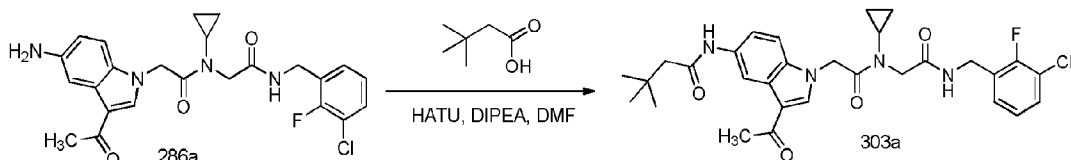
Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (302c)

Reacționarea 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamului de terț-butil (**302b**) (18 mg, 0,03 mmoli) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,193 mL, 2,51 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidă brută (**302c**), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapa-4: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-dimetilbutanamidei (302d)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-izopropilacetamidei (**302c**) (14,69 mg, 0,031 mmoli) cu acid 3,3-dimetilbutanoic (6,04 μ L, 0,047 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-dimetilbutanamidă (**302d**) (11 mg, 62% timp de două etape) sub forma unui solid galben deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,83 (t, *J* = 5,7 Hz) și 8,35 (t, *J* = 5,8 Hz) (2t, 1H), , 8,56 - 8,48 (m, 1H), 7,72 - 6,89 (m, 5H), 5,65 și 5,49 (2s, 2H), 4,64 - 4,49 și 4,30 - 4,18 (2m, 1H), , 4,47 (d, *J* = 5,5 Hz) și 4,32 (d, *J* = 5,8 Hz) (2d, 2H), 4,17 și 3,84 (2s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,21 și 1,99 (2s, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 6H), 1,04 și 1,04 (2s, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,22, -121,75; MS (ES⁺): 572,7 (M+1).

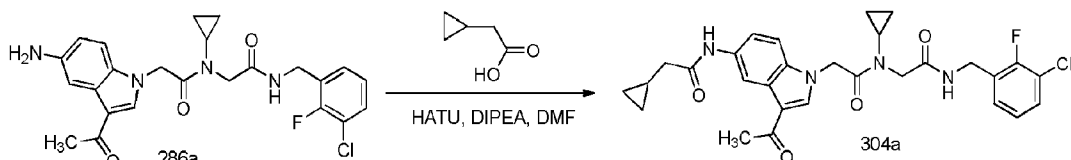
Scheme 303



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamidei (303a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**286a**) (14,36 mg, 0,031 mmoli) cu acid 3,3-dimetilbutanoic (5,95 μ L, 0,046 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:2)] N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamidă (**303a**) (11 mg, 63%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,78 (s, 1H), 8,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 7,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 1,03 (s, 9H), 1,00 - 0,87 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,63; MS (ES+): 591,6 (M+Na).

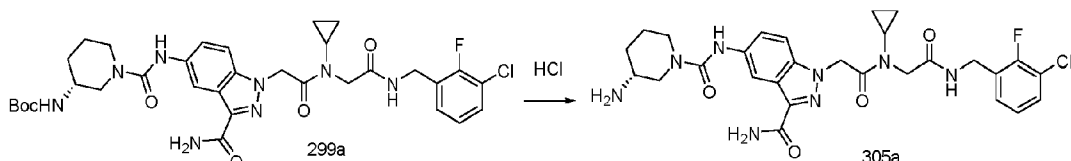
Scheme 304



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (304a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**286a**) (14,36 mg, 0,031 mmoli) cu acid 2-ciclopropilacetic (4,34 μ L, 0,046 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:2)] 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**304a**) (11 mg, 65%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,80 (s, 1H), 8,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (td, $J = 7,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,33 - 0,81 (m, 5H), 0,55 - 0,40 (m, 2H), 0,29 - 0,14 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,62; MS (ES+): 553,6 (M+1); MS (ES-): 551,4 & 553,6 (M-1).

Scheme 305

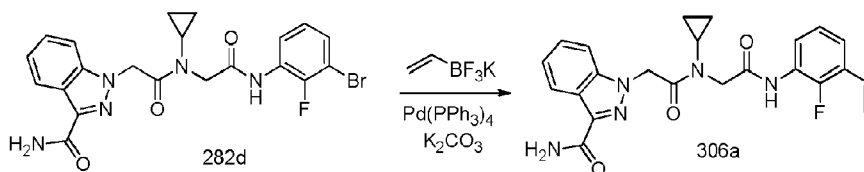


Prepararea (R)-5-(3-aminopiperidină-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (305a)

La o soluție de (R)-5-(3-aminopiperidină-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**299a**) (40 mg, 0,067 mmoli) în MeOH (15 mL) s-a adăugat HCl (3N în MeOH) (0,19 mL, 0,57 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat in vid și rest obținut s-a purificat prin cromatografie flash [silice (12g), s-a eluat cu 0 la 40% DMA-80 în DCM] și HPLC preparativă [C_{18} coloană, s-a eluat cu CH_3CN în apă de la 0-100%]. Frajeciile combinate s-au neutralizat cu NaHCO_3 (sat.) pentru a se obține (R)-5-(3-aminopiperidină-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**305a**) (40 mg, 93 %

randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,57 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,05 - 3,90 (m, 4H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,45 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 1,25 - 1,11 (m, 1H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -73,43 (TFA varf), -121,60; MS (ES+): 599,7 (M+1); (ES-): 597,6 (M-1).

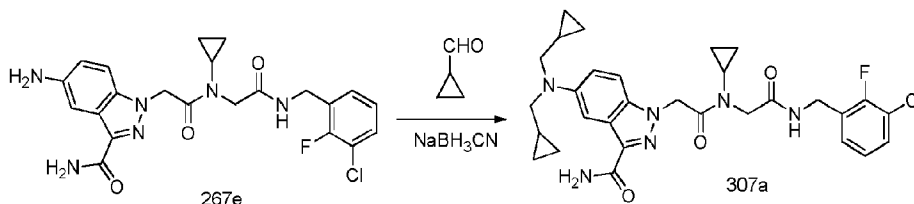
Scheme 306



Prepararea 1-(2-((ciclopropil(2-(2-fluoro-3-vinilfenilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (306a)

Reacționarea 1-(2-((2-(3-bromo-2-fluorofenilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**282d**) (0,3 g, 0,61 mmoli) cu viniltrifluorborat de Potasiu (0,17 g, 1,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 78 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, s-a eluat cu 0 la 20% DMA-80 in DCM] 1-(2-((ciclopropil(2-(2-fluoro-3-vinilfenilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**306a**) (0,21 g, 78 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,86 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,89 - 7,31 (m, 6H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 17,7, 11,2$ Hz, 1H), 5,92 (dd, $J = 17,7, 1,2$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,44 (dd, $J = 11,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 1,07 - 1,00 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -131,22; MS (ES+): 436,5 (M+1), 458,5 (M+Na), MS (ES-): 434,5 (M-1).

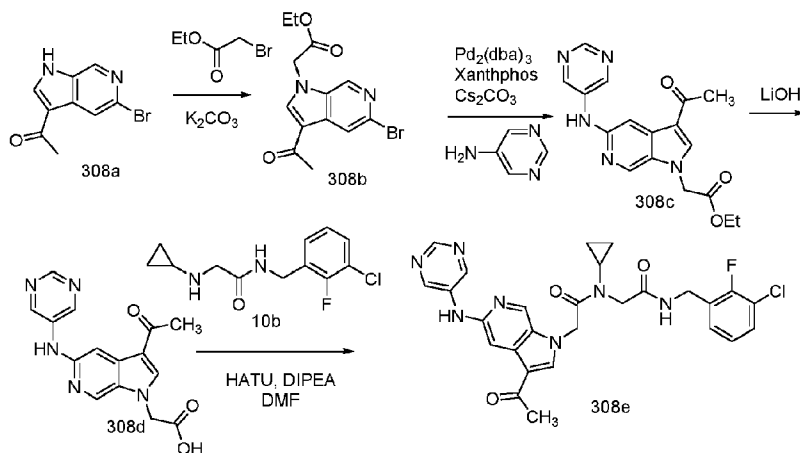
Scheme 307



Prepararea 5-(bis(ciclopropilmetil)amino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (307a)

Reacționarea 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**267e**) (0,08 g, 0,17 mmoli) cu ciclopropancarbaldehidă (0,036 g, 0,51 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 276 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (24 g), s-a eluat cu 0 la 40% DMA-80 in DCM] 5-(bis(ciclopropilmetil)amino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**307a**) (0,045 g, 46 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,50 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 1,15 - 0,82 (m, 6H), 0,54 - 0,35 (m, 4H), 0,30 - 0,13 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -121,59; MS (ES+): 581,6 (M+1), MS (ES-): 615,5 (M+Cl).

Scheme 308



Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil-N-ciclopropilacetamidei (308e)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetatului etilic (308b)

5 Reacționarea 1-(5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-3-il)etanonei (**308a**) (1,2 g, 5,02 mmoli) preparate în conformitate cu procedura descrisă de Hynd, George și colab.; în Cererea int. PCT, 2014174021, 30 Oct 2014) cu bromoacetat etilic (1,12 mL, 10,04 mmoli), carbonat de Potasiu (1,39 g, 10,04 mmoli) în acetonitril (40 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 56 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 24 g, DMA80 în DCM 0 la 30% ca eluanți] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetat etilic (**308b**) (0,85 g, 52 % randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 325,3, 327,3 (M+1), 347,3, 349,3 (M+Na), MS (ES-) 359,2, 361,2 (M+Cl).

15 **Etapa-2: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetatului etilic (308c)**

Compusul **308c** s-a preparat din 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetat etilic (**308b**) (0,2 g, 0,62 mmoli) și pirimidin-5-amină (0,088 g, 0,92 mmoli) utilizând di-terț-butil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (0,052 g, 0,12 mmoli), carbonat de Potasiu (0,17 g, 1,23 mmoli), Pd₂(dba)₃ (0,056 g, 0,062 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie în fază inversă [C18 60 g, acetonitril în 0,1% TFA în apă 0 la 70% ca eluanți] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetat etilic (**308c**) (0,02 g, 10 % randament) sub forma unui solid alb închis; ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 9,12 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 4H).

Etapa-3: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetic (308d)

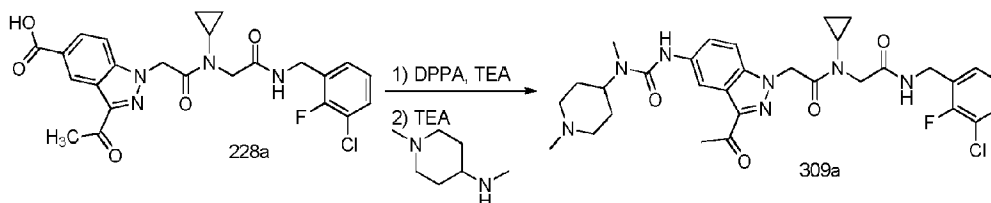
30 Compusul (**308d**) s-a preparat din 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetat etilic (**308c**) (0,02 g, 0,059 mmoli) utilizand o soluție de LiOH (2,82 mg, 0,118 mmoli) în Apă (0,3 mL) și THF (2 mL) în conformitate cu procedura raportată în Schema 129 etapa-2. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetic (**308d**) (0,02 g, 0,059 mmoli, 100 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,06 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,56 (s, 3H); MS (ES+) 312,3 (M+1), MS (ES-) 310,3 (M-1).

Etapa-4: Prepararea 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil-N-ciclopropilacetamidei (308e)

40 Reacționarea acidului 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)acetic (**308d**) (0,02 g, 0,064 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (0,016 g, 0,064 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice 4g, DMA-80 în DCM 0 la 40% ca eluanți] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-N-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil-N-ciclopropilacetamidă (**308e**) (0,008 g, 23 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,8

Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,06 - 0,95 (m, 2H), 0,98 - 0,86 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,60; MS (ES+): 550,5 (M+1); MS (ES-): 584,5 (M+Cl).

Scheme 309

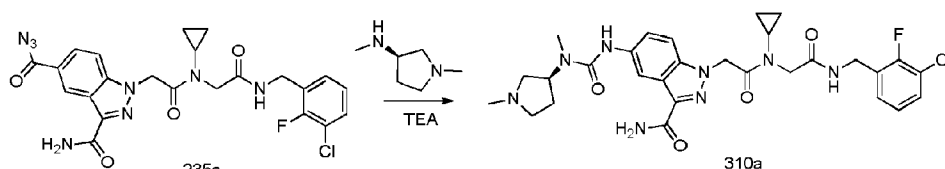


5

Prepararea sării HCl a 2-(3-Acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (309a)

Reacționarea acidului 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**228a**) (0,93 g, 1,85 mmoli) cu fosforazidat difenilic (0,41 mL, 1,85 mmoli), apoi cu N,1-dimetilpiperidin-4-amină (0,29 g, 2,22 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 și etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 40%] și apoi cromatografie în fază inversă preparativă pe coloană [C18 coloană, s-a eluat cu MeOH în apă (conținând 0,1% TFA) de la 0 la 100%], urmată de conversia la sare HCl utilizând HCl (3 N HCl în MeOH, 10 mL) în metanol (10 mL) 2-(3-acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**309a**) (240 mg, 20 % randament) sare HCl sub forma unui solid galben; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,66 - 8,49 (m, 2H), 8,27 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,42 - 4,26 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,71 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,26 - 2,04 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,97 - 0,83 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,64; MS (ES+): 626,7 (M+1); (ES-): 624,6 (M-1).

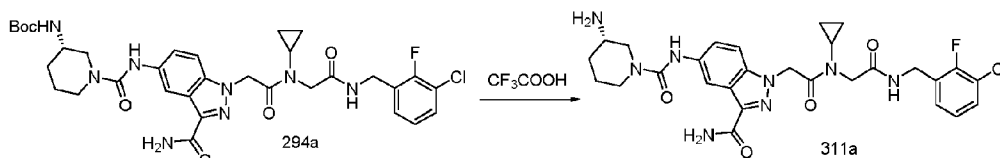
Scheme 310



Prepararea sării HCl a (R)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpirolidin-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (310a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoi-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**235a**) (500 mg, 0,47 mmoli) cu (R)-N,1-dimetilpirolidin-3-amină (98 mg, 0,85 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare, purificare prin cromatografie [silice (40g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 40%]; urmată de [silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc/MeOH(9:1) în hexan de la 0 la 90%], apoi HPLC prep. [C18 coloană, 5 injectări, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) de la 0-100%]; urmată de conversia la sare HCl utilizând HCl (3 N în MeOH, 10 mL) în metanol (10 mL) (R)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpirolidin-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**310a**) (112 mg, 036 % randament) sare HCl sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 - 10,56 (m, 1H), 8,67 - 8,49 (m, 2H), 8,20 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,05 - 4,89 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,69 - 3,41 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 5H), 2,84 (d, $J = 4,8$ Hz) și 2,78 (d, $J = 4,9$ Hz) (2d, 3H), 2,33 - 1,96 (m, 2H), 1,07 - 0,96 (m, 2H), 0,95 - 0,79 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,62; MS (ES+): 613,6 (M+1).

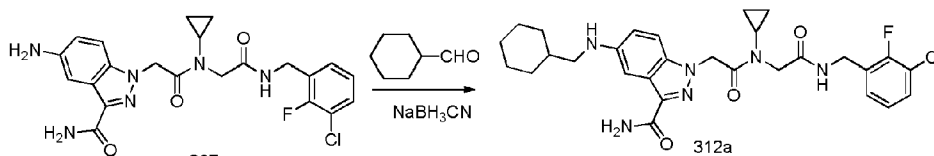
Scheme 311



Prepararea sării TFA a (S)-5-(3-aminopiperidină-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (311a)

- 5 Reacționarea 1-(3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamatului de (S)-terț-butil (**294a**) (185 mg, 0,27 mmoli) cu TFA (0,41 mL, 5,29 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 40%], apoi HPLC prep. [C18 coloană, s-a eluat cu CH₃CN în apă (conținând 0,1% TFA) de la 0-100%] urmată de liofilizarea (S)-5-(3-aminopiperidină-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**311a**) (112 mg, 59 % randament) sare TFA sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,06-7,89 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 2H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,79 (TFA varf), -121,60; MS (ES+): 599,5 (M+1); (ES-): 597,5 (M-1).

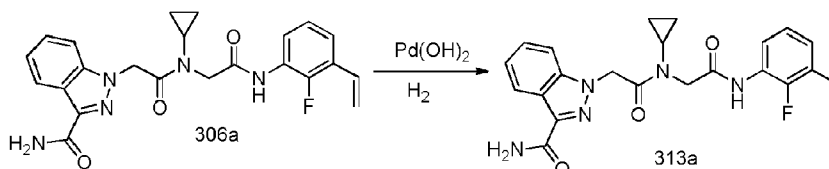
Scheme 312



- 20 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((ciclohexilmetil)amino)-1H-indazol-3-carboxamidei (312a)**

- 25 Reacționarea 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**267e**) (0,1 g, 0,21 mmoli) cu ciclohexancarbaldehidă (0,036 g, 0,32 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 276 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu 0 la 30% DMA-80 în DCM] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(ciclohexilmetilamino)-1H-indazol-3-carboxamidă (**312a**) (0,018 g, 15 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,01 (m, 5H), 6,97 - 6,83 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,50 (m, 3H), 1,33 - 0,80 (m, 10H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,60; MS (ES+): 569,5 (M+1), MS (ES-): 603,5 (M+Cl).

Scheme 313

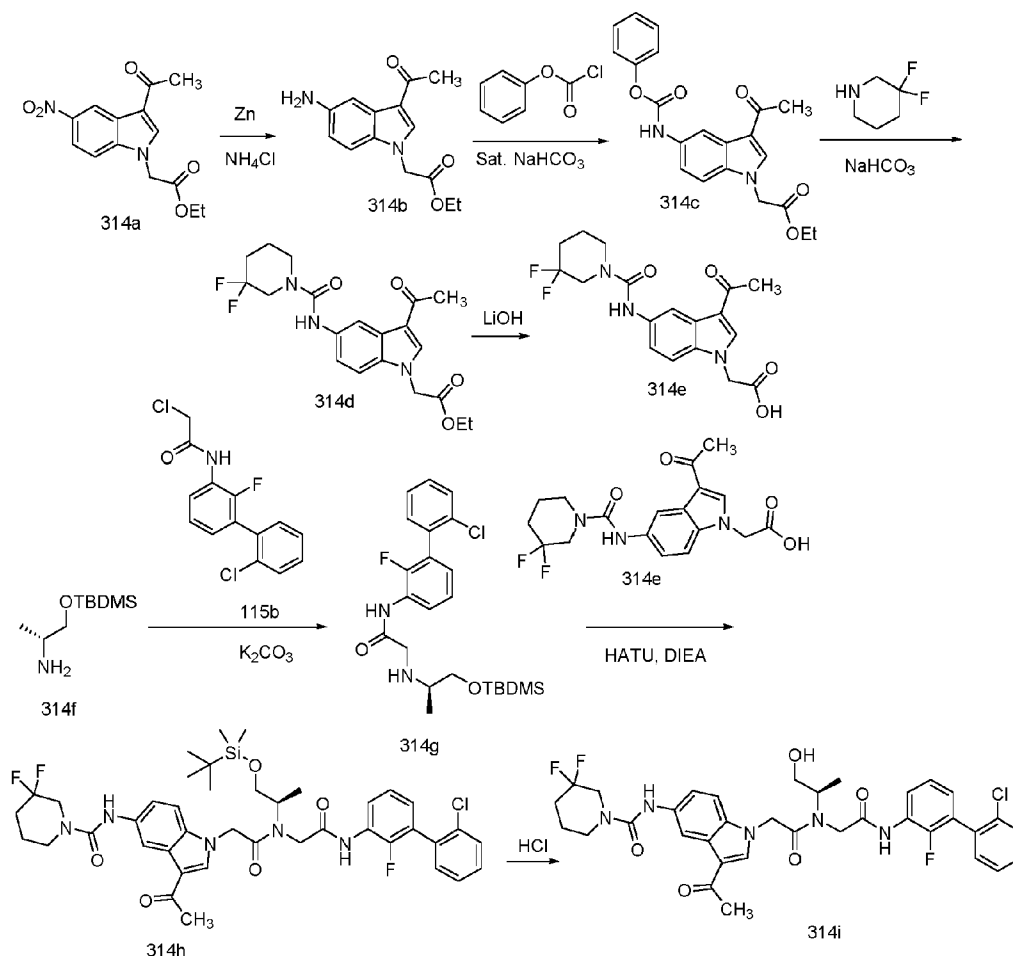


- 35 **Prepararea 1-(2-(ciclopropil(2-((3-etil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (313a)**

- 40 Compusul (**313a**) s-a preparat în conformitate cu procedura raportată în Schema 79 din 1-(2-(ciclopropil(2-(2-fluoro-3-vinilfenilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**306a**) (0,07 g, 0,161 mmoli) în EtOAc (5 mL) utilizand dihidroxipaladiu (0,113 mg, 0,804 μmoli). Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA-80 - DCM, 0 la 20% ca eluanți] pentru a se obține 1-(2-(ciclopropil(2-((3-etil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**313a**) (0,03 g, 43 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,18 (dt, *J* =

8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,90-6,91 (m, 8H), 5,70 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 2,61 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,06 - 0,95 (m, 2H), 1,00 - 0,89 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -131,78; MS (ES⁺): 438,5 (M+1), 460,4 (M+Na), MS (ES⁻): 472,4 (M+Cl).

Scheme 314



5

Prepararea (R)-N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (314i)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)acetatului etilic (314b)

10 Compusul **314b** s-a preparat din 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indol-1-il)acetat etilic (**314a**) (6,00 g, 20,67 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Venkatanarayana, Muvvala și Dubey, Pramod K. în Letters în Organic Chemistry, 9(3), 192-197; 2012) utilizând clorură de amoniu (17,69 g, 331 mmoli), pulbere de zinc (10,82 g, 165 mmoli) în THF (120 mL), metanol (30 mL); în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din

15 Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice 120 g, s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani de la 0-100%] 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)acetat etilic (**314b**) (4,28 g, 80 % randament) sub forma unui solid galben; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,89 (s, 2H, D_2O inlocuibil), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 261,4 (M+1).

20

Etapa-2: Prepararea 2-(3-acetil-5-(fenoxicarbonilamino)-1H-indol-1-il)acetatului etilic (314c)

25 La o soluție bifazică de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)acetat etilic (**314b**) (1,00 g, 3,84 mmoli) în EtOAc (10 mL) și NaHCO_3 sat. (5 mL) s-a adăugat cloroformat de fenil (0,627 mL, 4,99 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 13 h. Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, și s-au concentrat in vid pentru a se obține 2-(3-acetil-5-(fenoxicarbonilamino)-1H-indol-1-il)acetat etilic (**314c**) (1,41 g, 96 % randament) sub forma unui solid maroniu; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,16 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 3H),

7,27 - 7,21 (m, 3H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,87 - 6,66 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 381,4 (M+1).

Etapa-3: Prepararea 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetatului etilic (314d)

5 La o soluție de 2-(3-acetil-5-(fenoxycarbonilamino)-1H-indol-1-il)acetat etilic (314c) (1,39 g, 3,65 mmoli) în THF (40 mL) s-a adăugat hidrociorură de 3,3-difluoropiperidină (0,576 g, 3,65 mmoli), o soluție de bicarbonat de sodiu (1,535 g, 18,27 mmoli) în apă (5 mL) și s-a agitat la 65 °C timp de 4,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și s-a partiționat între apă (100 mL) și EtOAc (100 mL). Stratul apos s-a separat, s-a extras cu EtOAc
10 (100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat pentru uscare. Productul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani de la 0-100%] pentru a se obține 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetat etilic (314d) (0,991 g, 67 %
15 randament) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 408,5 (M+1), 815,8 (2M+1), 834,8 (2M+Na); MS (ES⁻): 406,4 (M-1).

Etapa-4: Prepararea acidului 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetic (314e)

20 Compusul (314e) s-a preparat din 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetat etilic (314d) (0,956 g, 2,347 mmoli) utilizând o soluție de LiOH (0,169 g, 7,04 mmoli) în Apă (3 mL) și THF (15 mL) în conformitate cu procedura raportată în Schema 129
25 etapa-2. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetic (314e) (0,557 g, 63 % randament) ca un solid roșu de cărămidă; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,50 - 7,28 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,80 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 - 1,92 (m, 2H), 1,71 (s, 2H); MS (ES⁻): 378,3 (M-1), 757,5 (2M-1).

Etapa-5: Prepararea (R)-2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidei (314g)

30 Compusul 314f s-a preparat în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 din 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (115b) (2,00 g, 6,71 mmoli) și
35 (R)-1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amină (314f) (1,65 g, 8,72 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Chen, Yi și colab.; în Cererea de brevet S.U.A. publ., 20040204427, 14 octombrie 2004). Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 40 g s-a eluat cu acetat etilic în hexani de la 0-20%]
40 (R)-2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (314g) (1,64 g, 54 % randament) ca un ulei incolor gros; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,22 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 3H), 7,26 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 3,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,16 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,00 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -130,68; MS (ES⁺): 451,5, 453,5 (M+1); MS (ES⁻): 449,4, 451,4 (M-1).

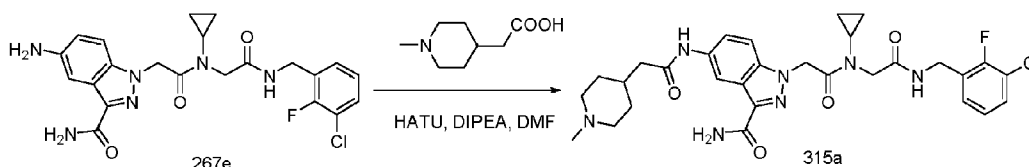
Etapa-6: Prepararea (R)-N-(3-acetil-1-(2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidei (314h)

45 Compusul 314h s-a preparat din (R)-2-(1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ilamino)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)acetamidă (314g) (297 mg, 0,66 mmoli) prin reacția cu acid 2-(3-Acetil-5-(3,3-difluoropiperidină-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetic (314e) (250 mg, 0,766
50 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 12 g s-a eluat cu metanol în DCM de la 0-10%] (R)-N-(3-acetil-1-(2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (314h) (0,27 g, 51 %
55 randament) sub forma unui solid galben; MS (ES⁺): 812,6 (M+1); MS (ES⁻): 846,6 (M+Cl). Etapa-7: Prepararea (R)-N-(3-acetil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (314i)

60 Compusul 314i s-a preparat din (R)-N-(3-acetil-1-(2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (314h) (204 mg, 0,25 mmoli) prin reacția cu 12N HCl apos (0,209 mL, 2,51 mmoli) în MTBE (5,00 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din

Schema 292. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu metanol în DCM de la 0-20%] (R)-N-(3-acetil-1-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidină-1-carboxamidă (**314i**) (50 mg, 29 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 & 9,97 (2s, 1H, D₂O inlocuibil), 8,635 & 8,645 (s, 1H), 8,29 - 7,84 (m, 4H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,26 (m, 4H), 7,27 - 7,02 (m, 2H), 5,48 (t, *J* = 5,7 Hz) & 4,88 - 4,81 (m, 1H), 5,36 & 5,17 (2s, 2H), 4,59 - 4,43 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 1H), 4,00 & 3,94 (2s, 1H), 3,80 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 4H), 2,41 (s, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,17 - 1,94 (m, 2H), 1,81 - 1,59 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz) & 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -101,10, -127,32; MS (ES⁺): 720,5 (M+Na); MS (ES⁻): 696,6 (M-1).

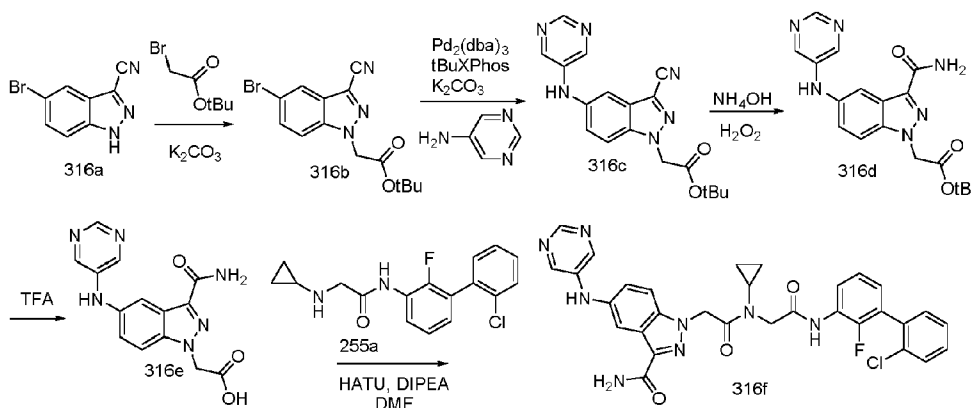
Scheme 315



Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (315a)

Reacționarea 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (0,15 g, 0,317 mmoli) cu 2-(1-metilpiperidin-4-il)acid acetic (0,055 g, 0,349 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, DMA80 în DCM 0 la 100% ca eluanți] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**315a**) (0,053 g, 27% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,46 - 8,43 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,02 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,58 (m, 3H), 1,35 - 1,17 (m, 2H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES⁺): 612,6 (M+1), MS (ES⁻): 646,5 (M+Cl).

Scheme 316



Prepararea 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (316f)

Etapa-1: Prepararea 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetatului de terț-butil (316b)

Reacționarea 5-bromo-1H-indazol-3-carbonitrilului (**316a**) (0,85 g, 3,83 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Boyd, Scott și colab.; în Journal of Medicinal Chemistry, 58(8), 3611-3625; 2015) cu bromoacetat de terț-butil (1,13 mL, 7,66 mmoli) în acetonitril (40 mL) utilizând carbonat de potasiu (1,06 g, 7,66 mmoli) ca bază, în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice (24 g), s-a eluat cu EtOAc în hexan 0 la 60 %] 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetat de terț-butil (**316b**) (0,95 g, 74 % randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (dd, *J* = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapă-2: Prepararea 2-(3-ciano-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (316c)

Reacționarea 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (**316b**) (0,5 g, 1,49 mmoli), cu pirimidin-5-amină (212 mg, 2,23 mmoli) utilizând Carbonat de potasiu (0,41 g, 2,97 mmoli), di-*terț*-butil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (95 mg, 0,223 mmoli), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,104 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 97 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu EtOAc în Hexan 0 la 100%] 2-(3-ciano-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetat de *terț*-butil (**316c**) (0,375 g, 72 % randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,84 (dd, J = 9,1, 0,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 351,4 (M+1), MS (ES-): 349,3 (M-1).

Etapă-3: Prepararea 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (316d)

Reacționarea 2-(3-ciano-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (**316c**) (350 mg, 1,0 mmoli) în EtOH (10 mL) cu NH₄OH conc. hidroxid de amoniu (0,78 mL, 19,98 mmoli) și peroxid de hidrogen (35% apos, 0,46 mL, 14,98 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetat de *terț*-butil (**316d**) (0,32 g, 87 % randament) sub forma unui solid alb închis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES-): 403,3 (M-1).

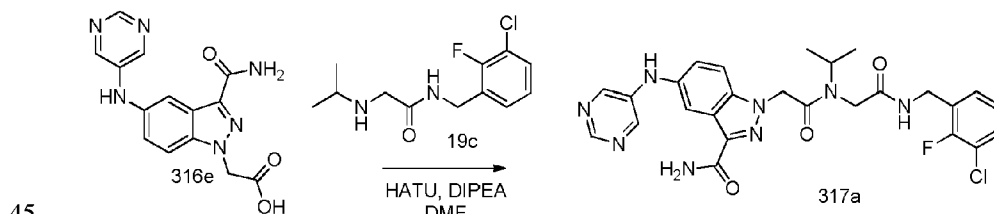
Etapă-4: Prepararea acidului 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (316e)

Reacționarea 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (**316d**) (320 mg, 0,87 mmoli) cu TFA (1,00 mL, 13,03 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și triturarea productului brut cu toluen (2 x 15 mL) și 30% EtOAc-hexan (10 mL), acid 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**316e**) (0,31 g, 84 % randament) ca un solid maro închis; MS (ES+): 313,3 (M+1).

Etapă-5: Prepararea 1-(2-((2'-(2-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamidei (316f)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**316e**) (94 mg, 0,30 mmoli) cu N-(2'-(2-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**255a**) (60 mg, 0,19 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (12 g), s-a eluat cu CMA-80 în CHCl₃ 0-50%] 1-(2-((2'-(2-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamidă (**316f**) (0,018 g, 16 % randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,52 (s, 2H), 7,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,54 (m, 3H), 7,52 - 7,19 (m, 6H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 1,00 - 0,90 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,71; MS (ES+) 613,5 (M+1), MS (ES-): 647,5 (M+Cl).

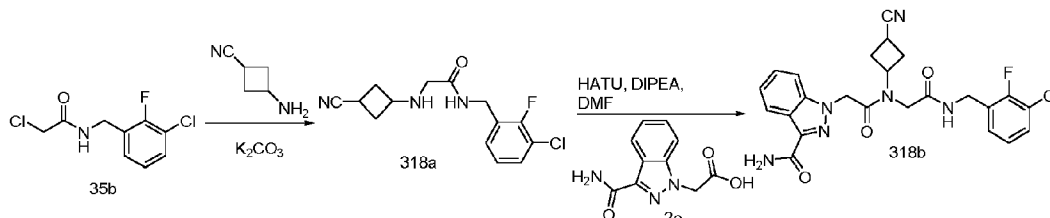
Scheme 317

**Prepararea 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamidei (317a)**

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetic (**316e**) (87 mg, 0,28 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(izopropilamino)acetamidă (**19c**) (60 mg, 0,23 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-40%] 1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-

carboxamidă (**317a**) (0,015 g, 12 % randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 8,83 și 8,37 (2t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,62 și 8,61 (2s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,929 și 7,92 (2s, 1H), 7,73 - 7,01 (m, 8H), 5,57 și 5,43 (2s, 2H), 4,63 - 4,50 și 4,32 - 4,20 (2m, 1H), 4,46 și 4,32 (2d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,18 și 3,84 (2s, 2H), 1,22 și 0,99 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ -121,21, -121,72; MS (ES+): 553,5 (M+1), MS (ES-): 587,4 (M+Cl).

Scheme 318



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-cianociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (318b)

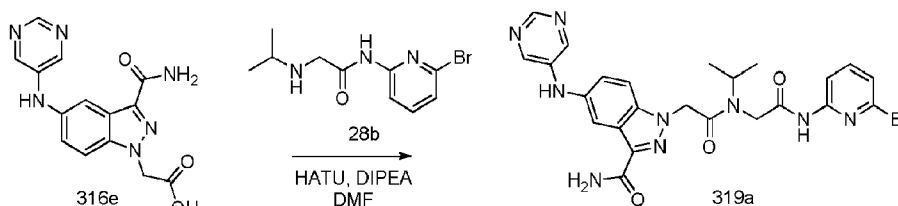
Etapa-1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-cianociclobutil)amino)acetamidei (318a)

Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (410 mg, 1,74 mmoli) cu 3-aminociclobutanecarbonitril (250 mg, 2,61 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-cianociclobutil)amino)acetamidă (**318a**) (0,514 g, 100 % randament) ca o ceară galbenă; MS (ES+): 296,3 (M+1); MS (ES-): 294,3 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-cianociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (318b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-((3-cianociclobutil)amino)acetamidei (**318a**) (514 mg, 1,74 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (381 mg, 1,74 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (24 g) s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani de la 0-100%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(3-cianociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**318b**) (0,257 g, 30 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (t, J = 5,8 Hz) & 8,50 (t, J = 5,8 Hz) (t, 1H), 8,19 & 8,16 (2s, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,62 - 7,36 (m, 4H), 7,33 - 7,04 (m, 3H), 5,57 & 5,41 (2s, 2H), 4,71 - 4,06 (m, 5H), 3,13 - 2,90 (m, 1H), 2,74 - 2,53 (m, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,23, -121,59; MS (ES+): 519,4 (M+Na); MS (ES-): 495,4 (M-1).

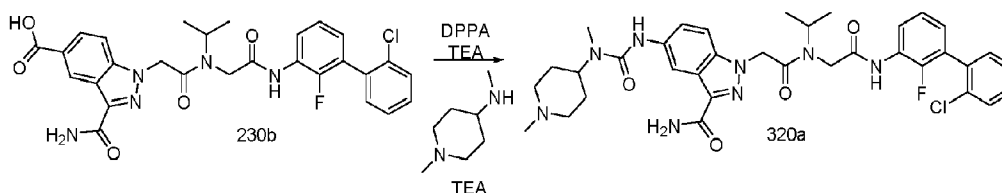
Scheme 319



Prepararea 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamidei (319a)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoyl-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-yl)acetic (**316e**) (96 mg, 0,31 mmoli) cu N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(izopropilamino)acetamidă (**28b**) (60 mg, 0,22 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu DMA-80 în DCM 0-50%] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamidă (**319a**) (0,014 g, 11% randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 11,20 și 10,82 (2s, 1H), 8,64 - 8,60 (m, 2H), 8,52 și 8,51 (2s, 2H), 8,16 și 8,01 (2d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 și 7,90 (2d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 - 7,53 (m, 3H), 7,46 - 7,23 (m, 3H), 5,61 și 5,44 (2s, 2H), 4,69 - 4,55 și 4,38 - 4,26 (2m, 1H), 4,43 și 4,03 (2s, 2H), 1,24 și 1,03 (2d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 566,4, 568,4 (M+1), MS (ES-): 600,3, 602,3 (M+Cl).

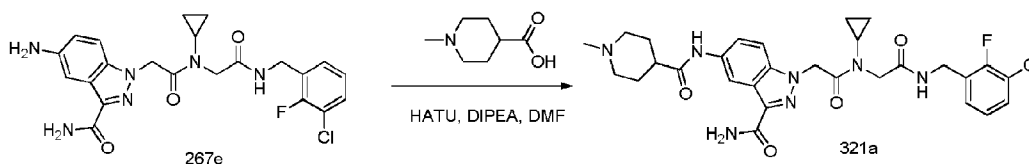
Scheme-320



Prepararea 1-(2-((2'-(2-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidei (320a)

Compusul **320a** s-a preparat din acid 3-carbamoil-1-(2-((2'-(2-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-carboxilic (**230b**) (200 mg, 0,353 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-223. Acesta s-a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice (4 g), s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 100%] 1-(2-((2'-(2-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**320a**) (0,023 g, 9% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 10,25 și 9,77 (2s, 1H), 8,417 și 8,41 (2s, 1H), 8,175 și 8,17 (2s, 1H), 8,09 și 7,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 6,90 (m, 5H), 5,57 și 5,44 (2s, 2H), 4,71 - 4,55 și 4,39 - 4,25 (2m, 1H), 4,46 (s, 1H) și 4,18 - 4,01 (m, 2H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,83 și 2,83 (2s, 3H), 2,40 - 2,14 (m, 5H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,25 și 1,06 (2d, $J = 6,7$ Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ -126,78, -126,98; MS (ES+): 691,5 (M+1).

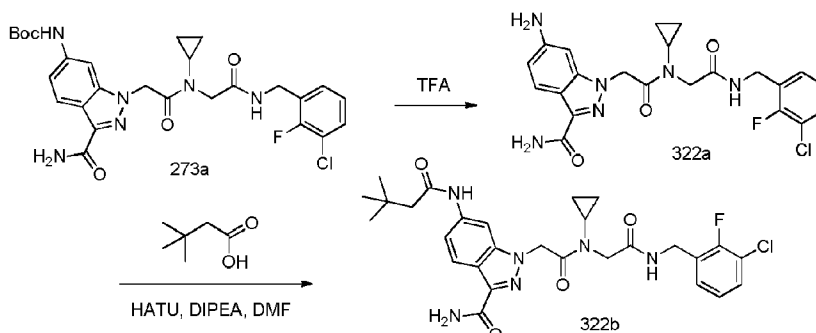
Scheme 321



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(1-metilpiperidină-4-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (321a)

Reacționarea 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**267e**) (170 mg, 0,36 mmoli) cu acid 1-metilpiperidină-4-carboxilic (62 mg, 0,43 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [silice (12g), s-a eluat cu DMA80 în DCM de la 0 la 70%], urmată de conversia bazei libere în sare HCl utilizând HCl (3N în MeOH, 3 mL) în MeOH (10 mL) 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(1-metilpiperidină-4-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**321a**) (85mg, 37 % randament) Sare HCl sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,75 (brs, 1H), 8,53 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,13 - 2,91 (m, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 4H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,02 - 0,96 (m, 2H), 0,95 - 0,87 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,58; MS (ES+): 598,6 (M+1); (ES-): 632,5 (M+Cl).

Scheme 322



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (322b)

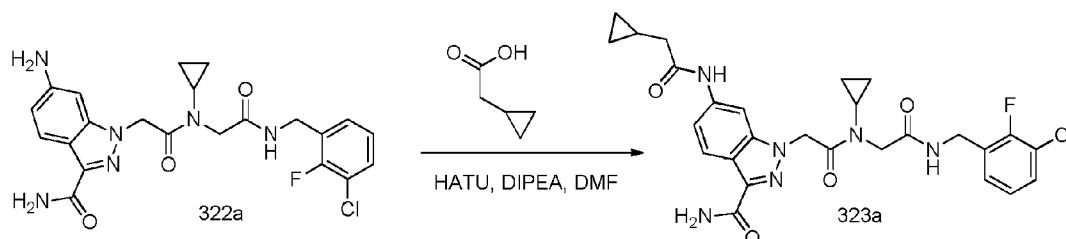
Etapa-1: Prepararea 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (322a)

Reacționarea (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-il)carbamatului de *terț*-butil (**273a**) (15 mg, 0,026 mmoli) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,121 mL, 1,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 0:1)] 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**322a**) (8 mg, 65%) ca un solid roz deschis; ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,62 - 6,59 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 1,09 - 0,94 (m, 4H); MS (ES⁺): 495,3 & 497,2 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (322b)

Reacționarea 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**322a**) (26,5 mg, 0,056 mmoli) cu acid 3,3-dimetilbutanoic (10,92 μL, 0,084 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**322b**) (11 mg, 34% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,03 (s, 9H), 1,08 - 0,87 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,63; MS (ES⁺): 571,5 (M+1), 593,5 & 595,5 (M+Na); MS (ES⁻): 569,4 & 571,4 (M-1).

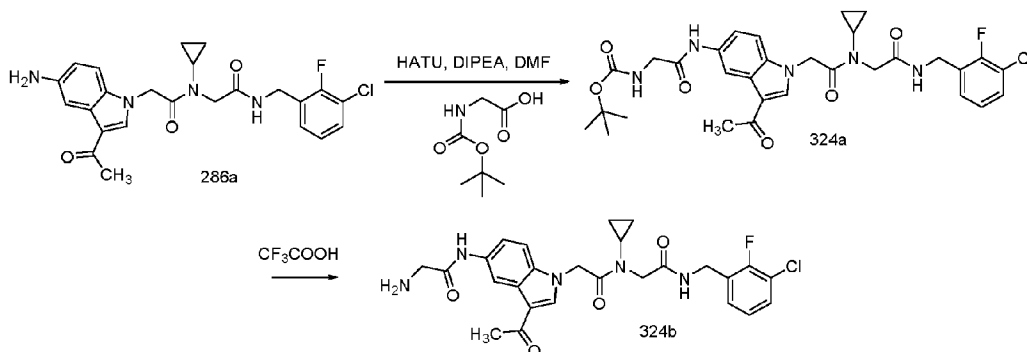
Scheme 323



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (323a)

Reacționarea 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**322a**) (26,5 mg, 0,056 mmoli) cu acid 2-ciclopropilacetic (7,98 μL, 0,084 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:2)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**323a**) (14 mg, 45% randament) sub forma unui solid maroniu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,13 - 7,96 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,14 - 0,78 (m, 5H), 0,56 - 0,35 (m, 2H), 0,29 - 0,10 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,63; MS (ES⁺): 555,5 (M+1), 577,5 & 579,5 (M+Na); MS (ES⁻): 589,5 & 591,4 (M+Cl).

Scheme 324



Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-aminoacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (324b)

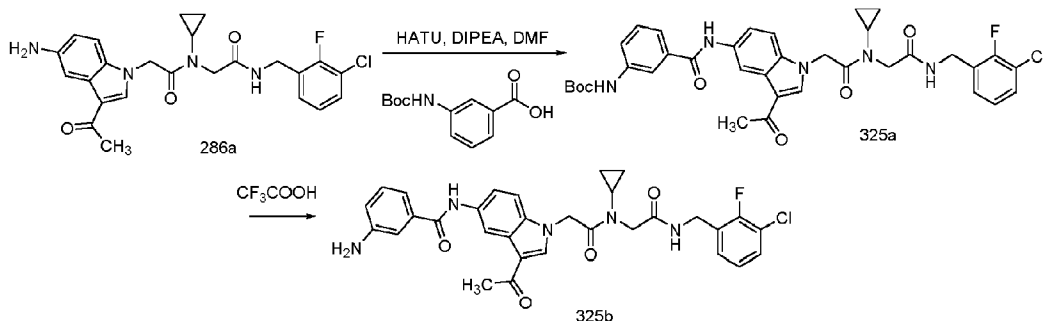
Etapa-1: Prepararea 2-((3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamatului de terț-butil (324a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**286a**) (54 mg, 0,12 mmoli) cu acid 2-(terț-butoxicarbonilamino)acetic (30,7 mg, 0,172 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 0:1)] 2-((3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamatul de terț-butil (**324a**) (63 mg, 87% randament) sub forma unui solid maroniu deschis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,50 - 8,34 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,56 - 7,34 (m, 3H), 7,27 - 6,99 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,04 - 0,86 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,63; MS (ES-): 626,5 & 628,5 (M-1).

Etapa-2: Prepararea 2-(3-acetil-5-(2-aminoacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (324b)

Reacționarea 2-((3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamatului de terț-butil (**324a**) (55 mg, 0,088 mmoli) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,10 mL, 1,31 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/DMA80 (1:0 la 2:1)] 2-(3-acetil-5-(2-aminoacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**324b**) (37 mg, 80%) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,07 (bs, 2H), 1,08 - 0,78 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,62; MS (ES+): 528,5 & 530,5 (M+1).

Scheme 325



Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3-aminobenzamidei (325b)

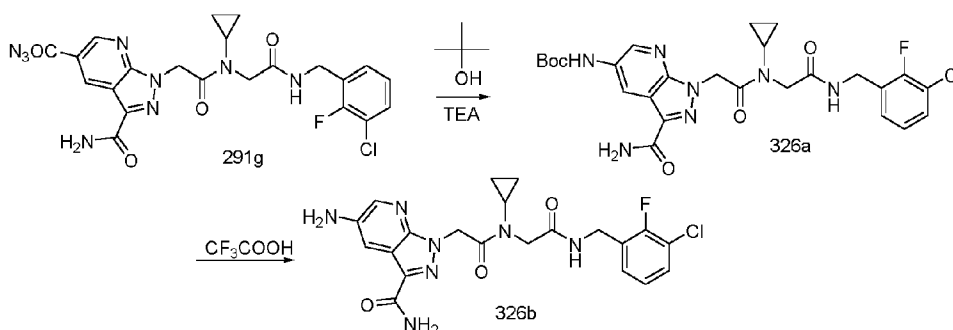
Etapa-1: Prepararea 3-((3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamoil)fenil)carbamatului de terț-butil (325a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**286a**) (54 mg, 0,12 mmoli) cu 3-(terț-butoxicarbonilamino)benzoic acid (40,8 mg, 0,172 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare (3-((3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamoi(fenil)carbamate de terț-butil (**325a**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES+): 690,6 (M+1); 712. 5 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea N-(3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3-aminobenzamidei (325b**)**

Reacționarea (3-((3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamoi(fenil)carbamatei de terț-butil (**325a**) (brut din etapa-1) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,13 mL, 1,73 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/DMA80 (1:0 la 2:1)] N-(3-acetil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3-aminobenzamidă (**325b**) (19 mg, 28% timp de 2 etape) sub forma unui solid maroniu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 4H), 6,73 (dt, *J* = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,04 - 0,87 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,62; MS (ES+): 590,5 & 592,5 (M+1); MS (ES-): 624,5 & 626,4 (M+Cl).

Scheme 326



Prepararea 5-amino-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-3-carboxamidei (326b**)**

Etapa-1: Prepararea (3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamatei de terț-butil (326a**)**

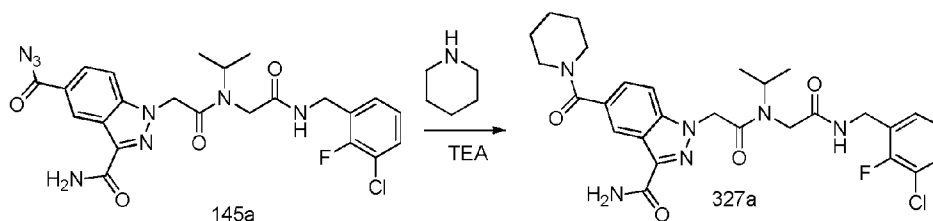
Compusul **326a** s-a preparat din azidă de 3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-5-carbonil (**291g**) (0,183 mmoli) și 2-metilpropan-2-ol (0,105 mL, 1,1 mmoli) utilizând TEA (0,051 mL, 0,37 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 pentru a se obține după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, s-a eluat cu DCM în metanol (1:0 la 19:1)] (3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamate de terț-butil (**326a**) (12 mg, 11% randament timp de două etape) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 574,6 (M+1); 596,6 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea 5-amino-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-3-carboxamidei (326b**)**

Compusul **326b** s-a preparat din (3-carbamoi-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamate de terț-butil (**326a**) (12 mg, 0,02 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană [gel de silice, s-a eluat cu DCM în DMA-80 (1:0 la 2:1)] 5-amino-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridină-3-carboxamidă (**326b**) (6 mg, 61%); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 1,01

- 0,81 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,59; MS (ES+): 474,4 & 476,4 (M+1); MS (ES-): 508,3 & 510,3 (M+Cl).

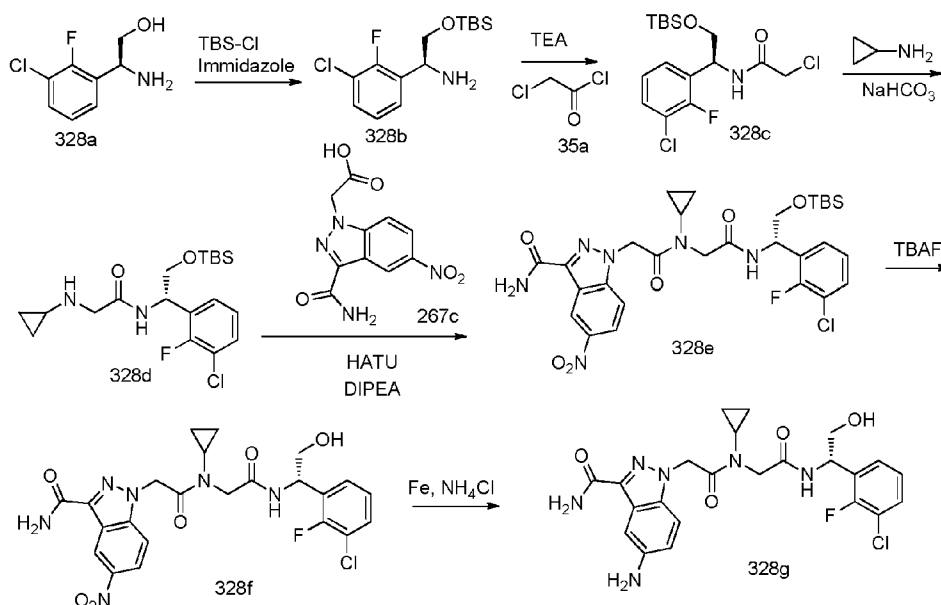
Scheme 327



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidină-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamidei (327a)

Reacționarea azidei de 3-carbamoi-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil (**145a**) (200 mg, 0,378 mmoli) în toluen (20 mL) cu piperidină (0,064 g, 0,756 mmoli) utilizând TEA (0,153 g, 1,42 mmoli) ca bază în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 129 a obținut după finalizare 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(izopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidină-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**327a**) (70 mg, 33 % randament) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,89-8,82 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81-7,77 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,48-5,47 (s, 2H), 4,47-4,45 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 3H), 3,69-3,51 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 6H), 1,24-1,22 (s, 3H), 1,00-0,98 (s, 3H); MS (ES+): 571 (M+1).

Scheme 328



Prepararea (S)-5-amino-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (328g)

Etapa-1: Prepararea (S)-2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanaminei (328b)

La o soluție de (S)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol (**328a**) (1,05 g, 5,54 mmoli) în DCM (50 mL) și DMF (5 mL) s-a adăugat TBS-Cl (1,002 g, 6,65 mmoli), Imidazol (0,528 g, 7,75 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 3h. Solidul obținut s-a colectat prin filtrare s-a spălat cu DCM (2x4 mL) și s-a uscat in vid pentru a se obține (S)-2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamină (**328b**) (1,3 g, 77 % randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 304,4 (M+1).

Etapa-2: Prepararea (S)-N-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamidei (328c)

La o soluție bifazică de (S)-2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamină (**328b**) (1,3 g, 4,28 mmoli) în EtOAc (80 mL) și NaHCO_3 soluție sat. (80 mL) s-a adăugat cloroclorură de acetil (0,514 mL, 6,42 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 16h. Straturile s-au separat, stratul apos s-a extras cu EtOAc (40 mL) și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie

flash [gel de silice 24 g, EtOAc în hexani 0 la 60% ca eluanți] pentru a se obține (S)-N-(2-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamidă (**328c**) (1,3 g, 80 % randament) ca un sirop incolor gros; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 7,9, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (ddd, *J* = 8,1, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,18 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,85-3,68 (m, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,06 (s, 3H), -0,10 (s, 3H); MS (ES+): 380,4 (M+1), 402,4 (M+Na), MS (ES-): 414,3, 416,5 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea (S)-N-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (328d)

La o soluție de (S)-N-(2-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamidă (**328c**) în THF (30 mL) s-a adăugat ciclopropil amină (0,723 mL, 10,25 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 2 de zile. Amestecul s-a turnat în NaHCO₃ soluție sat. (60 mL) și suspensia rezultată s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe coloană [gel de silice 24 g, EtOAc în hexan ca eluanți 0 la 100%] pentru a se obține (S)-N-(2-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**328d**) (0,7 g, 51% randament) sub forma unui sirop gros; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,39 - 0,30 (m, 2H), 0,29 - 0,22 (m, 2H), -0,09 (s, 3H), -0,10 (s, 3H); MS (ES+): 401,5 (M+1), MS (ES-): 435,4 (M+Cl).

Etapa-4: Prepararea (S)-1-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-10-ciclopropil-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (328e)

Reacționarea (S)-N-(2-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**328d**) (200 mg, 0,50 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (**267c**) (145 mg, 0,55 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, DMA80 în DCM 0 la 30% ca eluanți] (S)-1-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-10-ciclopropil-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**328e**) (0,216 g, 67 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,84 - 5,66 (m, 2H), 5,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 2H), 3,79 - 3,59 (m, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,08 (s, 3H), -0,13 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,35; MS (ES-): 681,5 (M-1).

Etapa-5: Prepararea (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)amino)-2-oxo)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (328f)

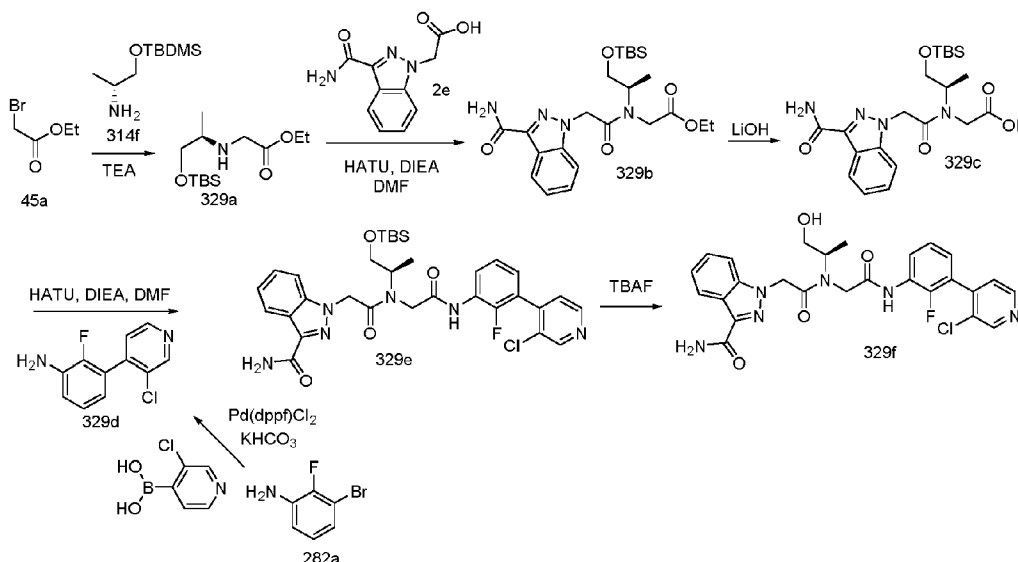
Compusul **328f** s-a preparat din (S)-1-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-10-ciclopropil-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**328e**) (0,21 g, 0,324 mmoli) și TBAF (0,127 g, 0,487 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM, 0 la 20% ca eluanți] (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)amino)-2-oxo)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**328f**) (0,15 g, 87 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,3, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 5,84 - 5,65 (m, 2H), 5,12 - 5,02 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 2H), 0,92-0,82 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,91; MS (ES-): 531,4 (M-1), 567,5 (M+Cl).

Etapa-6: Prepararea (S)-5-amino-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)amino)-2-oxo)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (328g)

La o soluție de (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)amino)-2-oxo)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**328f**) (0,12 g, 0,225 mmoli) în EtOH (3 mL) s-a adăugat o soluție de clorură de amoniu (0,241 g, 4,50 mmoli) în Apă (3 mL) urmată de fier (0,126 g, 2,252 mmoli) și amestecul s-a agitat la 60 °C timp de 4h. Amestecul s-a filtrat peste plasă de Celite, s-a spălat cu EtOH (3 x 5 mL) și apă (3 x 5 mL). Filtratul combinat s-a concentrat parțial și restul rezultat s-a partiționat între saramură (60 mL) și EtOAc (80 mL), straturile s-au separat, stratul apos s-a extras cu EtOAc (40 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe coloană [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM 0 la 30% ca eluanți] pentru a se obține (S)-5-amino-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)amino)-2-oxo)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**328g**) (0,015 g, 13 %

randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 8,8$, 2,1 Hz, 1H), 5,57 - 5,39 (m, 2H), 5,14 - 4,99 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 1,01 - 0,77 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,91; MS (ES⁺): 503,4 (M+1), 525,4 (M+Na), MS (ES⁻): 501,4 (M-1), 537,5 (M+Cl).

Scheme 329



Prepararea (R)-1-(2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (329f)

Etapa-1: Prepararea 2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetatului (R)-etilic (329a)

La o soluție de (R)-1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amină (**314f**) (8 g, 42,2 mmoli) în THF (50 mL) s-a adăugat 2-bromoacetat etilic (**45a**) (7,06 g, 42,2 mmoli), TEA (7,07 mL, 50,7 mmoli) și amestecul s-a agitat la RT timp de 20h. Amestecul s-a turnat în NaHCO_3 soluție sat. (100 mL) și amestecul rezultat s-a extras cu EtOAc (2 x 80 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat pentru a se obține (R)-2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetat etilic (**329a**) (11 g, 95 % randament) ca un lichid incolor; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,18 (qd, $J = 7,2$, 1,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,33 (m, 4H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 6H).

Etapa-2: Prepararea 2-(N-(1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetatului (R)-etilic (329b)

Reacționarea 2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetatului (R)-etilic (**329a**) (2,0 g, 7,26 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (1,91 g, 8,71 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 40 g, EtOAc în hexani 0 la 100% ca eluanți] 2-(N-(1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetat (R)-etilic (**329b**) (1,5 g, 3,15 mmoli, 43,3 % randament) ca o spumă incoloră; MS (ES⁺): 477,5 (M+1), 499,5 (M+Na), MS (ES⁻): 511,5 (M+Cl).

Etapa-3: Prepararea acidului (R)-2-(N-(1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetic (329c)

Hidroliza esterului 2-(N-(1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetatului (R)-etilic (**329b**) (1,5 g, 3,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid (R)-2-(N-(1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetic (**329c**) (1,1 g, 78 % randament) sub forma unui solid alb; MS (ES⁺): 471,5 (M+Na), MS (ES⁻): 447,4 (M-1)

Etapa-4: Prepararea 3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluoroanilinei (329d)

La o soluție degazată de 3-bromo-2-fluoroanilină (**282a**) (2,415 g, 12,71 mmoli), acid 3-cloropiridin-4-ilboronic (2,00 g, 12,71 mmoli) în eter dimetil de etilen glicol (50 mL) s-a adăugat o soluție de bicarbonat potasiu (4,45 g, 44,5 mmoli) în apă (2,00 mL) urmată de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,930 g, 1,271 mmoli) și amestecul s-a agitat la 80 °C timp de 17 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (100 mL) și s-a extras cu acetat etilic (2 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin

cromatografie [gel de silice 24 g, s-au eluat cu EtOAc în hexani de la 0 la 50%] pentru a se obține 3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluoroanilină (**329d**) (0,189 g, 7 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 6,99 (td, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 1H), 6,54 - 6,41 (m, 1H), 5,36 (s, 2H, D₂O înlocuibil); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,11; MS (ES⁺): 223,2 (M+1).

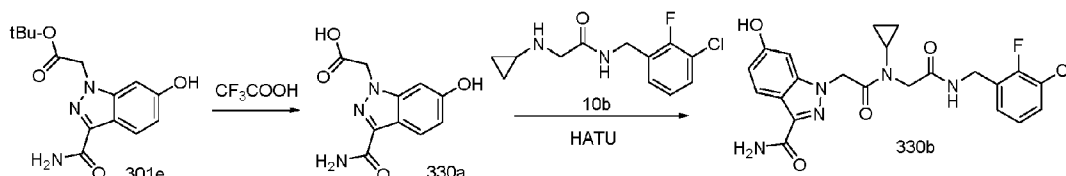
Etapa-5: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (329e**)**

Reacționarea acidului (R)-2-(N-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetic (**329c**) (0,13 g, 0,29 mmoli) cu 3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluoroanilină (**329d**) (0,065 g, 0,29 mmoli) (**45e**) (54 mg, 0,379 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 4 g s-a eluat cu EtOAc în hexani 0 la 100% ca eluanți] de (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**329e**) (0,06 g, 32 % randament) ca o spumă incoloră; MS (ES⁺): 653,6 (M+1), 675,5 (M+Na).

Etapa-6: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (329f**)**

Compusul **329f** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**329e**) (0,06 g, 0,092 mmoli) și TBAF (0,072 g, 0,276 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM, 0 la 40% ca eluanți] (R)-1-(2-((2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**329f**) (0,035 g, 71 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 10,35 și 10,02 (2s, 1H), 8,81 și 8,79 (2s, 1H), 8,69 - 8,59 (m, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,02 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,72 și 7,68 (2s, 1H), 7,62 - 7,09 (m, 7H), 5,75 - 5,57 și 5,53 - 5,46 (2m, 2H), 5,43 și 4,83 (2t, *J* = 5,4 Hz, 1H) 4,61 - 4,40 și 4,30 - 4,18 (2m, 1H), 4,19 și 3,97 (2d, *J* = 16,6 Hz, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 1,19 și 1,04 (2d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,30, -126,74; MS (ES⁺): 539,4 (M+1), 561,5 (M+Na), MS (ES⁻): 537,5 (M-1), 573,5 (M+Cl).

Scheme 330



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamidei (330b**)**

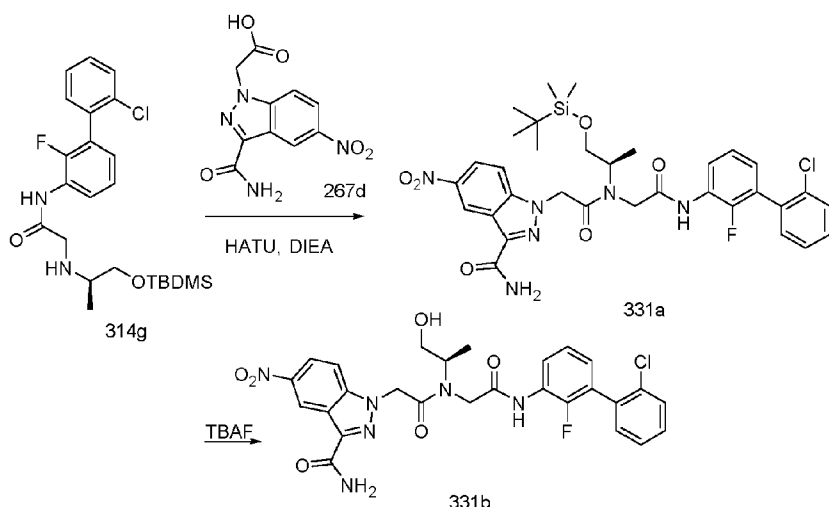
Etapa 1: Prepararea acidului 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetic (330a**)**

Reacționarea 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetatului *tert*-butilic (**301e**) (50 mg, 0,172 mmoli, brut) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,2 mL, 2,57 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetic (**330a**) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapa 2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamidei (330b**)**

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetic (**330a**) (0,172 mmoli, brut) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (0,066 g, 0,26 mmoli) (**10b**) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 92:8)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamidă (**330b**) (26 mg, 32% timp de două etape) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 1H), 1,00 - 0,85 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,62; MS (ES⁻): 472,4 & 474,5 (M-1).

Scheme 331



Prepararea (R)-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (331b)

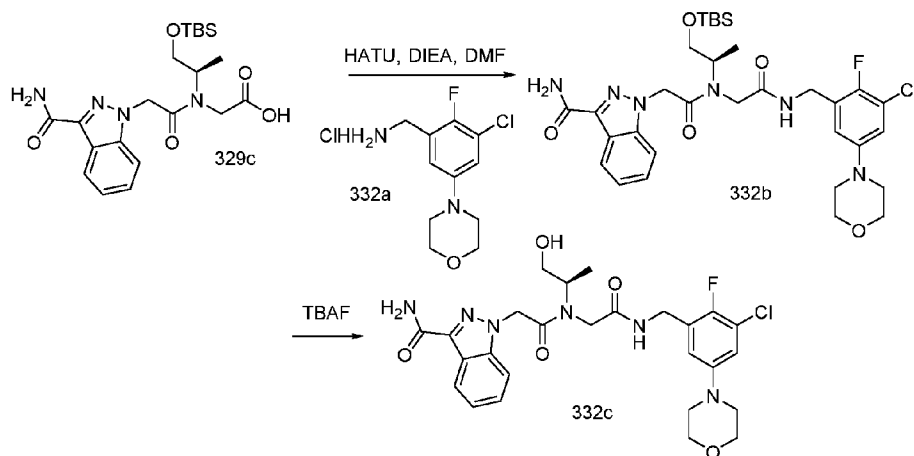
Etapa-1: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (331a)

Compusul **331b** s-a preparat din (R)-2-(1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)acetamidă (**314g**) (1,00 g, 2,22 mmoli) prin reacția cu acid 2-(3-carbamoyl-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (**267d**) (703 mg, 2,66 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani de la 0-100%] (R)-1-(2-((1-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**331a**) (494 mg, 32 % randament) sub forma unui solid galben; MS (ES⁺): 697,7 (M+1), 719,5 (M+Na); MS (ES⁻): 695,5 (M-1).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (331b)

Compusul **331b** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**331a**) (106 mg, 0,15 mmoli) și TBAF (60 mg, 0,228 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [Prima coloană, gel de silice 12 g, s-a eluat cu metanol în DCM de la 0-100%; cea de-a doua coloană, gel de silice 12 g, s-a eluat cu acetat etilic/metanol (9:1) în hexani de la 0-100%] (R)-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**331b**) (61 mg, 69 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, amestec de doi rotameri) δ 10,30 & 9,95 (2s, 1H, D₂O inlocuibil), 9,08 - 9,03 (m, 1H), 8,33 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz) & 8,22 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz) (2dd, 1H), 8,15 - 7,91 (m, 2H, D₂O inlocuibil 1H), 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz) & 7,73 (d, *J* = 9,3 Hz) (2d, 1H), 7,68 (bs, 1H, D₂O inlocuibil), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz) & 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz) (2t, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 1H), 5,92 - 5,69 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz) & 4,83 (t, *J* = 5,5 Hz) (2t, 1H, D₂O inlocuibil), 4,61 - 3,90 (m, 3H), 3,65 - 3,45 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,5 Hz) & 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,53, -126,90; MS (ES⁺): 583,4 (M+1), 606,4, 607,4 (M+Na); MS (ES⁻): 581,5, 583,5 (M-1).

Scheme 332



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobenzil)amino)-2-oxoetil)-(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (332c)

Etapa-1: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (332b)

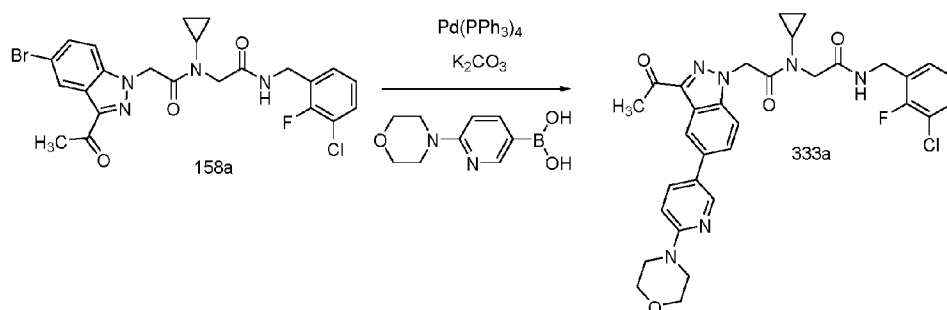
Reacționarea acidului (R)-2-(N-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetamido) (**329c**) (100 mg, 0,223 mmoli) cu hidroclorură de (3-cloro-2-fluoro-5-morfolinofenil)metanamină (**332a**) (0,063 g, 0,223 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT (2012), WO 2012093101) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 4 g s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30% ca eluanți]

(R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**332b**) (100 mg, 66 % randament) ca o spumă incoloră; MS (ES⁻): 673,6 (M-1).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobenzil)amino)-2-oxoetil)-(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (332c)

Compusul **332c** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**332b**) (100 mg, 0,148 mmoli) și TBAF (0,077 g, 0,296 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM, 0 la 40% ca eluanți] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobenzil)amino)-2-oxoetil)-(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**332c**) (66 mg, 79 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,82 și 8,58 (2t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 7,76 - 7,17 (m, 5H), 7,03 - 6,63 (m, 2H), 5,70 - 5,55 și 5,44 - 5,34 (2m, 2H), 5,50 și 4,81 (2t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,49 - 3,12 (m, 11H), 3,05 - 2,94 și 2,81 - 2,71 (2m, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz) și 1,00 - 0,94 (m) (3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -134,26, -135,26; MS (ES⁻): 595,5 (M+Cl).

Scheme 333

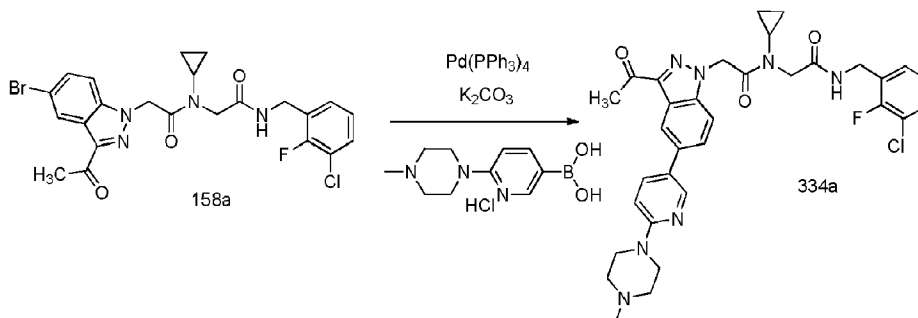


Prepararea 2-(3-acetil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (333a)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**158a**) (0,12 g, 0,224 mmoli) cu acid 6-morfolinopiridin-3-ilboronic (0,056 g, 0,269 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 78 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană în fază inversă [gel de silice 50 g,

acetonitril în apă (0,1% TFA) 0 la 50% ca eluanți] 2-(3-acetil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**333a**) (0,055 g, 40 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 - 8,45 (m, 2H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,55-3,46 (m, 4H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,10 - 0,98 (m, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,58; MS (ES+): 619,0 (M+1), 641,5 (M+Na).

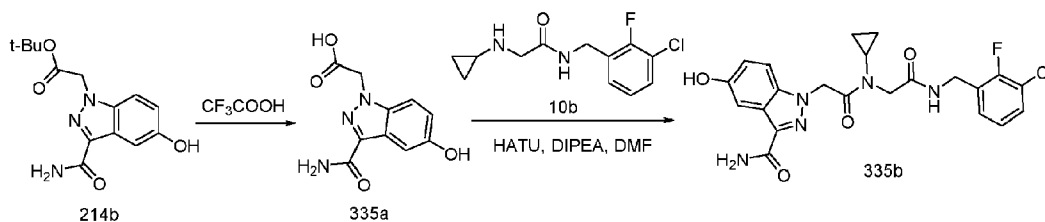
Scheme 334



Prepararea 2-(3-acetil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**334a**)

Reacționarea 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidei (**158a**) (0,12 g, 0,224 mmoli) hidroclorură acid 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilboronic (0,058 g, 0,224 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 78 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană în fază inversă [gel de silice 50 g, acetonitril în apă (0,1% TFA) 0 la 50% ca eluanți] 2-(3-acetil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamidă (**334a**) (0,033 g, 23 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 - 8,45 (m, 2H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,58 (td, $J = 12,7, 11,0, 4,4$ Hz, 4H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,53 (brs, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,10 - 0,98 (m, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,58; MS (ES+): 632,6 (M+1), 654,6 (M+Na); MS (ES-): 666,6 (M+Cl).

Scheme 335



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamidei (**335b**)

Etapa-1: Prepararea acidului 2-(3-carbamoyl-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetic (**335a**)

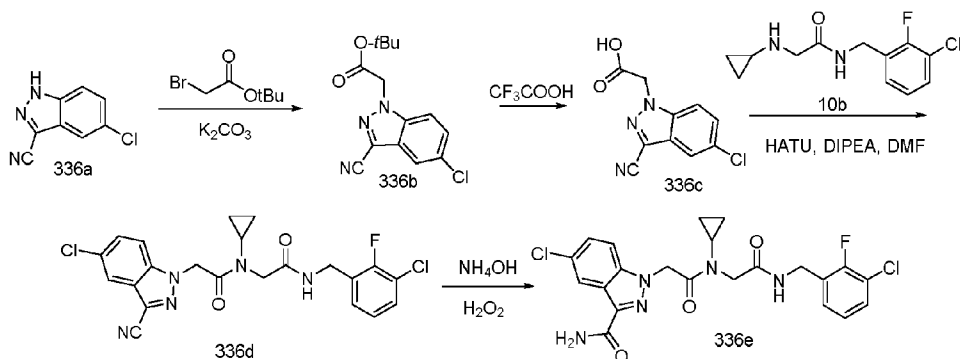
Reacționarea 2-(3-carbamoyl-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetatului de *tert*-butil (**214b**) (260 mg, 0,89 mmoli) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (1,03 mL, 13,39 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoyl-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetic (**335a**), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapa 2 Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamidei (**335b**)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoyl-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetic (**335a**) (210 mg, 0,89 mmoli, brut) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (344 mg, 1,34 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamidă (**335b**) (101 mg, 24%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,36 (s, 1H), 8,49 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 6,92

(dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13-2,92 (m, 1H), 1,03 - 0,80 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,58; MS (ES+): 496,3 & 498,3 (M+Na); MS (ES-): 472,4 & 474,4 (M-1).

Scheme 336



5 Prepararea 5-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (336b)

Etapa 1: Prepararea 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (336b)

Reacționarea 5-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilului (**336a**) (500 mg, 2,67 mmoli) cu 2-bromoacetat de *terț*-butil (0,474 mL, 3,21 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetat de *terț*-butil (**336b**) (1,013 g) ca un semisolid maro, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES-): 290,4 & 292,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea acidului 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetic (336c)

Reacționarea 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetatului de *terț*-butil (**336b**) (0,779 g, 2,67 mmoli, brut) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (2,06 mL, 26,7 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare acid 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetic (**336c**), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

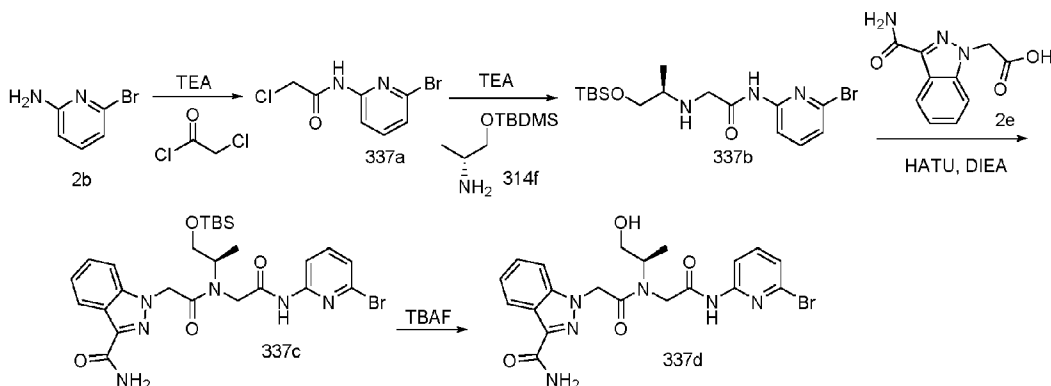
Etapa 3: Prepararea N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamidei (336d)

Reacționarea 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acid acetic (**336c**) (0,629 g, 2,67 mmoli, brut) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (0,82 g, 3,20 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)]N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamidă (**336d**) (479 mg, 38% timp de trei etape) sub forma unui solid galben; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,16-2,98 (m, 1H), 1,08 - 0,82 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,57; MS (ES+): 474,4 (M+1).

Etapa 4: Prepararea 5-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (336e)

Reacționarea N-(2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamidei (**336d**) (369 mg, 0,778 mmoli) cu peroxid de hidrogen (0,275 mL, 3,11 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu hexani /10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)]5-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**336e**) (197 mg, 51%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,11 (td, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,14 - 2,93 (m, 1H), 1,05 - 0,81 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,56; MS (ES+): 514,3 & 516,3 (M+Na); MS (ES-): 490,3 (M-1).

Scheme 337



Prepararea (R)-1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (337d)

Etapa-1: Prepararea N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamidei (337a)

5 Compusul **337a** s-a preparat din 6-bromopiridin-2-amină (**2a**) (2 g, 11,56 mmoli) și cloroclorură de acetil (1,852 mL, 23,12 mmoli), în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 35. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 40 g, EtOAc-hexan 0 la 40% ca eluanți] pentru a se obține N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamidă (**337a**) (2,3 g, 80 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,67 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H).

Etapa-2: Prepararea (R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(((1-((terțbutildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetamidei (337b)

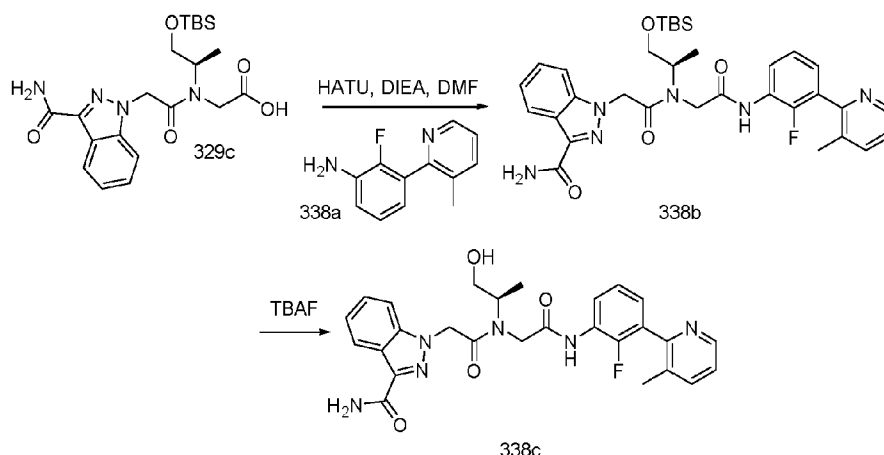
15 Compusul **337b** s-a preparat din N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamidă (**337a**) (0,5 g, 2,0 mmoli) și (R)-1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amină (**314f**) (0,38 g, 2,0 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 35. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 24 g, EtOAc-DCM 10 la 100% ca eluanți] (R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetamidă (**337b**) (0,5 g, 62 % randament) ca un sirop gros; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,66 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,00 (s, 3H); MS (ES⁺): 402,4, 403,3 (M+1), MS (ES⁻): 436,3, 438,4 (M+Cl).

25 Etapa-3: Prepararea (R)-1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-((terțbutildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (**337c**) Reacționarea (R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(((1-((terțbutildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetamidei (**337b**) (200 mg, 0,50 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetic (**2e**) (163 mg, 0,75 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, DMA80 în DCM 0 la 20% ca eluanți] (R)-1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-((terțbutildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**337c**) (0,19 g, 63 % randament) sub forma unei spume incolore; MS (ES⁺): 603,5, 605,5 (M+1), MS (ES⁻): 601,5, 603,5 (M-1).

Etapa-4: Prepararea (R)-1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (337d)

35 Compusul **337d** s-a preparat din (R)-1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-((terțbutildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**337c**) (0,07 g, 0,12 mmoli) și TBAF (0,061 g, 0,232 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM, 0 la 30% ca eluanți] (R)-1-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**337d**) (0,038 g, 67 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 11,19 și 10,90 (2s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,02 și 7,99 (2s, 1H), 7,86 - 7,17 (m, 7H), 5,75 - 5,57 (m) și 5,45 (2s, 2H), 5,35 și 4,77 (2t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,56 - 4,36 și 4,21 (2 m, 1H), 4,15 și 3,93 (2d, J = 16,7 Hz, 2H), 3,59 - 3,39 (m, 2H), 1,17 și 1,00 (2d, J = 6,9 Hz, 3H); MS (ES⁺): 489,3, 491,3 (M+1), 511,3, 513,3 (M+Na), MS (ES⁻): 487,3, 489,3 (M-1).

Scheme 338



Prepararea (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (338c)

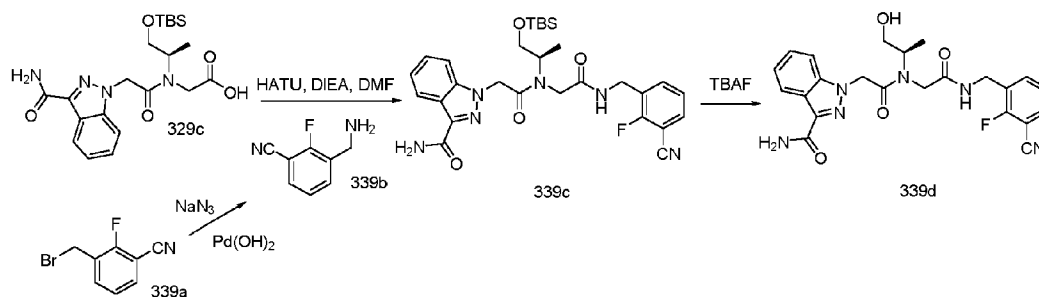
Etapa-1: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (338b)

Reacționarea acidului (R)-2-(N-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetamido)acetic (**329c**) (0,1 g, 0,22 mmoli) cu 2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)anilină (**338a**) (0,045 g, 0,22 mmoli; preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, 2012093101, 12 iulie 2012) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 12 g s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 20% ca eluanți] pentru a se obține (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**338b**) (0,045 g, 32 % randament) sub forma unei spume incolore; MS (ES+): 633,5 (M+1), 655,5 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (338c)

Compusul **338b** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**338b**) (0,045 g, 0,071 mmoli) și TBAF (0,037 g, 0,142 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM, 0 la 30% ca eluanți] (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**338c**) (0,028 g, 76 % randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 10,28 și 9,95 (2s, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,81-7,06 (m, 9H), 5,74 - 5,59 (m) și 5,49 (s) (2H), 5,45 și 4,84 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,59 - 3,86 (m, 3H), 3,62 - 3,38 (m, 2H), 2,20 și 2,14 (2s, 3H), 1,19 și 1,04 (2d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ -127,76, -128,34; MS (ES+) 519,4 (M+1), 541,4 (M+Na), MS (ES-) 517,5 (M-1).

Scheme 339



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-ciano-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (339d)

Etapa-1: Prepararea 3-(aminometil)-2-fluorobenzonitrilului (339b)

La o soluție de 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitril (**339a**) (0,25 g, 1,168 mmoli) în DMSO (5 mL) s-a adăugat azidă sodică (0,114 g, 1,752 mmoli) și s-a agitat la 50 °C timp de 16h. Amestecul s-a partiționat între apă (50 mL) și EtOAc (60 mL) și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (40 mL) și straturile organice combinate s-au spălat cu apă (50 mL), saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat pentru a se obține azidă ca o masă păstoasă. Această masă păstoasă s-a dizolvat în acetat etilic (10 mL), s-a adăugat hidroxid de paladiu pe carbon (0,016 g, 0,117 mmoli) și amestecul s-a agitat în atmosferă de hidrogen timp de 2 h. Amestecul s-a filtrat peste o plasă de Celite, s-a spălat cu EtOAc (2 x 5 mL) și filtratul s-a concentrat in vid pentru a se obține 3-(aminometil)-2-fluorobenzonitril (**339b**) (0,13 g, 74 % randament) ca spumă albă; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,92 (d, *J* = 30,5 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -115,06.

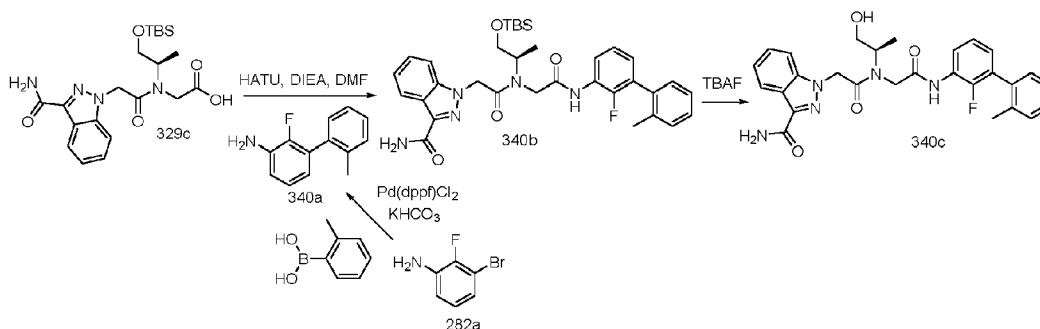
Etapă-2: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-(3-ciano-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (339c**)**

Reacționarea acidului (R)-2-(N-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetamido)acetic (**329c**) (0,12 g, 0,268 mmoli) cu 3-(aminometil)-2-fluorobenzonitril (**339b**) (0,060 g, 0,401 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 4 g s-a eluat cu EtOAc în DCM 0 la 100% ca eluanți] (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-(3-ciano-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**339c**) (0,07 g, 45% randament) sub forma unei spume incolore; MS (ES+) 603,5 (M+Na).

Etapă-3: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-ciano-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (339d**)**

Compusul **339d** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-(3-ciano-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**339c**) (0,07 g, 0,121) și TBAF (0,063 g, 0,241 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM, 0 la 30% ca eluanți] (R)-1-(2-((2-((3-ciano-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**339d**) (0,025 g, 45 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,91 and 8,65 (2t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,18 și 8,18 - 8,14 (2m, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 - 7,08 (m, 6H), 5,66 - 5,55 (m) și 5,41 (s) (2H), 5,48 și 4,80 (2t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,55 - 3,69 (m, 5H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 1,15 și 0,95 (2d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -113,49, -113,84; MS (ES+): 467,5 (M+1), 489,5 (M+Na), MS (ES-): 465,5 (M-1), 501,5 (M+Cl).

Scheme 340



Prepararea (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (340c**)**

Etapă-1: Prepararea 2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-aminei (340a**)**

Compusul **340a** s-a preparat din 3-bromo-2-fluoroanilină (**282a**) (0,5 g, 2,63 mmoli) și acid o-tolilboronic (0,43 g, 3,16 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 329. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 12 g, EtOAc în hexani 0 la 30% ca eluanți] 2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amină (**340a**) (0,4 g, 76 % randament) ca un lichid incolor; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 - 7,18 (m, 3H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,77 (td, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,36 (ddd, *J* = 7,5, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

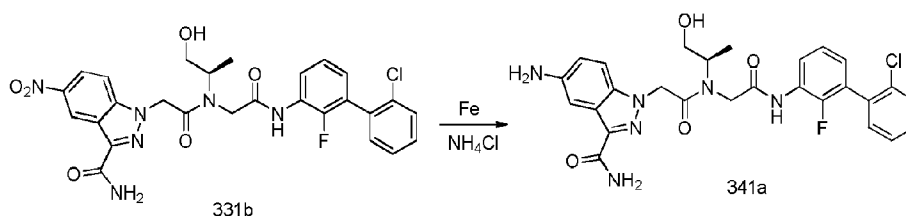
Etapă-2: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-(2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (340b**)**

Reacționarea acidului (R)-2-(N-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetic (**329c**) (0,12 g, 0,27 mmoli) cu 2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amină (**340a**) (0,065 g, 0,32 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 4 g s-a eluat cu EtOAc în DCM 0 la 100% ca eluanți] (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**340b**) (0,09 g, 53 % randament) sub forma unei spume incolore; MS (ES+): 654,6 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (340c**)**

Compusul **340c** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**340b**) (0,09 g, 0,142 mmoli) și TBAF (0,074 g, 0,285 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM, 0 la 30% ca eluanți] (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**340c**) (0,058 g, 79 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 10,25 și 9,92 (s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,05 - 7,97 și 7,95 - 7,86 (2m, 1H), 7,73 și 7,68 (2s, 1H), 7,62-7,14 (m, 9H), 7,14 - 7,06 și 7,05 - 6,97 (2m, 1H), 5,74 - 5,58 și 5,48 (m și s, 2H), 5,45 și 4,83 (2t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,59 - 3,86 (m, 3H), 3,60 - 3,38 (m, 2H), 2,16 și 2,11 (2s, 3H), 1,19 și 1,04 (2d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -127,21, -127,76; MS (ES+): 540,5 (M+Na); MS (ES-): 516,6 (M-1).

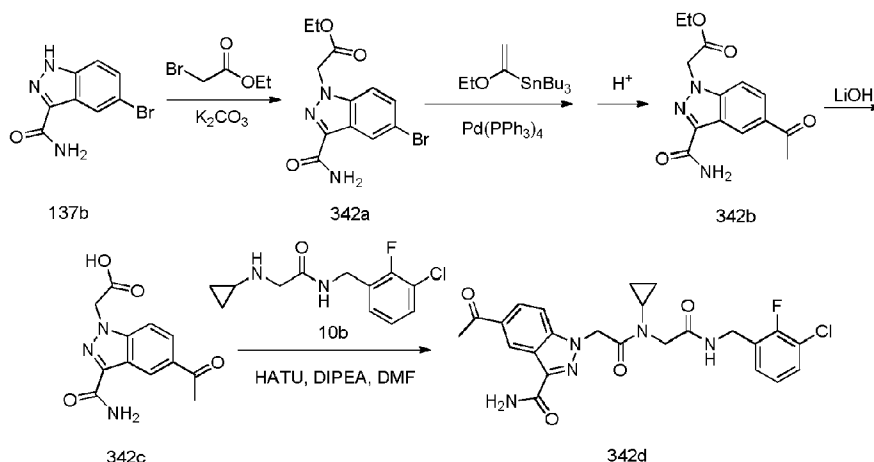
Scheme 341



Prepararea (R)-5-amino-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (341a**)**

Compusul **341a** s-a preparat din (R)-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**331b**) (0,05 g, 0,086 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-6 din Schema 328. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 4 g, DMA80 în DCM 0 la 30% ca eluanți] (R)-5-amino-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**341a**) (0,025 g, 53 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 10,26 și 9,97 (2s, 1H), 8,10 - 8,04 și 8,01 - 7,93 (2m, 1H), 7,66 - 7,01 (m, 10H), 6,81 și 6,75 (2dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 5,59 - 5,43 (m) și 5,33 (s) (2H), 5,39 și 4,82 (2t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,03 și 5,02 (2s, 2H), 4,58 - 3,87 (m, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 1,15 și 1,03 (2d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -126,49, -127,01; MS (ES+): 575,4 (M+Na), MS (ES-): 551,5 (M-1), 587,5 (M+Cl).

Scheme 342



Prepararea 5-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamiei (342d)

Etapa 1: Prepararea 2-(5-bromo-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (342a)

5 Reacționarea 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamiei (**137b**) (4,4 g, 18,33 mmoli) cu bromoacetat etilic (3,06 mL, 27,5 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43 a obținut după finalizare 2-(5-bromo-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**342a**) (4,5 g, 75 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (dd, *J* = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea 2-(5-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (342b)

15 Reacționarea 2-(5-bromo-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (**342a**) (200 mg, 0,613 mmoli) cu tributil(1-etoxivinil)stanan (0,267 mL, 0,767 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 și etapa-2 din Schema 206 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] 2-(5-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetat etilic sub forma unui solid alb (**342b**) (58 mg, 33%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 312,4 (M+Na).

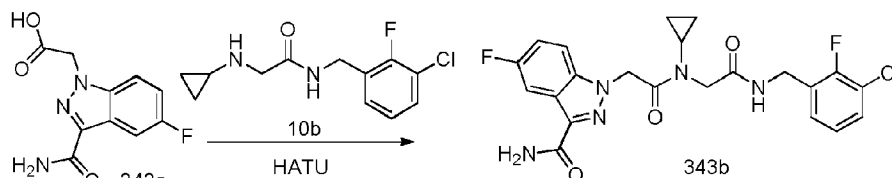
Etapa 3: Prepararea acidului 2-(5-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (342c)

20 Reacționarea 2-(5-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (**342b**) (54 mg, 0,187 mmoli) cu hidroxid de litiu hidrat (47,0 mg, 1,120 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare acid 2-(5-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**342c**) (25 mg, 51%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,40 (s, 1H), 8,88 - 8,78 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (ES⁻): 260,3 (M-1).

Etapa 4: Prepararea 5-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamiei (342d)

30 Reacționarea acidului 2-(5-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**342c**) (23 mg, 0,088 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (33,9 mg, 0,132 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 5-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**342d**) (19 mg, 43%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 - 8,80 (m, 1H), 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,09 - 0,84 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,56; MS (ES⁺): 522,4 (M+Na); MS (ES⁻): 498,4 (M-1).

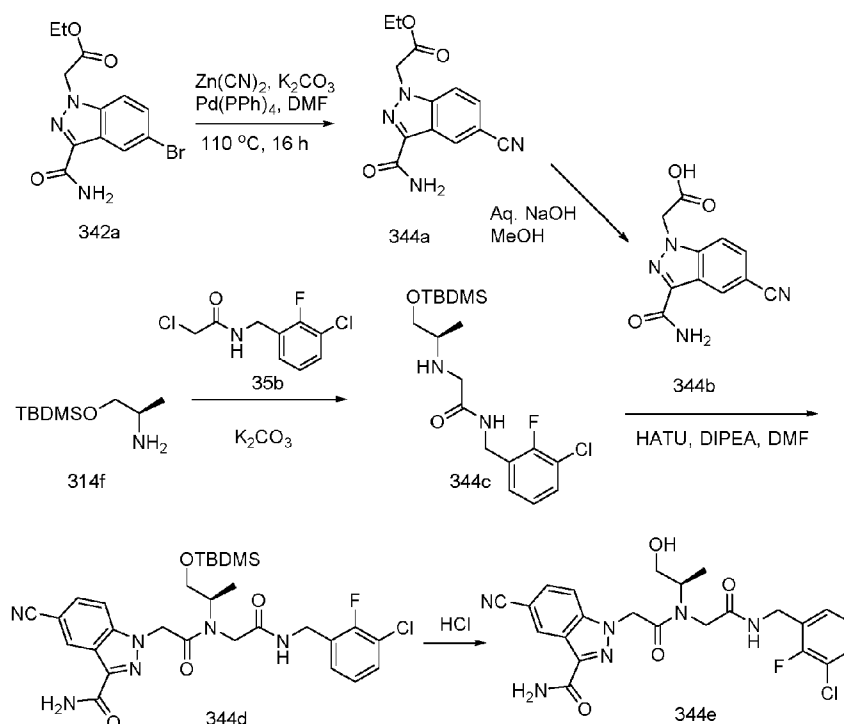
Scheme 343



Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamidei (343b)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoyl-5-fluoro-1H-indazol-1-yl)acetic (**343a**) (30 mg, 0,126 mmoli; preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, 2014002054, 03 ianuarie 2014) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (48,7 mg, 0,190 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1) pentru a se obține 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamidă (**343b**) (25 mg, 42%) sub forma unui solid maroniu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (td, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 1,04 - 0,83 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -120,96, -121,57; MS (ES⁺): 498,4 & 500,3 (M+Na); MS (ES⁻): 510,4 (M+Cl).

Scheme 344



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamidei (344e)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-carbamoyl-5-ciano-1H-indazol-1-yl)acetatului etilic (344a)

Compusul **344a** s-a preparat din 2-(5-bromo-3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetat etilic (**342a**) (1,0 g, 3,06 mmoli) în 1, 4 dioxan (20,0 mL) utilizând cianidă de zinc (3,66 g, 30,66 mmoli), K₂CO₃ (1,05 g, 7,65 mmoli) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (1,41 g, 1,226 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare 2-(3-carbamoyl-5-ciano-1H-indazol-1-yl)acetat etilic (**344a**) (400,0 mg, 48 %) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,628-8,620 (s, 1H), 8,015-7,985 (m, 2H), 7,86-7,83 (d, 1H), 7,657 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,18-4,16 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 3H); MS (ES⁻): 271 (M-1).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoyl-5-ciano-1H-indazol-1-yl)acetic (344b)

La o soluție agitată de 2-(3-carbamoi-5-ciano-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**344a**) (400,0 mg, 1,47 mmoli) în MeOH (20,0 mL) s-a adăugat NaOH apos (0,293 g, 7,30 mmoli) și s-a agitat timp de 12 h la RT. Amestecul de reacție s-a concentrat în condiții de presiune redusă și stratul apos s-a acidat cu HCl. Solidul obținut s-a colectat prin filtrare și s-a uscat pentru a se obține acid 2-(3-carbamoi-5-ciano-1H-indazol-1-il)acetic (**344b**) (200,0 mg, 57%) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,71-13,12 (m, 1H), 8,619-8,617 (s, 1H), 8,015-7,95 (m, 2H), 7,849-7,844 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,50-5,44 (s, 2H); MS (ES⁻): 243 (M-1).

Etapa-3: Prepararea (R)-2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (344c)

La o soluție agitată de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**35b**) (500 mg, 2,13 mmoli) în DCM (30 mL) s-au adăugat (R)-1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amină (**314f**) (420,0 mg, 2,22 mmoli) și DIPEA (1,36 mg, 10,54 mmoli) la RT. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 48 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu acetat etilic în *n*-hexan (0- 90%)] pentru a se obține (R)-2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**344c**) (300,0 mg, 36,34%) sub forma unui solid maroniu; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 60 Hz, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 0,90 (dd, *J* = 6,4, 1,1 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS (ES⁺): 389,0 (M+1).

Etapa-4: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamidei (344d)

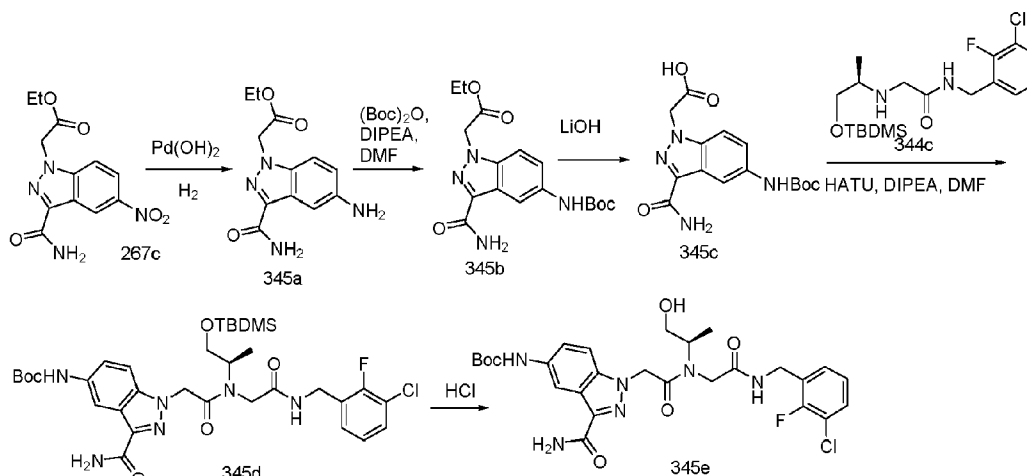
Compusul **344d** s-a preparat din (R)-2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**344c**) (382 mg, 0,98 mmoli) prin reacția cu acid 2-(3-carbamoi-5-ciano-1H-indazol-1-il)acetic (**344b**) (200 mg, 0,82 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu metanol în acetat etilic de la 0-10%] (R)-1-(2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamidă (**344d**) (400,0 mg, 20 %) sub forma unui solid alb stins.

Etapa-5: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamidei (344e)

Compusul **344e** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*terf*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamidă (**344d**)

(100 mg, 0,162 mmoli) prin reacția cu HCl etanolic (10,0 mL) în etanol (10 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 292. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 24 g s-a eluat cu metanol în acetat etilic de la 0-5%] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamidă (**344e**) (60,0 mg, 74 %) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (amestec de rotameri) δ 8,90 (t) și 8,67 - 8,55 (m) (2H), 7,96 (s, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,55 - 7,12 (m, 2H), 6,99 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,83 - 5,38 (m) și 4,89 - 4,71 (m) (3H), 4,51 - 3,72 (m, 5H), 3,54 - 3,37 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz) și 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,26, -121,60; MS (ES⁺): 501,4 & 503,4 (M+1); MS (ES⁻): 499,4 & 501,4 (M-1).

Scheme 345



Prepararea (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatului de (R)-terț-butil (345e)

Etapa-1: Prepararea 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (345a)

5 Compusul **345a** s-a preparat din 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**267c**)

(2,0 g, 6,84 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 313. Aceasta a obținut după finalizare 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**345a**) (1,795 g) sub forma unui solid maroniu; MS (ES⁺): 263,3 (M+1).

10 **Etapa-2: Prepararea 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (345b)**

La o soluție agitată de 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**345a**) (3,0 g, 11,45 mmoli) în DMF (15,0 mL) s-a adăugat DIPEA (2,7 g, 20,86 mmoli) și anhidridă Boc (2,7 g, 12,37 mmoli) și s-a agitat la RT peste noapte. Apa (50,0 mL) s-a turnat în amestecul de reacție și s-a extras cu EtOAc (3 x 50,0 mL). Straturile combinate organice s-au spălat cu saramură, s-au uscat și s-au concentrat în condiții de presiune redusă. Productul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu acetat etilic în *n*-hexan (0-50%)] pentru a se obține 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**345b**) (1,3g, 31,3 %) sub forma unui solid alb. Mass: MS (ES⁺):363,0 (M+1); MS (ES⁻): 362,3 (M-1).

20 **Etapa-3: Prepararea acidului 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (345c)**

Compusul **345c** s-a preparat din 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**345b**) (2,1 g, 5,8 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**345c**) (1,68 g) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 1,49 (s, 9H); MS (ES⁺): 357,2 (M+Na).

30 **Etapa-4: Prepararea (1-(2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-il)carbamatului de (R)-terț-butil (345d)**

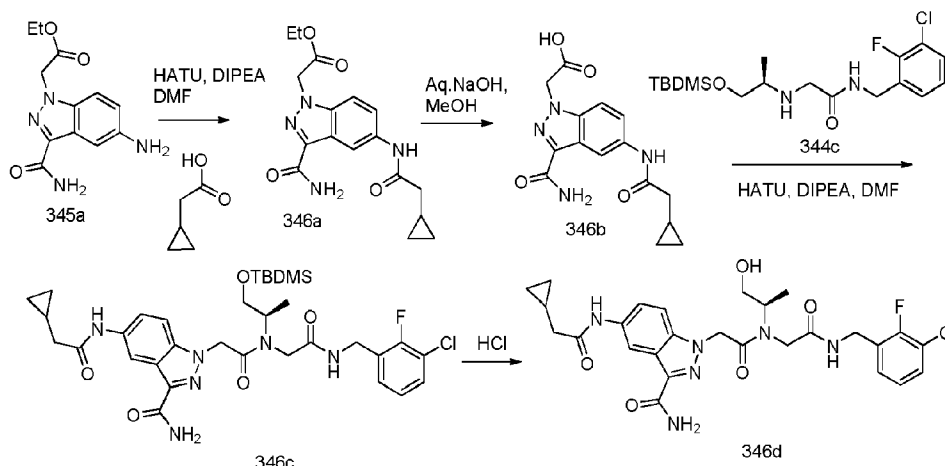
Compusul **345d** s-a preparat din (R)-2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**344c**) (174 mg, 0,45 mmoli) prin reacția cu acid 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**345c**) (150 mg, 0,45 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu acetat etilic în *n*-hexan (0-90%)] (1-(2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-il)carbamatului de (R)-terț-butil (**345d**) (30 mg, 10 %) sub forma unui solid alb; MS (ES⁺):704,0 (M+1); 705; MS (ES⁻): 703,3 (M-1).

40 **Etapa-5: Prepararea (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatului de (R)-terț-butil (345e)**

Compusul **345e** s-a preparat din (1-(2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-il)carbamatului de (R)-terț-butil (**345d**) (100 mg, 0,141 mmoli) prin reacția cu HCl etanolic (2 drops) în eter dietilic (10 mL) timp de 1 h. în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 292. Aceasta a

obținut după finalizare (3-carbamoil-1-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-5-il)carbamate de (R)-*tert*-butil (**345e**) (30,0 mg, 36 %) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de rotameri) δ 9,38 (s, 1H), 8,87 (t) & 8,60 (t, $J = 5,8$ Hz) (2t, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,28 (m, 3H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 1H), 5,67 - 5,25 (m, 2H), 5,48 & 4,80 (t, $J = 5,7$ Hz) (2t, 1H), 4,52 - 3,71 (m, 5H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz) & 0,95 (d, $J = 7,0$ Hz) (2d, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,26, -121,66; MS (ES+): 613,5 & 615,4 (M+Na); MS (ES-): 589,5 (M-1).

Scheme 346



10 Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (346d)

Etapa-1: Prepararea 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (346a)

Compusul **346a** s-a preparat din 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**345a**) (5,0 g, 19,06 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu acetat etilic în *n*-hexan (0- 50%)] 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**346a**) (1,0 gm, 15,23 %) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 344,0 (M+1), MS (ES-): 343,0,0 (M-1).

Etapa-2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acetic (346b)

Compusul **346b** s-a preparat în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 344. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu MeOH în EtOAc (0-10%)] acid 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acetic (**346b**) (240,0 mg, 65 %) sub forma unui solid alb stins; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,74-6,73 (d, 1H), 4,97-4,80(m, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 2,0-1,87 (m, 4H); MS (ES-): 315,0 (M-1).

Etapa-3: Prepararea (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (346c)

Compusul **346c** s-a preparat din (R)-2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidă (**344c**) (122 mg, 0,314 mmoli) prin reacția cu acid 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acetic (**346b**) (100 mg, 0,32 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu acetat etilic în *n*-hexan (0- 90%)] (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**346c**) (70,0 mg, 32%) sub forma unui solid maroniu deschis; MS (ES-): 685 (M-1).

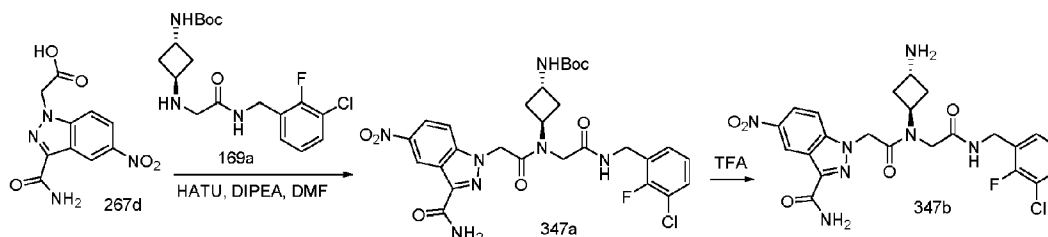
Etapa-4: Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidei (346d)

Compusul **346d** s-a preparat din (R)-1-(2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-

indazol-3-carboxamidă (**346c**) (160 mg, 0,232 mmoli) prin reacția cu HCl etanolic (8 mL) în etanol (10 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 292. Aceasta a obținut după finalizare (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamidă (**346d**) (17,0 mg, 13 %)

sub forma unui solid alb; MS (ES+): 573 (M+1), MS (ES-):571 (M-1).

Scheme 347



Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (**347b**)

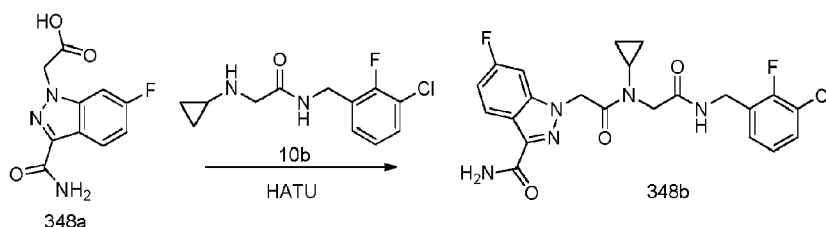
Etapă-1: Prepararea ((trans)-3-(2-(3-carbamoyl-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**347a**)

Reacționarea ((trans)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**169a**) (570 mg, 1,48 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetic (**267d**) (300 mg, 1,14 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu EtOAc în DCM 0 la 100% ca eluanți] ((trans)-3-(2-(3-carbamoyl-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamate de *terț*-butil (**347a**) (0,52 g, 73 % randament) sub forma unei pulberi albe; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 9,06 și 9,05 (2s, 1H), 8,89 și 8,44 (2t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 1H), 8,03 și 7,69 (2s, 2H), 7,84 și 7,77 (2d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 6,99 (m, 1H), 5,65 și 5,54 (2s, 2H), 4,92 - 4,75 (m, 1H), 4,47 și 4,32 (2d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,32 și 4,04 (2s, 2H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 4H), 1,40 și 1,36 (2s, 9H); MS (ES+): 654,5 și 655,5 (M+Na); (ES-): 630,6 (M-1).

Etapă-2: Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidei (**347b**)

Reacționarea ((trans)-3-(2-(3-carbamoyl-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**347a**) (0,8 g, 1,266 mmoli) cu TFA (0,975 mL, 12,66 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu DMA80 în DCM, 0 la 50% ca eluanți] 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamidă (**347b**) (0,03 g, 5 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 9,058 și 9,05 (2s, 1H), 8,88 și 8,43 (2t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,31 și 8,25 (2dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,03 și 8,00 (2s, 1H), 7,85 și 7,77 (2d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 - 6,85 (m, 3H), 5,65 și 5,54 (2s, 2H), 4,99 - 4,83 (m, 1H), 4,47 și 4,32 (2d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,29 și 4,02 (2s, 2H), 3,48 - 3,24 (m, 1H), 3,10 - 2,77 (m, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -121,24, -121,59; MS (ES+): 532,4 (M+1).

Scheme 348

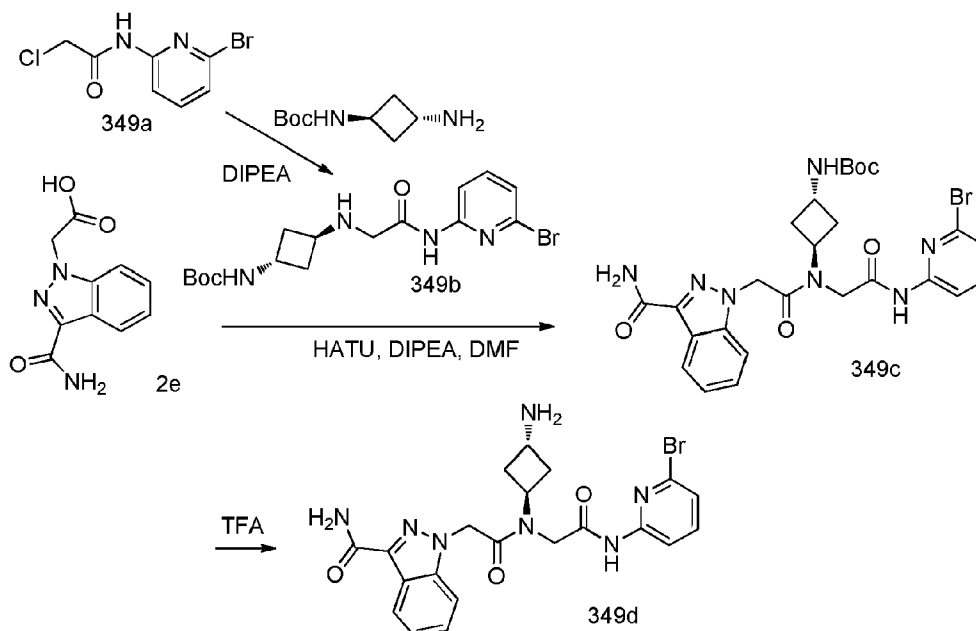


Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamidei (348b**)**

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoyl-6-fluoro-1H-indazol-1-il)acetic (**348a**) (202 mg, 0,853 mmoli; preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; în Cererea int. PCT, 2014002058, 03 ianuarie 2014) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (328 mg, 1,28 mmoli) în conformitate cu procedura raportată

in etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1) pentru a se obține 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamidă (348b) (80 mg, 20%) sub forma unui solid maroniu deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 2H), 7,26 - 7,05 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 1,05 - 0,81 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -114,79, -121,60; MS (ES+): 498,4 & 500,4 (M+Na); MS (ES-): 510,4 (M+Cl).

Scheme-349



10 **Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (349d)**

Etapa-1: Prepararea ((trans)-3-((2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (349b)

La o soluție de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamidă (349a) (0,55 g, 2,204 mmoli, preparat în conformitate cu procedura raportată de Chenard, Bertand L. și Wu, Xinyuan; în Cererea int. PCT, 2016044792, 24 martie 2016) în THF (10 mL) s-a adăugat DIPEA (0,578 mL, 3,31 mmoli), (trans)-3-aminociclobutilcarbamate de *terț*-butil (0,452 g, 2,425 mmoli) și s-a agitat la 60 °C timp de 24h. Amestecul s-a turnat în NaHCO_3 soluție sat. (60 ml) și suspensia rezultată s-a extras cu EtOAc (2 x 80 ml). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 24 g, EtOAc în hexani ca eluanți 0 la 100%] pentru a se obține ((trans)-3-((2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamate de *terț*-butil (349b) (0,43 g, 49 % randament) sub forma unui solid alb închis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,45 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 4H), 1,36 (s, 9H); MS (ES+): 421,3, 423,3 (M+Na), MS (ES-): 397,3, 399,3 (M-1).

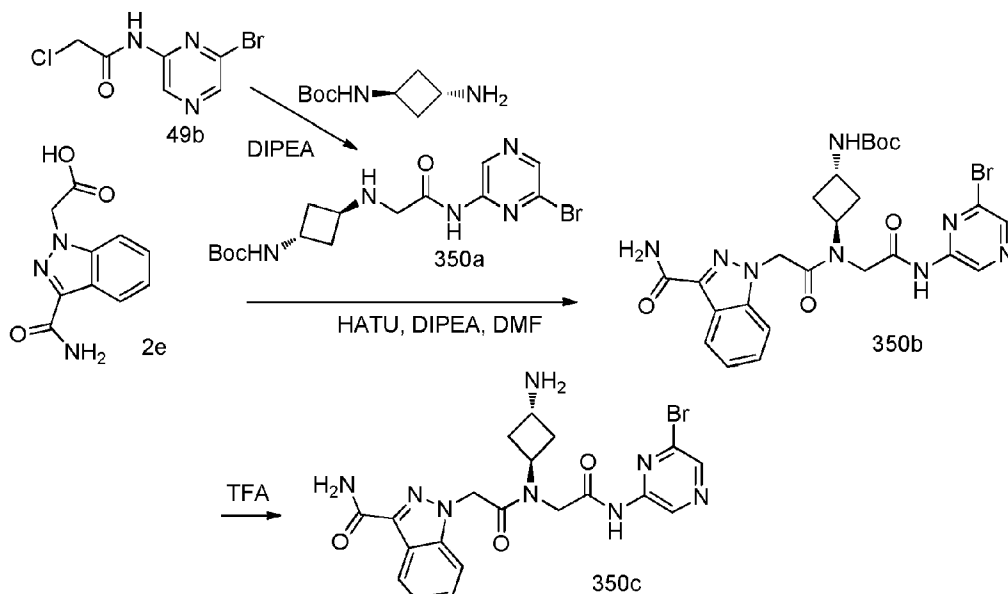
Etapa-2: Prepararea ((trans)-3-(N-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (349c)

Reacționarea ((trans)-3-((2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (349b) (100 mg, 0,25 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetic (2e) (66 mg, 0,30 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (4 g) s-a eluat cu EtOAc în DCM 0 la 100% ca eluanți] ((trans)-3-(N-(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamate de *terț*-butil (349c) (0,12 g, 80 % randament) sub forma unei pulberi albe; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (un amestec de doi rotameri) δ 11,25 și 10,90 (2s, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 1H), 7,87 - 7,55 (m, 2H), 7,50 - 7,18 (m, 5H), 5,57 și 5,44 (2s, 2H), 4,98 - 4,81 (m, 1H), 4,55 și 4,22 (2s, 2H), 3,92 - 3,75 (m, 1H), 2,33 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,39 și 1,34 (2s, 9H).

Etapă-3: Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (349d)

Reacționarea ((trans)-3-(N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**349c**) (0,12 g, 0,2 mmoli) cu TFA (0,15 mL, 2,0 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a eluat cu DMA80 în DCM, 0 la 50% ca eluanți] 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**349d**) (0,075 g, 75 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 10,88 (s, 1H), 8,23 - 7,96 (m, 2H), 7,87 - 7,54 (m, 3H), 7,49 - 7,19 (m, 4H), 5,56 și 5,44 (2s, 2H), 5,03 - 4,86 (m, 1H), 4,53 și 4,21 (2s, 2H), 3,46 - 3,20 (m, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,25 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H); MS (ES+): 500,4, 502,4 (M+1), MS (ES-): 498,4, 500,4 (M-1).

Scheme-350

**Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (350c)****Etapă-1: Prepararea ((trans)-3-((2-(((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (350a)**

Compusul **350a** s-a preparat din N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamidă (**49b**) (0,5 g, 1,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema-349. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice 24 g, EtOAc în hexani ca eluanți 0 la 100%] ((trans)-3-((2-(((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**350a**) (0,08 g, 14 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,31 - 3,14 (m, 3H), 1,96 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 1,36 (s, 9H); MS (ES+): 400,4, 402,4 (M, M+2), 422,3, 424,4 (M+Na).

Etapă-2: Prepararea ((trans)-3-(N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (350b)

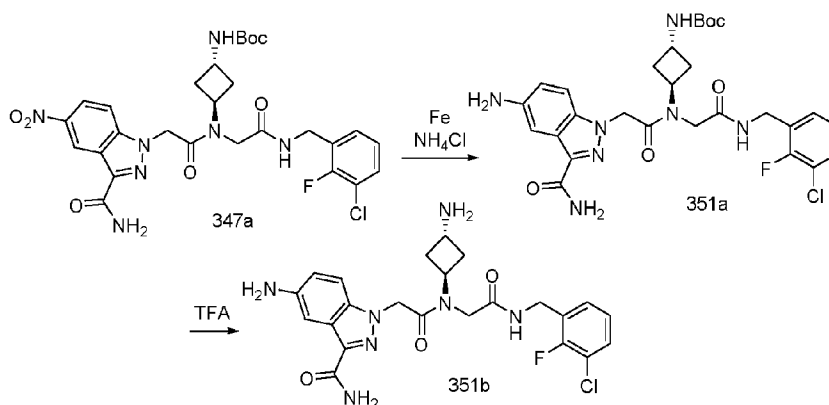
Reacționarea ((trans)-3-((2-(((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**350a**) (80 mg, 0,2 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (53 mg, 0,24 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (4 g) s-a eluat cu DMA80 în DCM 0 la 30% ca eluanți] ((trans)-3-(N-(2-(((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**350b**) (0,09 g, 75 % randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 601,4, 603,4 (M, M+2).

Etapă-3: Prepararea 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-(((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (350c)

Reacționarea ((trans)-3-(N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (**350b**) (0,09 g, 0,15 mmoli) cu TFA (0,23 mL, 3,0 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema-2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (12 g) s-a

eluat cu DMA80 in DCM, 0 la 50% ca eluanți] 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**350c**) (0,06 g, 80 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 9,38 și 9,24 (2s, 1H), 8,62 și 8,54 (2s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 și 7,60 (2d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 5,57 și 5,45 (2s, 2H), 4,96 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 4,55 și 4,25 (2s, 2H), 3,49 - 3,22 (m, 1H), 2,45 - 1,97 (m, 3H), 1,94 - 1,76 (m, 1H); MS (ES+): 501,2, 503,2 (M, M+2), 523,2, 525,2 (M+Na).

Scheme 351



Prepararea 5-amino-1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (351b)

Etapă-1: Prepararea ((*trans*)-3-(2-(5-amino-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamatului de *terț*-butil (351a)

Compusul **351a** s-a preparat din ((*trans*)-3-(2-(3-carbamoi-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamate de *terț*-butil (**347a**)

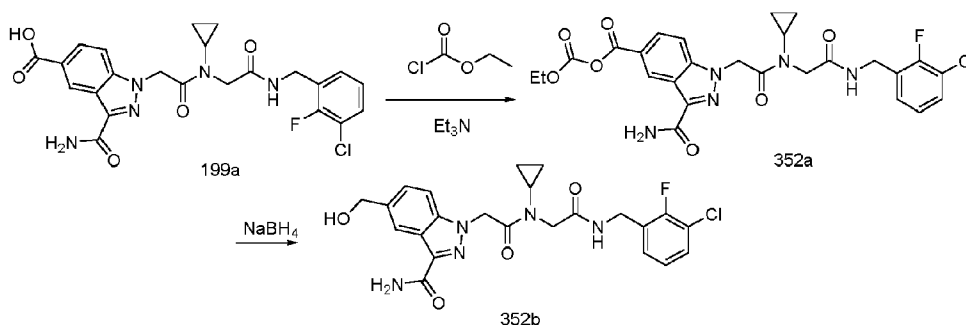
(0,4 g, 0,63 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-6 din Schema 328. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie flash [gel de silice 12 g, DMA80 in DCM 0 la 30% ca eluanți] ((*trans*)-3-(2-(5-amino-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamate de *terț*-butil (**351a**) (0,25 g, 66 % randament) sub forma unui solid alb închis; MS (ES+): 602,5 (M+1), MS (ES-): 636,5 (M+Cl).

Etapă-2: Prepararea 5-amino-1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (351b)

Compusul **351b** s-a preparat din ((*trans*)-3-(2-(5-amino-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamate de *terț*-butil (**351a**) (0,08 g, 0,133 mmoli) utilizand TFA (0,205 mL, 2,66 mmoli) in conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, (4 g) s-a eluat cu DMA80 in DCM, 0 la 50% ca eluanți]

5-amino-1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**351b**) (0,053 g, 79 % randament) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 și 8,51 (2t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 și 8,01 (2s, 2H), 7,64 - 6,88 (m, 9H), 5,43 și 5,30 (2s, 2H), 5,14 - 4,91 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,74 - 3,15 (m, 2H), 2,68 - 2,58 și 2,46 - 2,30 (2m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ -121,25, -121,59; MS (ES+) 502,4 (M+1).

Scheme 352



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (352b)

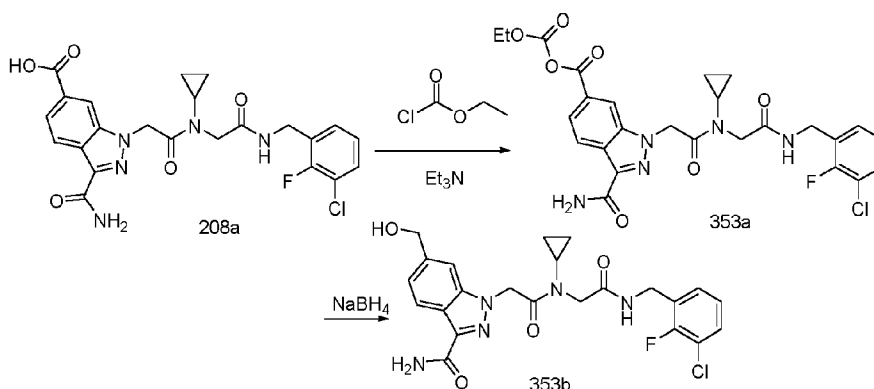
Etapa 1 Prepararea anhidridei 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilice (carbonic etilic) (352a)

La o suspensie de acid 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilic (**199a**) (100 mg, 0,199 mmoli) in DCM (2 mL) s-a adăugat trietilamină (0,083 mL, 0,598 mmoli) urmată de carbonocloridat etilic (0,029 mL, 0,299 mmoli) la 0 °C. Amestecul de reacție s-a agitat la 0 °C și s-a diluat cu diclorometan (100 mL). Amestecul de reacție s-a spălat cu apă (50 mL) și saramură (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se obține anhidridă 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilică (carbonic etilic) (**352a**) (108 mg) sub forma unui solid alb stins, care s-a utilizat ca atare in etapa următoare.

Etapa 2 Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (352b)

La o soluție de anhidridă 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilică (carbonic etilic) (**352a**) (productul brut de mai sus, 93 mg, 0,162 mmoli) in metanol (4 mL) s-a adăugat borohidru de sodiu (12,51 mg, 0,324 mmoli) și s-a agitat la RT for 0,5 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (80 mL), s-a neutralizat cu acid acetic, s-a spălat cu apă (40 mL), saramură (40 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid. Productul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol in acetat etilic (1:0 la 0:1)] pentru a se obține 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**352b**) (17 mg, 20% timp de două etape) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,27 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,16 - 2,94 (m, 1H), 1,10 - 0,79 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,60; MS (ES+): 510,4 & 512,4 (M+Na); MS (ES-): 486,4 (M-1).

Scheme 353



Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (353b)

Etapa 1 Prepararea anhidridei 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilice (carbonic etilic) (353a)

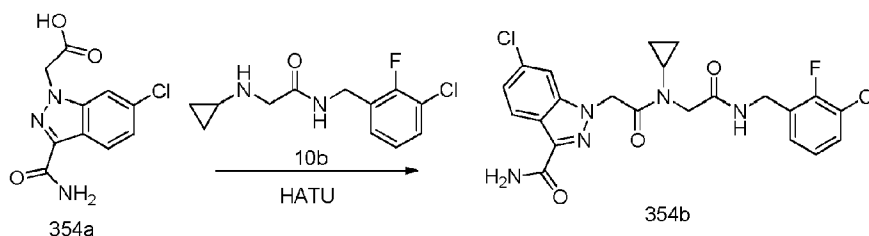
Reacționarea acidului 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilic (**208a**) (100 mg, 0,199 mmoli) cu carbonocloridat etilic (0,029 mL, 0,299 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 352 a obținut după finalizare anhidridă 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilică (carbonic etilic) (**353a**) (107 mg) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 510,4 & 596,4 (M+Na).

Etapa 2 Prepararea 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (353b)

Reacționarea anhidridei 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilice (carbonic etilic) (**353a**) (97 mg, 0,169 mmoli) cu borohidru de sodiu (13,05 mg, 0,338 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 352 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamidă sub forma unui solid alb (**353b**) (28 mg, 32% timp de două etape). ¹H RMN (300

MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 1,04 - 0,87 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,60; MS (ES $^+$): 510,4 & 512,4 (M+Na); MS (ES $^-$): 522,5 (M+Cl).

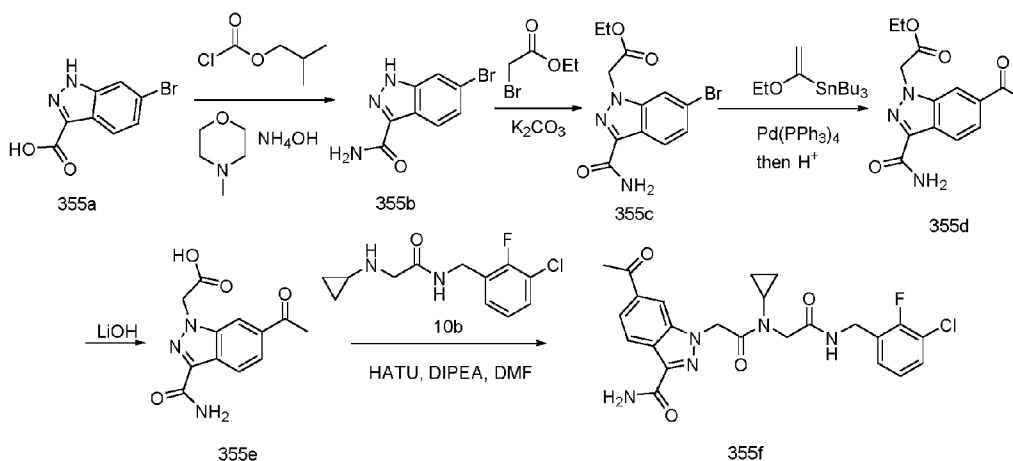
Scheme 354



Prepararea 6-cloro-1-((2-((3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (354b)

Reacționarea 2-(3-carbamoil-6-cloro-1H-indazol-1-il)acid acetic (300 mg, 1,183 mmoli), preparat în conformitate cu procedura raportată de Altmann, Eva și colab.; in Cererea int. PCT, 2014002058, 03 ianuarie 2014), cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (10b) (455 mg, 1,774 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu hexani /10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] 6-cloro-1-((2-((3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (108 mg, 19%) sub forma unui solid maroniu deschis. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,17 - 2,94 (m, 1H), 1,05 - 0,84 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,62; MS (ES $^+$): 514,4 & 516,4 (M+Na); MS (ES $^-$): 490,4 (M-1).

Scheme 355



Prepararea 6-acetil-1-((2-((3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamidei (355f)

Etapa 1: Prepararea 6-bromo-1H-indazol-3-carboxamidei (355b)

La o soluție de acid 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilic (355a) (2 g, 8,30 mmoli) in THF (40 mL) la -15 °C s-a adăugat cloroformat de izobutil (1,77 mL, 13,28 mmoli) și 4-metilmorfolină (1,47 mL, 13,28 mmoli) și s-a agitat la -15 °C timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a tratat cu hidroxid de amoniu conc. (5,61 mL, 83 mmoli) la -15 °C, s-a agitat la -15 °C timp de 1 h și s-a lăsat să se încălzească la RT peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat etilic (200 mL) și apă (100 mL). Solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a uscat in vid pentru a se obține 6-bromo-1H-indazol-3-carboxamidă (355b) (1,148 g, 58%) sub forma unui solid galben deschis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,52 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H).

Etapa 2: Prepararea 2-(6-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (355c)

Reacționarea 6-bromo-1H-indazol-3-carboxamidei (355b) (1,1 g, 4,58 mmoli) cu bromoacetat etilic (0,73 mL, 6,42 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din

Schema 43 a obținut după finalizare 2-(6-bromo-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**355c**) (1,403 g, 94 % randament) sub forma unui solid alb stins, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 348,2, 350,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea 2-(6-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (355d)

5 Reacționarea 2-(6-bromo-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (**355c**) (300 mg, 0,92 mmoli) cu tributil(1-etoxivinil)stanan (0,4 mL, 1,15 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 și etapa-2 din Schema 206 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 1:1)] 2-(6-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetat etilic sub forma unui solid alb (**355d**) 126 mg, 45% timp de două etape) sub forma unui solid galben deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 - 8,51 (m, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 312,4 (M+Na).

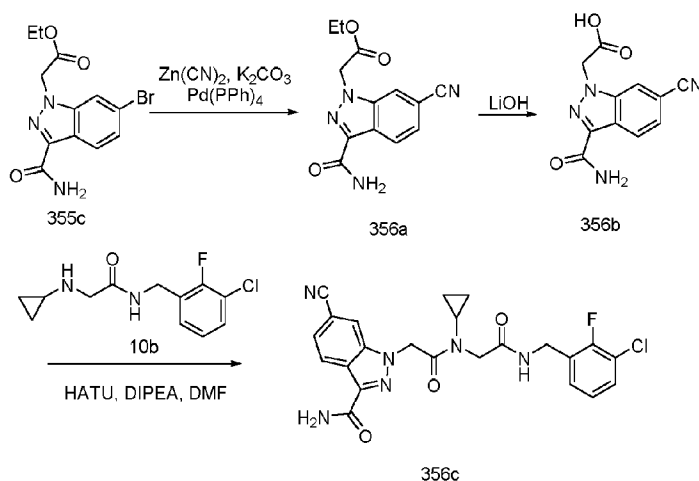
Etapa 4: Prepararea acidului 2-(6-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (355e)

15 Reacționarea 2-(6-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (**355d**) (109 mg, 0,38 mmoli) cu hidroxid de litiu hidrat (97,0 mg, 2,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare acid 2-(6-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**355e**) (75 mg, 76%) (75 mg, 76%) sub forma unui solid galben; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,36 (s, 1H), 8,51 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,68 (s, 3H); MS (ES⁻): 260,4 (M-1).

20 **Etapa 5: Prepararea 6-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (355f)**

Reacționarea 2-(6-acetil-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acid acetic (**355e**) (45 mg, 0,172 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidei (**10b**) (66 mg, 0,26 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 6-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**355f**) (28 mg, 33%) sub forma unui solid maroniu deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,05 - 0,88 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,63; MS (ES⁺): 522,4 (M+Na); MS (ES⁻): 498,6 (M-1), 534,4 & 536,5 (M+Cl).

Scheme 356



35 **Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamidei (356c)**

Etapa 1: Prepararea 2-(3-carbamoi-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (356a)

40 Compusul **356a** s-a preparat din 2-(6-bromo-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**355c**) (300 mg, 0,92 mmoli) în 1, 4 dioxan (10,0 mL) utilizând cianidă de zinc (1,08 g, 9,2 mmoli), K₂CO₃ (321 mg, 2,3 mmoli) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (425 mg, 0,368 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 301. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/10% metanol în acetat etilic (1:0 la 0:1)] pentru a se obține 2-(3-carbamoi-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetat etilic (**356a**) (23 mg) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES⁻): 271,4 (M-1).

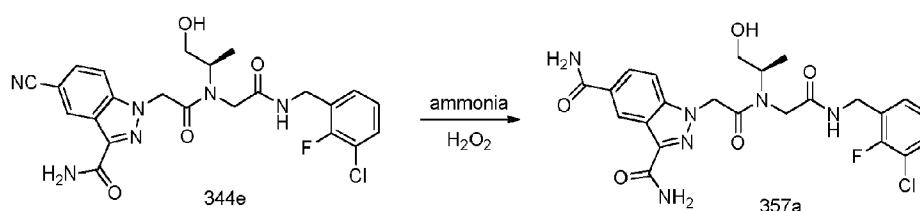
45 **Etapa 2: Prepararea acidului 2-(3-carbamoi-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetic (356b)**

Reacționarea 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetatului etilic (**356a**) (20 mg, 0,073 mmoli) cu hidroxid de litiu hidrat (19 mg, 0,44 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare acid 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetic (**356b**) (10 mg, 5% timp de 3 etape) sub forma unui solid alb; MS (ES⁻): 243,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamidei (356c)

Reacționarea acidului 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetic (**356b**) (10 mg, 0,041 mmoli) cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (16 mg, 0,06 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamidă (**356c**) (6 mg, 30%) sub forma unui solid galben deschis; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 1,08 - 0,83 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,59; MS (ES⁺): 505,4 & 507,5 (M+Na).

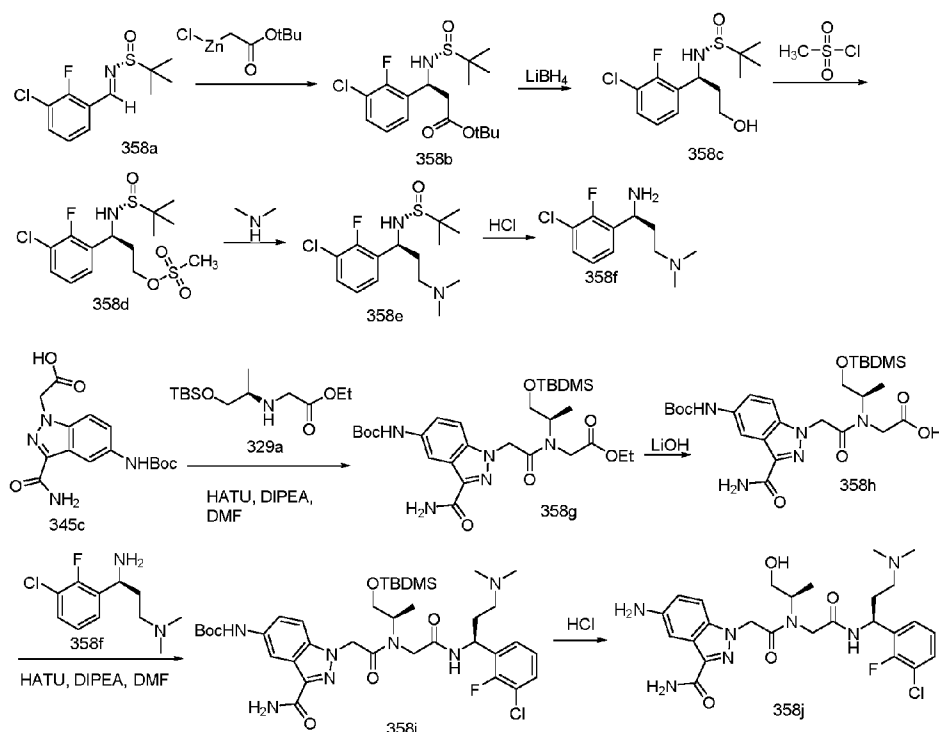
Scheme 357



Prepararea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidei (357a)

Reacționarea (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamidei (**344e**) (17 mg, 0,034 mmoli) cu peroxid de hidrogen (0,012 mL, 0,136 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în Schema 65 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash pe gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 4:1) pentru a se obține (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamidă (**357a**) (5 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, un amestec de doi rotameri) δ 8,97 - 8,53 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 - 6,94 (m, 6H), 5,80 - 5,41 (m, 3H), 4,90 - 3,60 (m, 5H), 3,60 - 3,10 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,5 Hz) și 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,27, -121,64; MS (ES⁺): 541,4 & 543,4 (M+Na).

Scheme 358



Prepararea 5-amino-1-(2-(((S)-1-(3 -cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (358j)

Etapa-1: Prepararea 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propanoatului de (S)-terț-butil (358b)

La o soluție de (R,E)-N-(3-cloro-2-fluorobenziliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (358a) (500 mg, 1,91 mmoli; preparat în conformitate cu procedura raportată de Lam, Patrick Y. S. și colab.; în Cererea int. PCT, 2013022814, 14 februarie 2013) în THF (12 mL) s-a răcit cu gheață/apă, s-a adăugat în picături clorură de (2-terț-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (9,93 mL, 4,97 mmoli) și s-a agitat la 0°C timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la RT pe o perioadă de 2 h, s-a stins cu NH_4Cl sat. (50 mL), apă (50 mL) și s-a extras cu acetat etilic (120 mL). Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu saramură (60 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a 8% 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidra de (S)-terț-butil (358b) (775 mg) ca un ulei galben deschis care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES+): 400,4 & 402,4 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamidei (358c)

La o soluție de 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoat de (S)-terț-butil (358b) (600 mg, 1,59 mmoli) în THF (9 mL) s-a adăugat borohidru de litiu (1,588 mL, 3,18 mmoli, 2M în THF), MeOH (0,4 mL) și s-a agitat la RT timp de 28,5 h. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl sat. (20 mL), apă (50 mL) și s-a extras cu acetat etilic (120 mL). Stratul organic s-a spălat cu saramură (60 mL), s-a uscat, s-a filtrat, s-a concentrat in vid și s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] pentru a se obține (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (358c) (133 mg, 27% timp de 2 etape) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,23 (td, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,78 - 4,64 (m, 2H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 3,46 - 3,28 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -122,03; MS (ES+): 330,3 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea metansulfonatului de (S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1, 1-dimetiletil-sulfinamido)propil (358d)

La o soluție de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (358c) (162 mg, 0,526 mmoli) și trietilamină (0,147 mL, 1,053 mmoli) în CH_2Cl_2 (4 mL) s-a răcit până la -10°C s-a adăugat clorură de metansulfonyl (0,045 mL, 0,579 mmoli) și s-a agitat la 0°C timp de 1,5 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu diclorometan (75 mL), și (40 mL) la 0°C . Stratul organic s-a separat s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a se

obține metansulfonat de (S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfonamido)propil (358d) (214 mg) sub forma unui cauciuc incolor; MS (ES+): 408,3 & 410,2 (M+Na).

Etapă-4: Prepararea (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfonamidei (358e)

5 La o soluție de metansulfonat de (S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil (358d) (0,095 g, 0,246 mmoli) în etanol (5 mL) s-a adăugat dimetilamină (2M în THF, 2,71 mL, 5,41 mmoli) și s-a agitat la 80 °C într-un recipient etanșat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la RT și s-a concentrat pentru uscare pentru a se obține (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (358e) (121 mg) ca o gumă galbenă; MS (ES+): 357,4 & 359,4 (M+Na).

Etapă-5: Prepararea (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diaminei (358f)

15 La o soluție de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (358e) (0,076 g, 0,228 mmoli) în MeOH (4 mL) s-a adăugat clorură de hidrogen (0,114 mL, 0,456 mmoli, 4 N în 1,4-dioxan) și s-a agitat la RT timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a concentrat in vid pentru a se obține (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (358f) (105 mg) ca o gumă galbenă; MS (ES+): 231,4 & 233,3 (M+Na).

Etapă-6: Prepararea 2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetatului de (R)-etil (358g)

20 Reacționarea acidului 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (345c) (200 mg, 0,598 mmoli) cu 2-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetat (R)-etilic (329a) (198 mg, 0,718 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] (R)-etil 2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetat (358g) (140 mg, 40%) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 și 8,36 (2s, 1H), 7,98 - 7,23 (m, 4H), 5,78 - 5,19 (m, 2H), 4,48 - 3,55 (m, 7H), 1,49 (s, 9H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz) și 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz) (2t, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz) și 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H), 0,90 și 0,86 (2s, 9H), 0,11 - 0,00 (m, 6H); MS (ES+): 614,6 (M+Na).

30 **Etapă-7: Prepararea acidului (R)-2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetic (358h)**

35 Reacționarea 2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetatului de (R)-etil (358g) (1,36 g, 2,298 mmoli) cu hidroxid de litiu hidrat (0,59 g, 13,79 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129 a obținut după finalizare și purificare acid (R)-2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetic (358h) (350 mg, 27%) sub forma unui solid maroniu; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 - 7,23 (m, 4H), 5,76 - 5,12 (m, 2H), 4,54 - 3,51 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,28 - 1,01 (m, 3H), 0,91 și 0,86 (2s, 9H), 0,10 - 0,01 (m, 6H); MS (ES-): 562,7 (M-1).

40 **Etapă-8: Prepararea 1-(2-(((S)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatul de terț-butil (358i)**

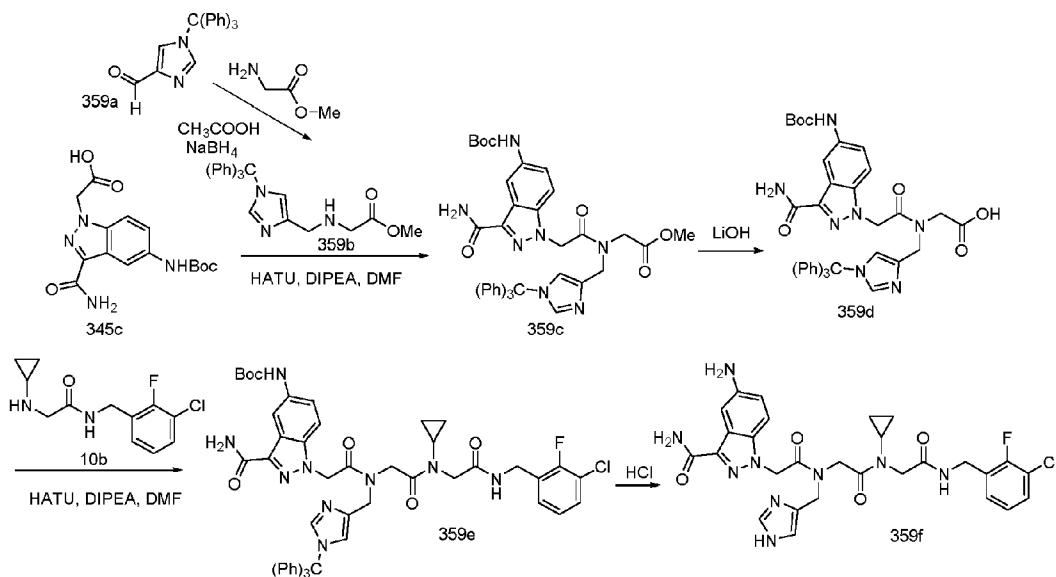
45 Reacționarea acidului (S)-2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetic (358h) (20 mg, 0,035 mmoli) cu (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (358f) (24,56 mg, 0,106 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 1-(2-(((S)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatul de terț-butil (358i) (10 mg, 36% timp de 4 etape) ca o gumă galben deschis; MS (ES+): 776,7 & 778,8 (M+Na).

Etapă-9: Prepararea 5-amino-1-(2-(((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (358j)

55 Reacționarea 1-(2-(((S)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatul de terț-butil ((358i)) (10 mg, 0,013 mmoli) în Metanol (4 mL) cu HCl conc. (0,032 mL, 0,386 mmoli) la RT timp de 15,5 h, a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 0:1)] 5-amino-1-(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (358j) (1,3 mg, 18%) sub forma unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,91 (d, *J* = 7,8 Hz) și 8,55 (d, *J* = 8,0 Hz)

(2d, 1H), 7,62 - 6,71 (m, 8H), 5,69 - 3,42 (m, 11H), 2,31 - 1,40 (m, 10H), 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz) și 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz) (2d, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Metanol- d_4) δ -122,46, -122,63; MS (ES+): 562,6 (M+1) și 584,6 (M+Na); MS (ES-): 560,6 (M-1).

Scheme 359



5 **Prepararea 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamidei (359f)**

Etapa-1: Prepararea 2-(((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)acetatului metilic (359b)

10 Compusul **359b** s-a preparat din 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehidă (**359a**) (1 g, 2,84 mmoli) și hidrociorură de 2-aminoacetat metilic (0,360 g, 2,84 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 24. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu hexani/acetat etilic (1:0 la 1:1), apoi diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)acetat de metil (**359b**) (84 mg, 7%) sub forma unui cauciuc maroniu deschis, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare); MS (ES+): 434,5 (M+Na)

Etapa-2: Prepararea 2-(2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetatului metilic (359c)

20 Compusul **359c** s-a preparat din 2-(((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)acetat metilic (**359b**) (82 mg, 0,199 mmoli) și acid 2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**345c**) (44,4 mg, 0,133 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetat de metil (**359c**) (73 mg, 76%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 - 6,75 (m, 20H), 5,86 și 5,39 (2s, 2H), 4,64-3,96 (m, 4H), 3,66 și 3,57 (2s, 3H), 1,50 și 1,49 (s, 9H); MS (ES+): 728,7 (M+1), 750,7, 751,8 (M+Na).

Etapa-3: Prepararea acidului 2-(2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetic (359d)

30 Compusul **345d** s-a preparat din 2-(2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetat metilic (**359c**) (69 mg, 0,095 mmoli) și hidroxid de litiu hidrat (24,36 mg, 0,569 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 129. Aceasta a obținut după finalizare acid 2-(2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetic (**359d**) (55 mg, 81%) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (un amestec de doi rotameri) δ 12,70 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 - 6,76 (m, 21H), 5,81 și 5,36 (2s, 2H), 4,61 - 3,88 (m, 4H), 1,495 și 1,491 (2s, 9H); MS (ES+): 736,7 (M+Na).

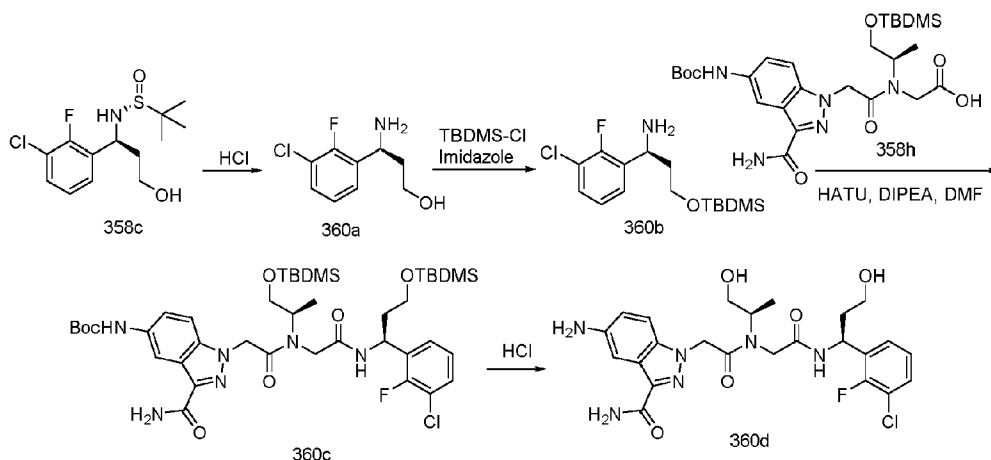
40 **Etapa-4: Prepararea ((3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatului de terț-butil (359e)**

Compusul **359e** s-a preparat din acid 2-(2-(5-((*terf*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetic (**359d**) (45 mg, 0,063 mmoli) prin reacția cu N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(ciclopropilamino)acetamidă (**10b**) (32 mg, 0,126 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] ((3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbammat de *terf*-butil (**359e**) (38 mg, 63%), care utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 974,6 & 976,6 (M+Na).

Etapa-5: Prepararea 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamidei (359f**))**

Compusul **359f** s-a preparat din ((3-carbamoi-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbammat de *terf*-butil (**359e**) (38 mg, 0,040 mmoli) prin reacția cu HCl conc. (0,1 mL) în metanol (4 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 292. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 0:1)] 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamidă (**359f**) (8 mg, 32%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, un amestec de doi rotameri) δ 8,61 și 8,44 (2t, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,05 (m, 6H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 5,74 și 5,27 (2s, 2H), 4,61 și 4,56 (2s, 2H), 4,42 - 4,26 (m, 4H), 4,04 și 3,94 (2s, 2H), 2,97 - 2,67 (m, 1H), 0,93 - 0,57 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,52, -121,61; MS (ES+): 610,5 & 612,5 (M+1).

Scheme 360



Prepararea 5-amino-1-(2-((2-(((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (360d**)**

Etapa-1: Prepararea (S)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-olului (360a**)**

Reacționarea (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilpropan-2-sulfonamidei (**358c**) (125 mg, 0,406 mmoli) în MeOH (5 mL) cu clorură de hidrogen (0,203 mL, 0,812 mmoli) (4 N în 1,4-dioxan) la RT timp de 1 h, urmată de evaporarea amestecului de reacție în condiții de presiune redusă a obținut (S)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**360a**), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 204,3 & 206,3 (M+1).

Etapa-2: Prepararea (S)-3-(*terf*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-aminei (360b**)**

Reacționarea (S)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-olului (**360a**) (0,083 g, 0,406 mmoli) în DMF (5 mL) cu TBDMS-Cl (0,092 g, 0,609 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 328 a obținut după finalizare și purificare (S)-3-(*terf*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amină (**360b**) (133 mg) sub forma unui ulei galben, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 318,4 & 320,4 (M+Na). Etapa-3: Prepararea 1-(((S)-11-((S)-1-(*terf*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecen-13-il)-3-carbamoi-1H-indazol-5-il)carbammatului de *terf*-butil (**360c**)

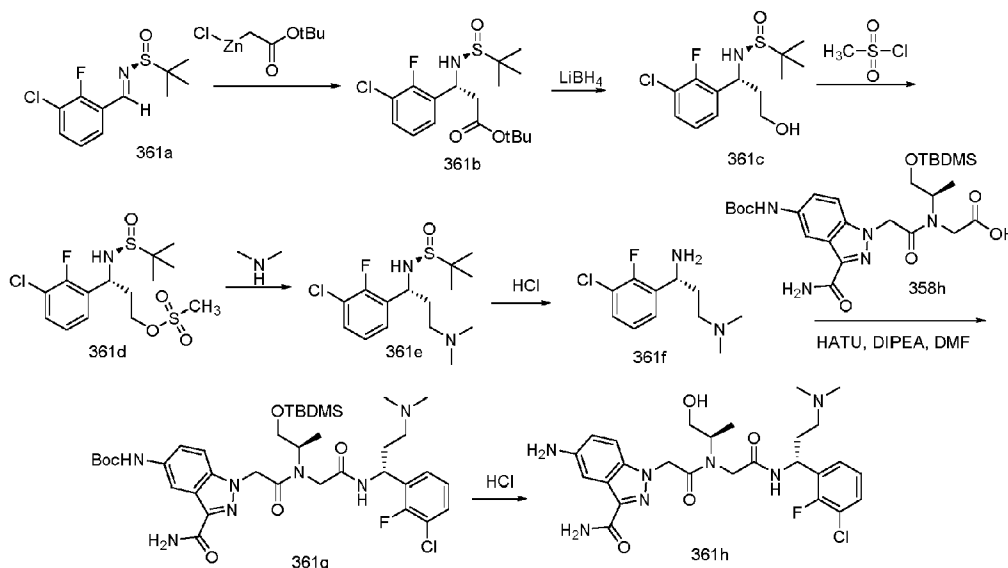
Reacționarea acidului (S)-2-(2-(5-((*terf*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*terf*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetic (**358h**) (20 mg, 0,035 mmoli) cu (S)-3-(*terf*-

butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amină (**360b**) (33,8 mg, 0,106 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-((S)-11-((S)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatrídecán-13-il)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbammat de *terț*-butil (**360c**) (29 mg) sub forma unui cauciuc incolor; MS (ES⁺): 885,7 (M+Na).

Etapa-4: Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropilamino)-2-oxoetil)((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (360d**)**

Reacționarea 1-((S)-11-((S)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatrídecán-13-il)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbammatului de *terț*-butil (**360c**) (29 mg, 0,034 mmoli) în metanol (4 mL) cu HCl conc. (0,028 mL, 0,336 mmoli) la RT timp de 19 h a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 0:1)] 5-amino-1-(2-((2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropilamino)-2-oxoetil)((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă sub forma unui solid alb (**360d**) (3 mg, 6% timp de 4 etape); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,86 (d) și 8,50 (d, *J* = 7,6 Hz) (2d, 1H), 7,56 - 6,71 (m, 8H), 5,60 - 3,20 (m, 14H), 2,03 - 1,65 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,3 Hz) și 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,68 , -121,87; MS (ES⁺): 557,2 (M+Na); MS (ES⁻): 533,6 (M-1).

Scheme 361



Prepararea 5-amino-1-(2-((2-(((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (361h**)**

Etapa-1: Prepararea 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propanoatului de (S)-*terț*-butil (361b**)**

Reacționarea (S,E)-N-(3-cloro-2-fluorobenziliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidei (**361a**) (500 mg, 1,91 mmoli; preparat în conformitate cu procedura raportată de Lam, Patrick Y. S. și colab.; în Cererea int. PCT, 2013022814, 14 februarie 2013) cu clorură de (2-*terț*-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (9,93 mL, 4,97 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 358 a obținut după finalizare și purificare 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propanoat de (R)-*terț*-butil sub forma unui cauciuc incolor (**361b**) (675 mg) sub forma unui ulei incolor care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES⁻): 412,4 & 414,5 (M + Cl).

Etapa-2: Prepararea metansulfonatului de (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propil (361c**)**

Reacționarea (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilpropan-2-sulfinamidei (360 mg, 1,17 mmoli) (brut) cu clorură de metansulfonil (0,100 mL, 1,287 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 358 a obținut după finalizare și purificare metansulfonat de (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propil sub forma unui cauciuc incolor (**361c**) (421 mg, utilizat ca atare în etapa următoare). MS (ES⁺): 386,4 & 388,4 (M + 1).

Etapa-3: Prepararea metansulfonatului de (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propil (361d**)**

Reacționarea (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilpropan-2-sulfinamidei (360 mg, 1,17 mmoli, brut) cu clorură de metansulfonil (0,10 mL, 1,287 mmoli) în

conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 358 a obținut după finalizare și purificare metansulfonat de (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfonamido)propil (**361d**) (421 mg) sub forma unui cauciuc incolor, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 386,4 & 388,4 (M+1).

5 **Etapă-4: Prepararea (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfonamidei (361e)**

Reacționarea metansulfonatului de (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil (120 mg, 0,311 mmoli) (**361d**) cu dimetilamină (2M în THF, 3,42 mL, 6,84 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 358 a obținut după
10 finalizare și purificare (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (**361e**) (131 mg) ca o gumă galbenă care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES+): 335,4 & 337,4 (M+1).

Etapă-5: Prepararea (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diaminei (361f)

Reacționarea (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfonamidei (**361e**) (0,104 g, 0,311 mmoli) cu clorură de hidrogen (0,156 mL, 0,622 mmoli, 4 N în 1,4-dioxan) în conformitate cu procedura raportată în etapa-5 din Schema 358 a obținut după finalizare și purificare (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (**361f**), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 231,4 & 333,3 (M+1).

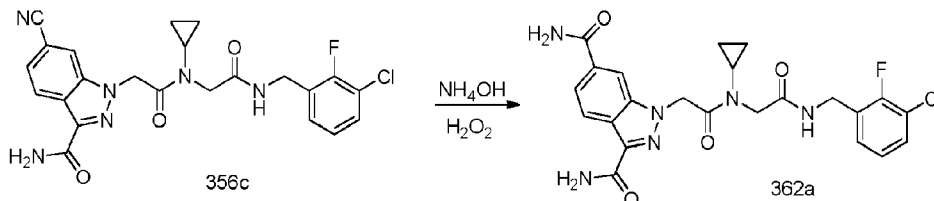
20 **Etapă-6: Prepararea 1-(2-(((R)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatul de terț-butil (361g)**

Reacționarea acidului (R)-2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetic (**358h**) (58,4 mg, 0,104 mmoli) cu
25 (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (**361f**) (71,8 mg, 0,311 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 1-(2-(((R)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatul de
30 terț-butil (**361g**) (11 mg, 14% timp de 6 etape) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 776,6 & 778,6 (M+1).

Etapă-7: Prepararea 5-amino-1-(2-(((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (361h)

Reacționarea 1-(2-(((S)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatul de terț-butil (**361g**) (11 mg, 0,014 mmoli) cu HCl conc. (0,071 mL, 0,850 mmoli) în
35 conformitate cu procedura raportată în etapa-9 din Schema 358 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu cloroform/CMA80 (1:0 la 0:1)] 5-amino-1-(2-(((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**361h**) (5 mg, 63%) sub forma
40 unui solid alb; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 8,99 și 8,59 (2d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 - 6,67 (m, 8H), 5,61 - 3,40 (m, 11H), 2,48 - 1,76 (m, 10H), 1,11 (d, *J* = 6,5 Hz) și 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H); MS (ES+): 562,6 & 564,7 (M+1).

Scheme 362

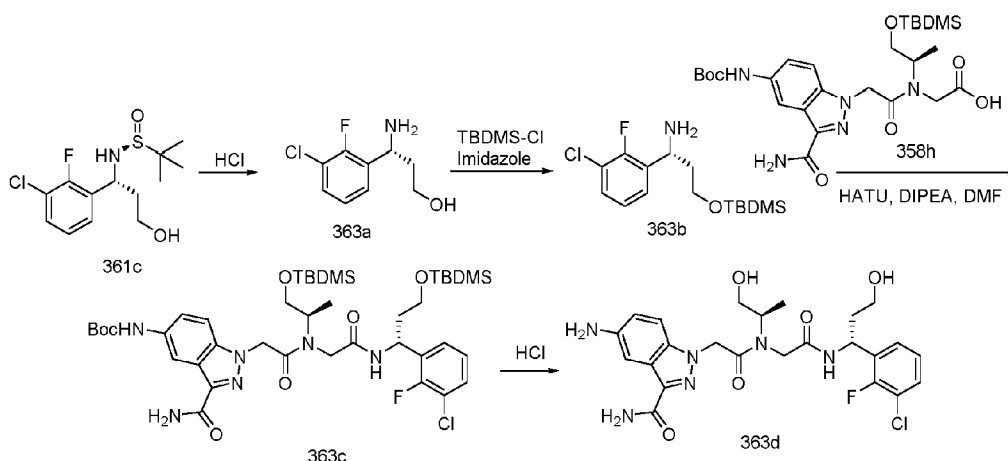


45 **Prepararea 1-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamidei (362a)**

La o soluție de 1-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamidă (**356c**) (37 mg, 0,077 mmoli) în Etanol (4 mL) s-a adăugat NH₄OH conc. (1,5 mL), peroxid de hidrogen (0,027 mL, 0,306 mmoli) și s-a agitat la RT
50 timp de 15 h. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru uscare. Productul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] pentru a se obține 1-(2-(((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamidă (**362a**) (34 mg, 89%); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (t, *J* = 5,8

Hz, 1H), 8,28 - 8,13 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,32 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 1H), 1,08 - 0,85 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,55; MS (ES $^{+}$): 523,4 & 525,4 (M+Na).

Scheme 363



5

Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (363d)

Etapa-1: Prepararea (R)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-olului (363a)

Reacționarea (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilpropan-2-sulfonamidei (**361c**) (150 mg, 0,487 mmoli) cu clorură de hidrogen (0,244 mL, 0,975 mmoli) (4 N în 1,4-dioxan) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 360 a obținut după finalizare (R)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**363a**), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară; MS (ES $^{+}$): 204,3 (M+1).

Etapa-2: Prepararea (R)-3-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-aminei (363b)

Reacționarea (R)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-olului (**363a**) (0,099 g, 0,487 mmoli) în DMF (6 mL) cu TBDMS-Cl (0,11 g, 0,731 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 360 a obținut după finalizare (R)-3-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amină sub forma unui ulei galben (**363b**) (139 mg), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapa-3: Prepararea 1-((R)-11-((R)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbamatului de terț-butil (363c)

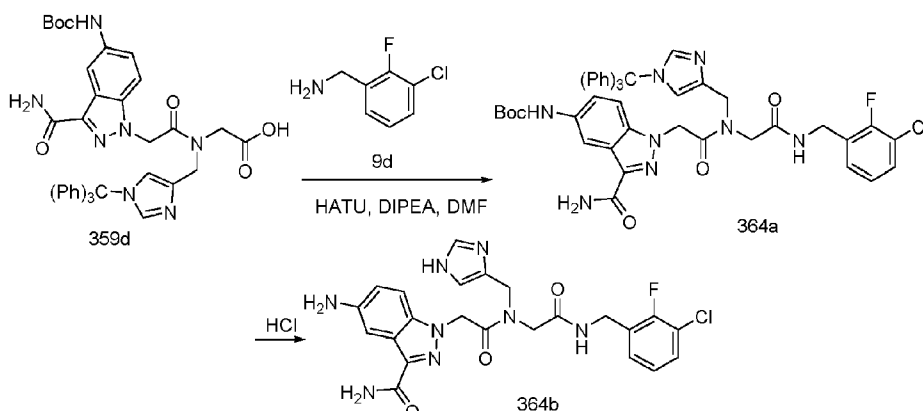
Reacționarea acidului (R)-2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetic (**358h**) (80 mg, 0,142 mmoli) cu (R)-3-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amină (**363b**) (135 mg, 0,425 mmoli) (brut) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 360 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-((R)-11-((R)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbamatul de terț-butil (**363c**) (85 mg) sub forma unui solid alb stins; MS (ES $^{+}$): 885,8 & 887,9 (M+Na).

Etapa-4: Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (363d)

Reacționarea 1-((R)-11-((R)-1-(terț-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbamatului de terț-butil (**363c**) (71 mg, 0,082 mmoli) cu HCl conc. (0,206 mL, 2,466 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 360 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 0:1)] 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă sub forma unui solid maroniu deschis (**363d**) (13 mg, 21% timp de 4 etape); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) (amestec de doi rotameri) δ 8,89 (d, $J = 7,7$ Hz) și 8,52 (d, $J = 7,7$ Hz) (2d, 1H), 7,62 - 6,68 (m, 8H), 5,66 - 3,10 (m, 14H), 2,03 - 1,68 (m, 2H), 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz) și 0,83 (d, $J = 6,9$ Hz) (2d, 3H); ^{19}F RMN (282

MHz, DMSO- d_6) δ -121,75, -122,15; MS (ES+): 557,4 & 559,6 (M+Na); MS (ES-): 533,5 & 535,6 (M+Cl).

Scheme 364



Prepararea 1-(2-(((1H-imidazol-4-yl)methyl)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamidei (364b)

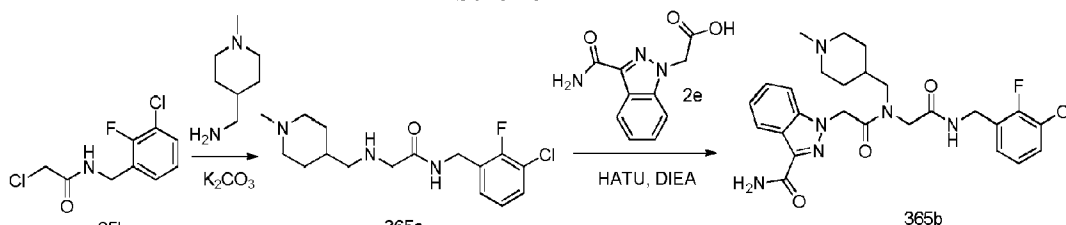
Etapa-1: Prepararea (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)methyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatului de terț-butil (364a)

Compusul **364a** s-a preparat din acid 2-(2-(5-((terț-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)methyl)acetamido)acetic (**359d**) (40 mg, 0,056 mmoli) prin reacția cu (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină (**9d**) (0,018 mL, 0,140 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)methyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatul de terț-butil (**364a**) (60 mg) sub forma unui solid alb stins; MS (ES+): 877,7 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea 1-(2-(((1H-imidazol-4-yl)methyl)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamidei (364b)

Compusul **364b** s-a preparat din (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)methyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamatul de terț-butil (**364a**) (55 mg, 0,064 mmoli) prin reacția cu HCl conc. (0,214 mL, 2,57 mmoli) în metanol (5 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 292. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 1:2)] pentru a se obține 1-(2-(((1H-imidazol-4-yl)methyl)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamidă (**364b**) (15 mg, 57% timp de două etape) sub forma unui solid maroniu deschis; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , amestec de doi rotameri) δ 12,11 & 11,97 (2s, 1H), 8,91 & 8,66 (2t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,87 - 6,71 (m, 10H), 5,80 - 4,94 (m, 4H), 4,71 - 3,82 (m, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,41, -121,64; MS (ES+): 513,4 (M+1); MS (ES-): 511,5 (M-1).

Scheme 365



Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1-metilpiperidin-4-il)methyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (365b)

Etapa 1: Prepararea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1-metilpiperidin-4-il)methyl)amino)acetamidei (365a)

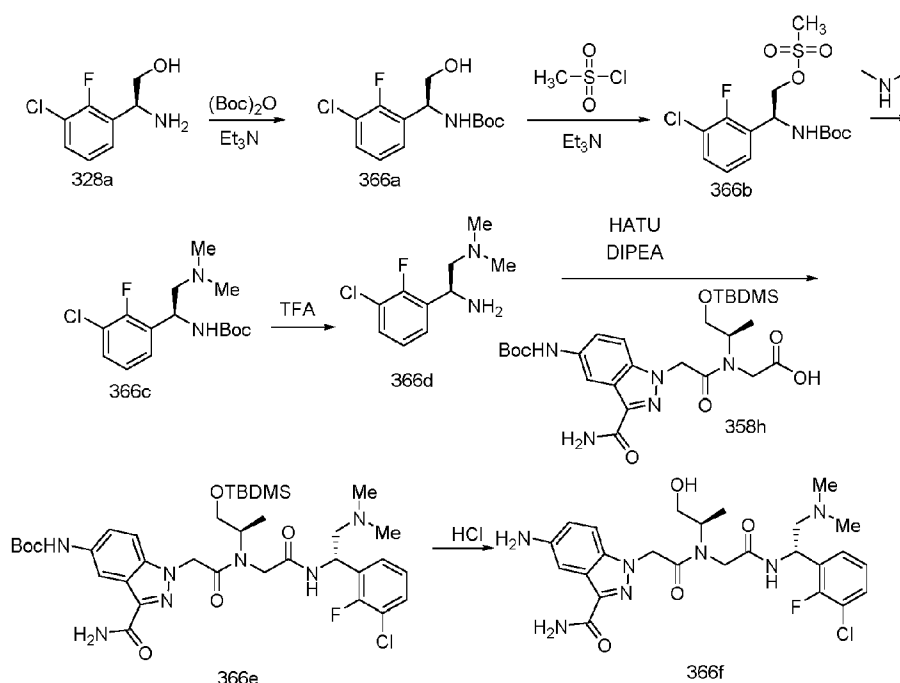
Reacționarea 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)acetamidei (**35b**) (604 mg, 2,56 mmoli) cu (1-metilpiperidin-4-il)metanamină (820 mg, 6,4 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 35 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 12 g s-a eluat cu metanol în DCM de la 0-30%] N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1-metilpiperidin-4-il)methyl)amino)acetamidă (**365a**) (535 mg, 64 % randament) sub forma unui ulei

limpede. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (t, $J=6,1$ Hz, 1H, D_2O inlocuibil), 7,47 (td, $J=7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 1H), 4,36 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,21 - 3,04 (m, 3H), 2,77 - 2,60 (m, 2H), 2,31 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,10 (s, 4H), 1,75 (td, $J=11,5, 2,5$ Hz, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,18 - 0,94 (m, 2H); MS (ES+): 328,3 (M+1); (ES-): 326,4 (M-1).

5 Etapa 2: Prepararea 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (365b)

Reacționarea N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)acetamidei (**365a**) (150 mg, 0,46 mmoli) cu acid 2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**2e**) (120 mg, 0,55 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, 12 g s-a eluat cu CMA80 în CHCl_3 de la 0 la 60%] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**365b**) (65 mg, 27 % randament) sub forma unui solid alb, ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,24 (s, 1H, D_2O inlocuibil), 9,04 (t, $J=5,8$ Hz, 1H, D_2O inlocuibil), 8,18 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 - 7,34 (m, 5H), 7,30 - 7,06 (m, 2H), 5,62 - 5,38 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,53 - 4,23 (m, 4H), 3,41 (dd, $J=30,9, 10,2$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 4H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,48 - 1,28 (m, 1H); MS (ES+): 529,3 (M+1); (ES-): 563,3 (M+Cl).

Scheme 366



20 Prepararea 5-amino-1-(2-((2-(((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (366f)

Etapa-1: Prepararea 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiethylcarbamului de (S)-terț-butil (366a)

La o soluție de hidrociorură de (S)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol (**328a**) (800 mg, 3,54 mmoli) în DCM (30 mL) și MeOH (15 mL) s-a adăugat dicarbonat de di-terț-butil (946 mg, 4,25 mmoli), trietilamină (0,986 mL, 7,08 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 20 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu diclorometan (100 mL), s-a spălat cu apă (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat, s-a concentrat in vid pentru a se obține 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiethylcarbam de (S)-terț-butil (**366a**) (1,083 g) sub forma unui solid alb care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES+): 312,3 & 314,2 (M+Na).

Etapa-2: Prepararea metansulfonatului (S)-2-(terț-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etilic (366b)

Reacționarea 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiethylcarbamului de (S)-terț-butil (**366a**) (1,026 g, 3,54 mmoli) cu clorură de metansulfonil (0,303 mL, 3,89 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 358 a obținut după finalizare metansulfonat de (S)-2-(terț-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etil (**366b**) (1,317 g) sub forma unui solid alb care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 5,25-5,09 (m, 1H),

4,35 - 4,19 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,15; MS (ES⁺): 390,2 & 392,2 (M+Na).

Etapă-3: Prepararea 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetil-amino)etilcarbamatului de (S)-terț-butil (366c)

5 Reacționarea metansulfonatului de (S)-2-(terț-butoxicarbonilamino)-2-(3 -cloro-2-fluorofenil)etil (**366b**) (120 mg, 0,326 mmoli) cu dimetilamină (2M în THF, 3,59 mL, 7,18 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 358 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/acetat etilic (1:0 la 1:1)] (S)-terț-butil 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetil-amino)etilcarbamatul sub forma unui cauciuc maroniu (**366c**) (27 mg, 28% timp de 3 etape). MS (ES⁺): 317,3 (M + 1). Un alt produs secundar (S)-4-(3-cloro-2-fluorofenil)oxazolidin-2-onă s-a format de asemenea din această reacție, MS (ES⁻): 214,2 & 216,1 (M-1).

Etapă-4: Prepararea (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N2,N2-dimetiletan-1,2-diaminei (366d)

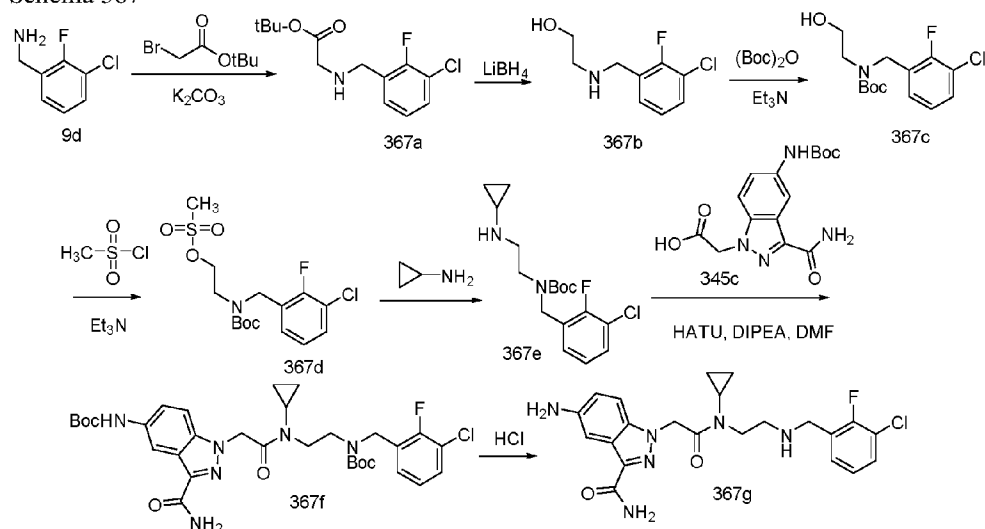
15 Reacționarea 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilcarbamatului de (S)-terț-butil (**366c**) (22 mg, 0,069 mmoli) cu acid 2,2,2-trifluoroacetic (0,375 mL, 4,86 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 2 a obținut după finalizare (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N2,N2-dimetiletan-1,2-diamină (**366d**), care utilizat ca atare în etapa următoare. Etapa-5: Prepararea 1-(2-(((R)-1-(terț-butildimetilsiloxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbamatului de terț-butil (**366e**)

20 Reacționarea acidului (R)-2-(2-(5-(terț-butoxicarbonilamino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-(1-(terț-butildimetilsiloxi)propan-2-il)acetamido)acetic (**358h**) (0,051 g, 0,090 mmoli) cu (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N2,N2-dimetiletan-1,2-diamină (**366d**) (0,015 g, 0,069 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 1:1)] 1-(2-(((R)-1-(terț-butildimetilsiloxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbamatul de terț-butil (**366e**) (17 mg) sub forma unui solid galben; MS (ES⁺): 762,5 & 764,4 (M+1).

30 **Etapă-6: Prepararea 5-amino-1-(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (366f)**

35 Reacționarea 1-(2-(((R)-1-(terț-butildimetilsiloxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoi-1H-indazol-5-ilcarbamatului de terț-butil (**366f**) (17 mg, 0,022 mmoli) cu HCl conc. (0,111 mL, 1,338 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 360 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 0:1)] 5-amino-1-(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**366g**) (8 mg, 21% timp de 3 etape) ca un solid roz deschis; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, un amestec de doi rotameri) δ 7,71 - 6,74 (m, 8H), 5,63 - 3,40 (m, 11H), 2,80-2,00 (m, 8H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz) și 0,86 (d, J = 6,8 Hz) (2d, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -120,003, -120,009; MS (ES⁺): 548,4 (M+1) & 570,5 (M+Na).

Schema 367



Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (367g)

Etapă-1: Prepararea 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)acetatului de *terț*-butil (367a)

Compusul **367a** s-a preparat din (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină (**9d**) (4,06 g, 25,4 mmoli) utilizând K₂CO₃ (5,68 g, 40,7 mmoli) și 2-cloroacetat de *terț*-butil (3 mL, 20,35 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 43. Aceasta a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/acetat etilic (1:0 la 4:1)] 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)acetat de *terț*-butil (**367a**) (2,78 g, 50%) sub forma unui ulei incolor; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,51-7,34 (m, 2H), 7,19 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES⁺): 274,3 & 276,2 (M+1).

Etapă-2: Prepararea 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etanolului (367b)

Compusul **367b** s-a preparat din 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)acetat de *terț*-butil (**367a**) (1,608 g, 5,87 mmoli) și borohidru de litu (8,81 mL, 17,62 mmoli, 2M în THF) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 358. Aceasta a obținut după finalizare 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etanol (**367b**) (1,175 g) sub forma unui cauciuc incolor care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 204,2 & 206,2 (M+1).

Etapă-3: Prepararea 3-cloro-2-fluorobenzil(2-hidroxi)etil)carbamataului de *terț*-butil (367c)

La o soluție de 2-(3-cloro-2-fluorobenzilamino)etanol (**367b**) (1,1 g, 5,40 mmoli) în DCM (40 mL) și MeOH (20 mL) s-a adăugat dicarbonat de di-*terț*-butil (1,444 g, 6,48 mmoli) trietilamină (1,506 mL, 10,80 mmoli) și s-a agitat la RT timp de 20 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu diclorometan (120 mL), s-a spălat cu apă (60 mL), s-a uscat, s-a filtrat, s-a concentrat in vid și s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] pentru a se obține 3-cloro-2-fluorobenzil(2-hidroxi)etil)carbamata de *terț*-butil (**367c**) (713 mg) sub forma unui ulei incolor care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES⁺): 326,3 (M+Na).

Etapă-4: Prepararea metansulfonatului 2-((*terț*-butoxicarbonil)(3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etilic (367d)

Compusul **367d** s-a preparat din 3-cloro-2-fluorobenzil(2-hidroxi)etil)carbamata de *terț*-butil (**367c**) (162 mg, 0,526 mmoli) trietilamină (0,147 mL, 1,053 mmoli) și clorură de metansulfonil (0,045 mL, 0,579 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 358. Aceasta a obținut după finalizare metansulfonat 2-((*terț*-butoxicarbonil)(3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etilic (**367d**) (484 mg) sub forma unui cauciuc incolor care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Etapă-5: Prepararea 3-cloro-2-fluorobenzil(2-(ciclopropilamino)etil)carbamataului de *terț*-butil (367e)

O soluție de metansulfonat de 2-((*terț*-butoxicarbonil)(3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etil (**367d**) (270 mg, 0,707 mmoli) în DMF (10 mL) s-a adăugat ciclopropanamină (1,084 mL, 15,56 mmoli) și s-a încălzit cu agitare la 80 °C într-un tub etanș timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a răcit până la RT, s-a diluat cu acetat etilic (100 mL), s-a spălat cu apă (2 x 50 mL), saramură (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat, s-a concentrat in vid și s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/acetat etilic (1:0 la 1:1)] pentru a se obține 3-cloro-2-fluorobenzil(2-(ciclopropilamino)etil)-carbamata de *terț*-butil (**367e**) contaminat cu 3-(3-cloro-2-fluorobenzil)oxazolidin-2-onă (90 mg, molar raport: 1 : 5 pe baza ¹H RMN, 23 % din greutatea produsului dorit, 3,8% randament timp de 4 etape) sub forma unui ulei incolor care s-a utilizat ca atare în etapa următoare. MS (ES⁺): 343,3 & 345,3 (M+1).

Etapă-6: Prepararea (2-(2-(5-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)etil)(3-cloro-2-fluorobenzil)carbamataului de *terț*-butil (367f)

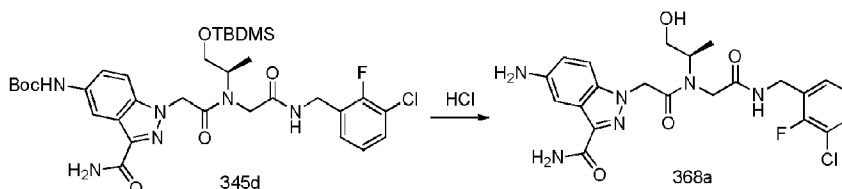
Reacționarea acidului 2-(5-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)acetic (**345c**) (35 mg, 0,11 mmoli) cu 3-cloro-2-fluorobenzil(2-(ciclopropilamino)etil)carbamata de *terț*-butil (**367e**) (19 mg, 0,05 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] (2-(2-(5-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)etil)(3-cloro-2-fluorobenzil)carbamata de *terț*-butil (**367f**) (24 mg, 66%) sub forma unui cauciuc incolor; MS (ES⁺): 681,3 & 683,4 (M+Na).

Etapă-7: Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (367g)

Compusul **367g** s-a preparat din (2-(2-(5-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoi-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)etil)(3-cloro-2-fluorobenzil)carbamata de *terț*-butil (**367f**) (24 mg, 0,036 mmoli) prin reacția cu HCl conc. (0,152 mL, 1,82 mmoli) în metanol (4 mL) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 292. Aceasta a obținut după finalizare

- și purificare prin cromatografie pe coloană flash [Gel de silice, s-a eluat cu cloroform/CMA80 (1:0 la 1:1) 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**367g**) (9 mg, 54%) sub forma unui solid maroniu; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 - 7,19 (m, 6H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 1,06-0,89 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, Metanol-*d*₄) δ -120,77; MS (ES+): 481,0 (M+Na).

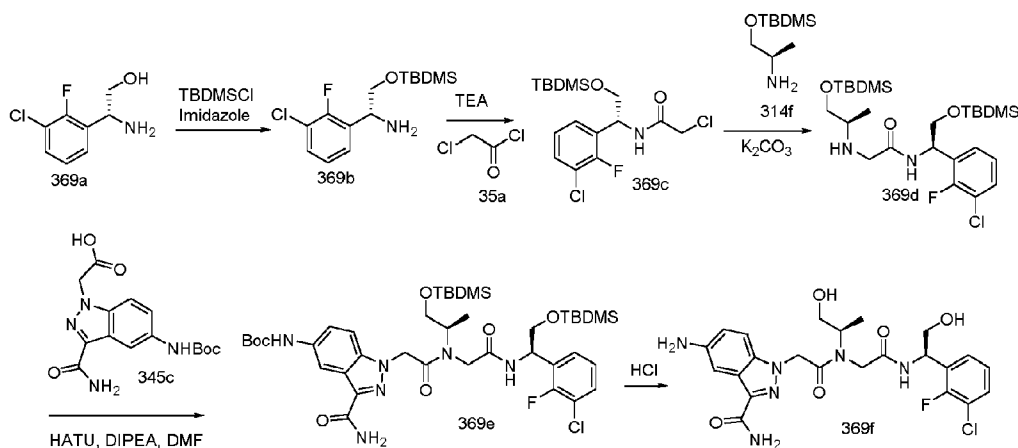
Scheme 368



- 10 **Prepararea (R)-5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**368a**)**

- La o soluție de (1-(2-((1-((terț-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoi-1H-indazol-5-il)carbamate de (R)-terț-butil (**345d**) (220 mg, 0,312 mmoli) în MeOH (25 mL) s-a adăugat clorură de hidrogen (1,040 mL, 12,48 mmoli) și agitare la RT timp de 15 h. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru uscare și s-a purificat prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu cloroform/DMA80 (1:0 la 1:1)] urmată de cromatografie flash în fază inversă pe coloană cu apă (0,1% HCl)/acetonitril (1:0 la 1:1) pentru a se obține (R)-5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobenzil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidă (**368a**) (61 mg, 37%) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆ (un amestec de doi rotameri) δ 8,92 (t, *J* = 5,6 Hz) și 8,60 (t, *J* = 5,7 Hz ((2t, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 - 6,92 (m, 6H), 5,74 - 5,37 (m, 2H), 4,58 - 3,68 (m, 5H), 3,60-3,10 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,23, -121,64; MS (ES+): 513,3 & 515,3 (M+Na); MS (ES-): 525,2 & 527,3 (M+Cl); Teste calculate pentru C₂₂H₂₄ClN₆O₄•1,0 HCl•2,5 H₂O: C, 46,16; H, 5,28; N, 14,68; Cl, 12,39; S-a obținut: C, 45,98; H, 5,00; N, 14,50; Cl, 12,44.

Scheme 369



- 30 **Prepararea 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiethylamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamidei (**369f**)**

Etapă-1: Prepararea (R)-2-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanaminei (369b**)**

- Reacționarea (R)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanolului (**369a**) (340 mg, 1,793 mmoli) cu TBDMS-Cl (324 mg, 2,152 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-1 din Schema 328 a obținut după finalizare (R)-2-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamină (**369b**) (606 mg) sub forma unui solid alb care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 304,2 & 306,3 (M+1).

Etapă-2: Prepararea (R)-N-(2-(terț-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamidei (369c**)**

- Reacționarea (R)-2-(*terț*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanaminei (**369b**) (590 mg, 1,942 mmoli) cu clorură de 2-cloroacetil (**35a**) (0,237 mL, 2,91 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-2 din Schema 328 a obținut după finalizare (R)-N-(2-(*terț*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamidă (**369c**) (495 mg, 74% timp de două etape) sub forma unui cauciuc incolor; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,18 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,85 - 3,65 (m, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,06 (s, 3H), -0,09 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,13, -121,14; MS (ES+): 402,2 (M+Na). Etapa-3: Prepararea N-((R)-2-(*terț*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-((R)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetamidei (**369d**)
- Reacționarea (R)-N-(2-(*terț*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamidei (**369c**) (480 mg, 1,262 mmoli) cu (R)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-amină (**314f**) (311 mg, 1,641 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 328 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu hexani/acetat etilic (1:0 la 2:1)] N-((R)-2-(*terț*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-((R)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetamidă (**369d**) (376 mg, 56%) sub forma unui ulei galben; ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,13 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,78 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), -0,08 (s, 3H), -0,11 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,43; MS (ES+): 533,4 & 535,4 (M+Na).
- Etapa-4: Prepararea 1-((R)-10-((R)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-8, 11-dioxo-4-oxa-7, 10-diaza-3-siladodecan-12-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatului de *terț*-butil (**369e**)**
- Reacționarea acidului 2-(5-(*terț*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetic (**345c**) (150 mg, 0,449 mmoli) cu N-((R)-2-(*terț*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-((R)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetamidă (**369d**) (299 mg, 0,561 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-3 din Schema 2 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană flash [gel de silice, s-a eluat cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 1-((R)-10-((R)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatului de *terț*-butil (**369e**) (342 mg, 90% randament) sub forma unui solid alb stins; MS (ES+): 849,5 (M+1).
- Etapa-5: Prepararea 5-amino-1-(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxi-propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidei (**369f**)**
- Reacționarea 1-((R)-10-((R)-1-(*terț*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-8, 11-dioxo-4-oxa-7, 10-diaza-3-siladodecan-12-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamatului de *terț*-butil (**369e**) (300 mg, 0,353 mmoli) cu HCl conc. (1,177 mL, 14,12 mmoli) în conformitate cu procedura raportată în etapa-4 din Schema 360 a obținut după finalizare și purificare prin cromatografie pe coloană în fază inversă, s-a eluat cu apă (0,1% HCl)/acetonitril (1:0 la 1:1) 5-amino-1-(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxi-propan-2-il)amino)-2-oxoetil-1H-indazol-3-carboxamidă (**369f**) (9 mg, 5% randament) sub forma unui solid alb stins; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) (un amestec de doi rotameri) δ 9,02 (d, *J* = 7,9 Hz) și 8,59 (d, *J* = 7,8 Hz) (2d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 - 6,98 (m, 6H), 5,70 - 5,33 (m, 2H), 5,30 - 4,97 (m, 1H), 4,50-3,73 (m, 3H), 3,63 (d, *J* = 6,4 Hz) și 3,53 (d, *J* = 6,1 Hz) (2d, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz) și 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz) (2d, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,61, -121,76; MS (ES+): 543,2 & 545,3 (M+Na); MS (ES-): 555,3 & 557,1 (M+Cl).
- Exemplul 370**
- Valoarea IC₅₀ a unui compus (adică, concentrația compusului care inhibă 50% din activitatea enzimatică) s-a calculat în conformitate cu procedura raportată în brevetul SUA 6.653.340 B1, de exemplu, coloana 74.
- În mod specific, compușii s-au dizolvat într-o soluție stoc de DMSO la 10,0 sau 100 mM. O porțiune din această soluție stoc s-a adăugat la soluția de tamponare de test într-un volum final de 50 μL. Martorii au inclus doar tampon și soluții enzimatice la care s-a adăugat DMSO. Substratul s-a adăugat la godeurile de reacție imediat sau după incubarea la temperatura camerei. Vitezele de reacție s-au măsurat spectrofotometric prin generarea productului la 405 nm timp de 200 sec. Absorbanta de fond la 690 nm s-a măsurat și substras din absorbanta la 405 nm pentru fiecare godeu.
- Viteza de reacție doar pentru enzime a fost comparativă cu viteza enzimelor în prezența inhibitorului și procentajul de inhibare s-a calculat astfel cum s-a arătat mai jos:

Inhibare procentuală = $[\text{Viteza fără inhibitor} - \text{Viteza cu inhibitor}] / (\text{Viteza fără inhibitor}) \times 100$

Test esterolitic de Factor D:

- S-a utilizat un test de stabilire esterolitic pentru măsurarea activității și inhibării Factorului D ale activității Factorului D (Kam, C. M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M. A.; Volanakis, J. E.; Powers, J. C. Proteine umane complementare D, C2, și B Maparea activă a sitului cu substraturi tioesterice peptidice. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451). Pentru acest test
- 5 Z-Lys-SBzl, 1,29 mM (Kim, S.; Narayana, S. V. L; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. Biochemistry. 1994, 33, 14393-14399.) s-a utilizat ca substrat pentru Factorul D (104 mM). Hidroliza acestui compus prin Factorul D liberat
- 10 ca o grupare liberă sulfhidril care este apoi reacționată cu 5,5'-ditiobis(acid 2nitrobenzoic) producându-se o culoare galbenă intensă (Habeeb, A. F. S. A. Reacționarea grupărilor sulfhidril proteice cu reactiv Ellman. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464.). Testele s-au efectuat în plăci de microtitrare de 96 de godeuri și vitezele hidrolizelor au fost monitorizate la 405 nm pe un cititor de placă Biotek Synergy HI. Vitezele hidrolizelor s-au raportat ca modificări în mOD/min.
- 15 Testul s-a efectuat în 100 mM HEPES, 500 mM NaCl, pH 7,5 conținând 10% DMSO într-un volum final de 50 μ L per godeu.

- S-a calculat IC_{50} , o concentrație a compusului care inhibă 50% din activitatea enzimatică. Compușii din exemple s-au testat la un minim de trei ori. În tabelul de mai jos, simbolurile de trei de plus (+++) sunt utilizate pentru a indica compușii cu o valoare IC_{50} mai mică de 1 micromolar;
- 20 două simboluri de plus (++) indică compușii cu o valoare IC_{50} între 1 și 10 micromolar; și un simbol plus (+) indică compușii cu o valoare IC_{50} mai mare de 10 micromolar.

Table 1. Measured Ki (IC₅₀) values for compounds.

Compound	IC ₅₀	Compound	IC ₅₀	Compound	IC ₅₀
2f	++	19d	+++	36b	+++
3d	+	Comparative compound 20d	+	37b	+++
4d	+	21d	+	38b	+++
5d	++	22d	+	39f	+
6d	+	23b	+	40b	++
7d	+++	24b	++	41b	+++
8d	++	25a	+++	42b	+++
9e	++	26d	++	43g	+
10c	+++	27d	++	44f	++
11b	+++	28c	+++	45f	++
12d	+	29b	++	46b	+
13d	+	30b	++	47d	+
14d	+	31d	++	48b	+++
Comparative compound 15d	+	32b	+	49b	+++
16d	++	33b	+++	142f	+
17a	+++	34d	+	50d	+
18d	+	35d	+++	51b	++

Compound	IC ₅₀
52b	+
53b	+++
54b	++
55a	++
56d	++
57d	+
58b	+++
59d	+++
60a	++
61b	+++
62b	+++
63a	++
43f	+
64b	+++
65a	++
66d	+
67a	+

Compound	IC ₅₀
68a	++
69d	+++
70b	+++
81b	+++
72b	+++
73b	+++
74b	++
75b	+
76b	++
77b	++
78a	+
79a	+++
80b	+++
143e	+
149f	+
81b	+++
82e	+

Compound	IC ₅₀
83d	+
84e	+
85b	++
86d	+
87a	+
88b	+
89c	++
90d	+++
91a	++
92a	++
93b	+
94b	+
95b	+++
96a	++
97c	+++
98b	+++
99e	+++

Compound	IC ₅₀
100a	+++
101a	+++
102b	++
103a	+++
104b	+++
105a	+++
106a	+++
107c	+++
108a	+++
109a	+++
110b	+++
111a	+++
112a	+++
113b	+++
114a	+++
115d	+++
116a	+++

Compound	IC ₅₀
117e	+++
118b	+++
119b	++
120b	+++
121b	+++
122b	+++
123b	++
189a	+++
190a	+++
124e	++
125a	++
126a	++
127a	++
128c	+++
129e	+++
130a	+++
131a	+++

Compound	IC ₅₀
132g	+++
133c	+++
134a	+++
135a	+++
136a	+++
137e	+++
138a	++
139d	++
140a	++
141c	+++
144a	+
145b	+++
146b	+
147b	+++
148a	+++
150a	+++
151a	+++

Compus	IC ₉₀
152b	+++
154d	+++
155d	+++
156f	+++
157c	+++
153a	+++
151a	+++
160a	+++
161c	+++
129b	+++
129c	++
164a	+++
162a	+++
163a	+++
165c	+++
166a	+++
167b	+

Compus	IC ₉₀
214e	+++
168b	++
169c	+++
170b	+++
171b	+++
172b	+++
158a	+++
173b	+++
174a	+++
175a	+++
176a	++
177a	+++
178a	+++
179c	+++
180a	+++
181b	+
182a	+++

Compus	IC ₉₀
183a	+++
184b	+++
185b	+++
186b	+++
187c	+++
200i	++
191a	+++
192a	+++
193a	+++
194a	+++
195b	+++
196a	+++
197a	++
201d	++
202e	+++
203c	++
204a	++

Compus	IC ₅₀
205a	++
229c	+++
206d	+++
207g	+++
209b	+++
210b	+++
211a	+++
212a	+++
213a	+++
215a	+++
217b	+++
218a	+++
219b	+++
208a	+++
220a	+++
221a	+++
216a	++

Compus	IC ₅₀
222b	+++
223c	+++
224a	+++
225a	+++
226a	+++
227a	+++
230c	+++
231e	+++
232c	+++
233a	+++
234b	+++
235b	+++
236b	+++
237a	+++
238a	+++
161b	++
198a	+++

Compus	IC ₅₀
228a	++
231b	+
199a	+
241a	+++
242a	+++
239b	+++
240f	+++
243f	+++
244c	+++
245a	+++
246a	+++
247a	+++
248a	+++
249a	+++
250a	+++
252a	+
251a	+++

Compus	IC ₅₀
253a	+++
254d	+++
255b	+++
256a	+++
257a	+++
258a	+++
259a	+++
264b	++
260a	+++
261a	+++
262a	+++
263a	+++
188a	+++
265a	+++
266a	+++
254a	+++
254b	+

Compus	IC ₅₀
272a	+++
273a	+++
267c	+++
268c	+++
269a	+++
270a	+++
271a	+++
274a	+++
275a	+++
276a	+++
282e	+++
283a	+++
286a	+++
287a	+++
288a	+++
277a	+++
284i	+++

Compus	IC ₅₀
278a	+++
285a	++
279a	+++
280b	+++
281c	+++
289a	++
290a	+++
291h	+++
284g	+
292d	+++
294a	+++
293a	+++
282d	+++
295e	+++

Compus	IC ₅₀
296f	+++
297a	+
298b	+++
299a	+++
300a	+++
301b	+++
302d	+++
303a	+++
304a	+++
305a	+++
306a	++
307a	+++
308c	+++
309a	+++
310a	+++
311a	+++
312a	+++

Compus	IC ₅₀
313a	+++
314i	+++
315a	+++
316f	+++
317a	+++
318b	+++
319a	+++
320a	+++
321a	+++
322b	+++
323a	+++
324b	+++
325b	+++
267d	+++
326b	++
327a	+++
328f	+++

Compus	IC ₅₀
328g	+++
329f	+++
330b	+++
331b	+++
332c	++
333a	+++
334a	+++
335b	+++
336c	+++
337d	+++
338c	+++
339d	++
340c	+++
341a	+++
342d	+++
343b	+++
344e	+++

Compus	IC ₅₀
343e	+++
346d	+++
347b	+++
348b	+++
349d	+++
350e	+++
351b	+++
352b	+++
353b	+++
354b	+++
355f	+++
356e	+++
357a	+++
358f	++
359f	+
360d	++
361h	+++

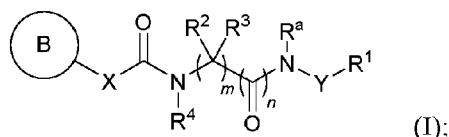
Compus	IC ₅₀
362a	+++
363d	+++
364b	++
365b	+++
322a	+++
366f	+++
367g	++
368a	+++
369f	++

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ABDEL-RAHMAN, ADEL A.-H. ET AL: "Amino Acid Derivatives, VII [1]: Synthesis and Antiviral Evaluation of .alpha.-Amino Acid Esters Bearing an Indazole Side Chain", MONATSHFTE FUER CHEMIE, vol. 139, no. 3, 12 February 2008 (2008-02-12), pages 289-297, XP002792919, ISSN: 0026-9247, DOI: 10.1007/s00706-007-0770-7
- WO-A1-2010/045580
- MARTIN, ADAM D ET AL: "Effect of heterocyclic capping groups on the self-assembly of a dipeptide hydrogel", SOFT MATTER, vol. 12, no. 10, 22 January 2016 (2016-01-22), pages 2700-2707, XP002792920, DOI: 10.1039/C6SM00025H
- WO-A1-2012/065062
- HAYS, ANNA-MARIA A.: "Trapping of peptide-based surrogates in an artificially created channel of cytochrome c peroxidase", PROTEIN SCIENCE, vol. 12, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 278-287, XP002792921, ISSN: 0961-8368, DOI: 10.1110/ps.0228403
- WO-A1-2012/093101
- DATABASE PUBCHEM 28 March 2011 XP055403857 Database accession no. 115755424
- WO-A1-2015/130854
- WO-A1-2016/205010
- WO-A2-2004/087743
- WO-A2-2009/106980
- US-A1- 2014 275 080
- US-A1- 2015 105 367

(57) Revendicări:

1. Compus reprezentat prin Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



în care, în mod independent pentru fiecare apariție:

R¹ reprezintă aril, heteroaril, cicloalchil, heterocicloalchil, alchil, sau alchenil substituiți opțional, în care atunci când R¹ reprezintă aril sau heteroaril, respectivii unul sau mai mulți substituenți opționali sunt selectați în mod independent din grupul constând din halogen, -CN, alcoxi, haloalcoxi, alchil, haloalchil, alchenil, dialchilamino, heterocicloalchil, aril, și heteroaril;

R² și R³ reprezintă fiecare în mod independent H, F, sau alchil, alchenil, alchinil, alcoxialchil, haloalchil, hidroxiialchil, (alchiltio)alchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituiți opțional;

sau R² și R³, luați împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel de cicloalchil sau heterocicloalchil substituiți opțional;

R⁴ reprezintă H sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, (heterocicloalchil)alchil, aralchil, heteroaralchil, hidroxiialchil, sau haloalchil substituiți opțional;

X reprezintă NH, CH₂, CHF, CF₂, CH(C₁-C₆)alchil, sau C((C₁-C₆)alchil)₂;

Y este absent sau reprezintă CH₂, C(O), CR¹⁵R¹⁶, S(O)₂, sau (C₃-C₇)cicloalchilenă, arilenă, sau heteroarilenă substituiți opțional;

R^a reprezintă H sau (C₁-C₆)alchil, (heterocicloalchil)alchil, sau (C₃-C₇)cicloalchil substituiți opțional;

m este un număr întreg de la 1-6;

n este 0 sau 1;

R¹⁵ și R¹⁶ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, hidroxi, halogen, -C(O)OR¹⁷, -OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷R¹⁸, alchil, hidroxiialchil, haloalchil, alcoxialchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil, în care alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din -CN, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, halo, și alchil;

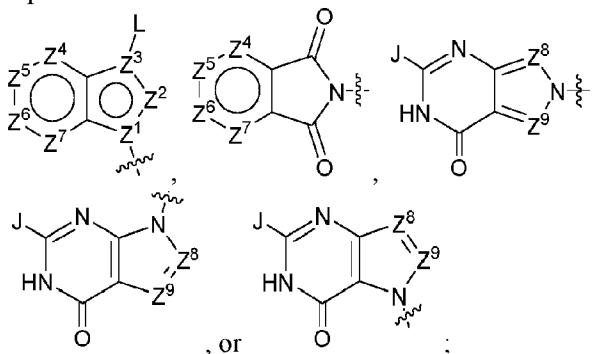
sau R^{15} și R^{16} pot fi luați împreună cu atomul care intervine pentru a forma un inel carbociclic sau heterociclic substituit opțional;

R^{17} și R^{18} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, alchil, haloalchil, hidroxi alchil, alcoxi alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil;

sau R^{17} și R^{18} , atunci când sunt atașați la același atom, pot fi luați împreună cu atomul care intervine pentru a forma un inel heterociclic opțional substituit;



reprezintă



Z^1 și Z^3 reprezintă fiecare în mod independent C sau N;

Z^2 reprezintă N, CH, sau CF;

Z^4 reprezintă N sau CR⁸;

Z^5 reprezintă N sau CR⁵;

Z^6 reprezintă N sau CR⁶;

Z^7 reprezintă N sau CR⁹;

Z^8 și Z^9 reprezintă fiecare în mod independent N sau CR¹⁹;

R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, -CN, -NO₂, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³, -NR¹³C(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)OR¹³, -NR¹³C(O)OR¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -OS(O)_p(R¹³), -NR¹³S(O)_p(R¹⁴), sau substituiți opțional alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, aril, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil;

L reprezintă -H, -CN, -C(O)R⁷, -CH(OH)R⁷, sau -S(O)_p(alchil);

R^7 , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H, NH₂, CH₃, OH, CF₃, CH₂OH, (C₁-C₆)alchil, hidroxi(C₁-C₆)alchil, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alchil, halo(C₁-C₆)alchil, NH(C₁-C₆)alchil, N((C₁-C₆)alchil)₂;

R^8 și R^9 reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³, -NR¹³C(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)OR¹³, -NR¹³C(O)OR¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -OS(O)_p(R¹³), -NR¹³S(O)_p(R¹⁴), sau alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, aralchil, heteroaralchil, heteroaril, sau aril substituiți opțional;

sau R^5 și R^8 , sau R^5 și R^6 , sau R^6 și R^9 pot fi luați împreună cu atomii care intervin pentru a forma un inel heterociclic sau carbociclic opțional substituit;

R^{13} și R^{14} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H sau alchil, alchenil, alchinil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, sau (heterocicloalchil)alchil substituiți opțional; sau, atunci când R^{13} și R^{14} sunt atașați la același atom, R^{13} și R^{14} luați împreună cu atomul pot forma un inel heterociclic opțional substituit;

R^{19} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H, F, CN, -C(O)R⁷, -CH(OH)R⁷, sau -S(O)_p(alchil);

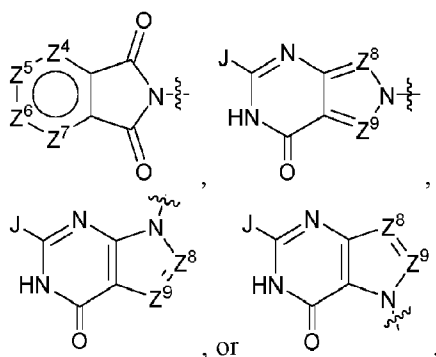
J reprezintă H sau NH₂; și

p este 0, 1, sau 2;

în care, dacă Z^1 este N, sau dacă

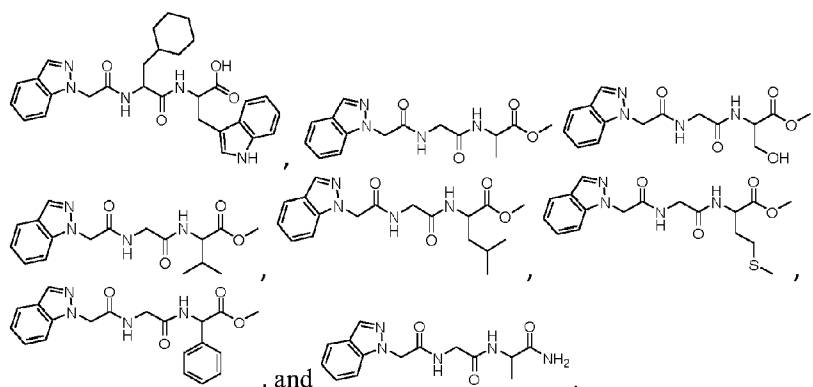


reprezintă



atunci X reprezintă CH₂,

în care compusul conform formulei (I) nu este selectat dintre:



2. Compus conform revendicării 1, în care R¹ reprezintă aril sau heteroaril; sau
în care R¹ reprezintă aril sau heteroaril, substituit cu unul sau mai mulți substituenți, dintre care
cel puțin unul este halogen.

3. Compus conform revendicării 1 sau 2, în care Y este absent, Y este CH₂, sau Y este
CR¹⁵R¹⁶.

4. Compus conform revendicării 3, în care Y este CR¹⁵R¹⁶ și R¹⁵ și R¹⁶ sunt selectați din grupul
constand din H, alchil, hidroxialchil, haloalchil, alcoxialchil, aralchil, heteroaralchil,
(cicloalchil)alchil, și (heterocicloalchil)alchil;

în care alchil, aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, (cicloalchil)alchil,
heterocicloalchil, și (heterocicloalchil)alchil sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți
selectați din grupul constând din -CN, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, halo, și alchil; și

în plus, în care R¹⁷ și R¹⁸ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H și
alchil.

5. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care R² este H; și R³ reprezintă H sau
alchil, alcoxialchil, hidroxialchil, (alchiltio)alchil, cicloalchil, sau (cicloalchil)alchil substituiți
opțional.

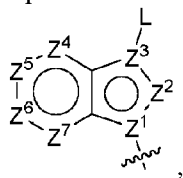
6. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care R⁴ reprezintă H sau alchil,
cicloalchil, (cicloalchil)alchil, heterocicloalchil, aralchil, hidroxialchil, sau haloalchil substituiți
opțional.

7. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care R^a este H și/sau *m* este 1.

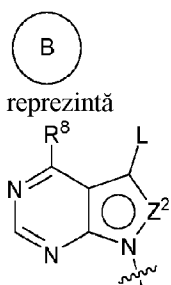
8. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-7, în care



reprezintă



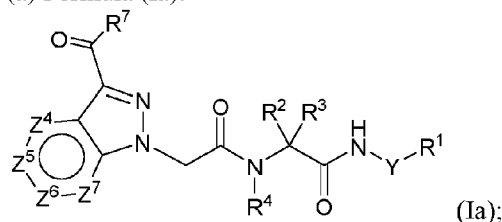
sau în care



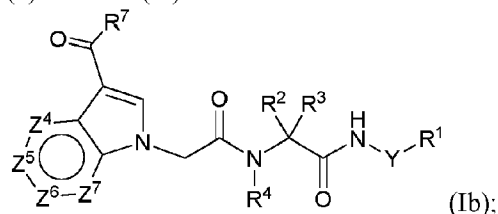
9. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care L reprezintă $-C(O)R^7$ și/sau X reprezintă NH sau CH_2 .

10. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-9, având structura:

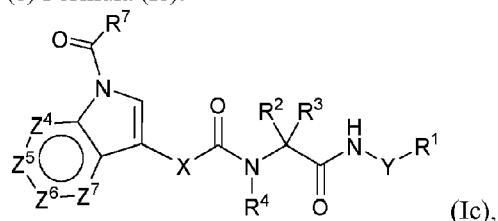
(a) Formula (Ia):



(b) Formula (Ib):

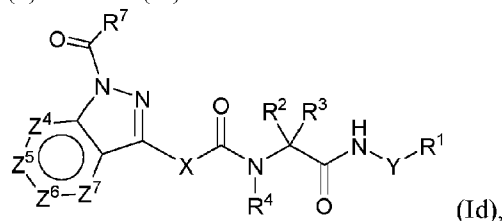


(c) Formula (Ic):



opțional în care X este NH; sau

(d) Formula (Id):



opțional în care X este NH.

11. Compus conform revendicării 10, în care:

(a) Z^4 reprezintă CR^8 , Z^5 reprezintă CR^5 , Z^6 reprezintă CR^6 , și Z^7 reprezintă CR^9 ; și/sau

(b) Z^4 și Z^7 fiecare reprezintă CH; și/sau

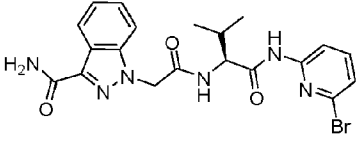
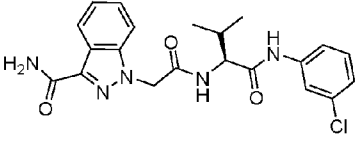
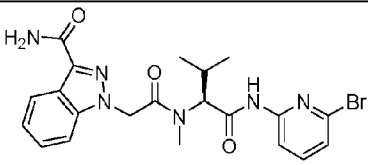
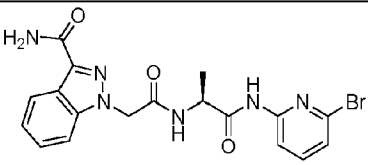
(c) Z^5 reprezintă CR^5 , Z^6 reprezintă CR^6 , și R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H, halogen, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{14}$, $-NHC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NHS(O)_2(R^{14})$, sau alchil, alchenil, alchinil, heteroaril, sau aril substituiți opțional;

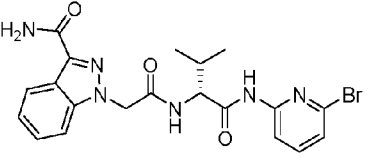
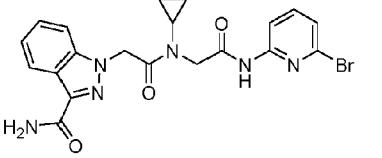
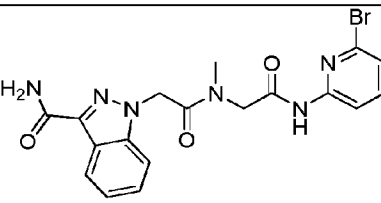
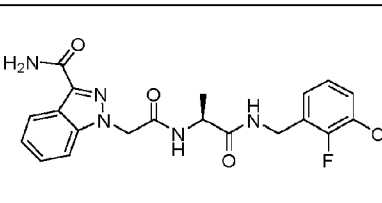
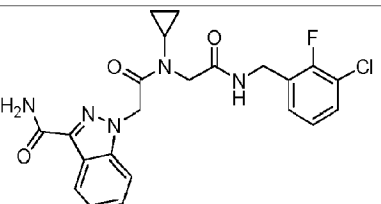
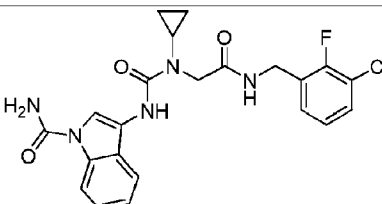
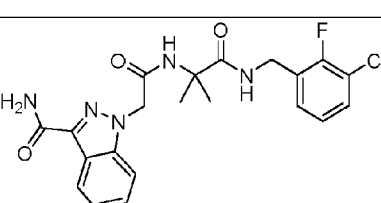
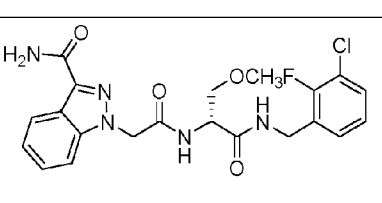
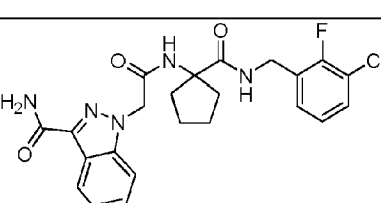
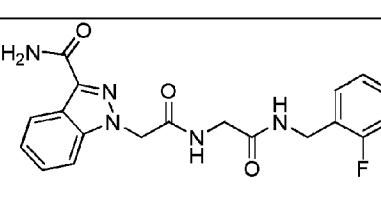
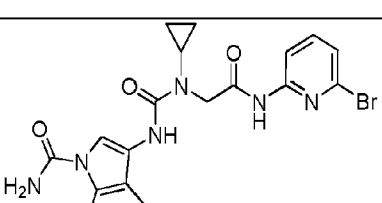
opțional în care R^5 și R^6 reprezintă fiecare în mod independent H sau alchil, alchenil, alchinil, heteroaril, sau aril, substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din aril, heteroaril, silil, alchil, amino, alchilamino, dialchilamino, $-C(O)(\text{alchil})$, și halogen; sau

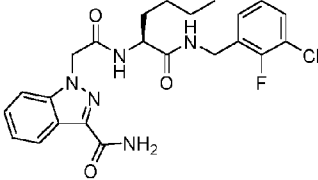
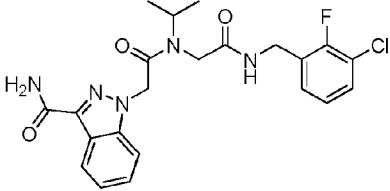
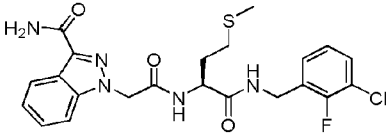
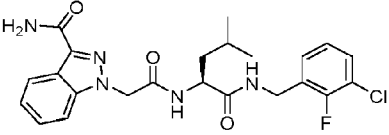
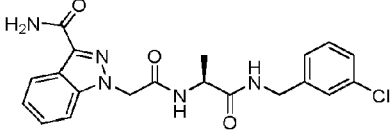
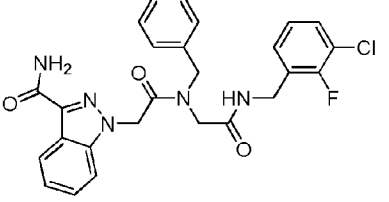
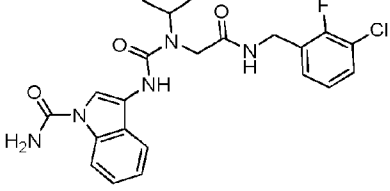
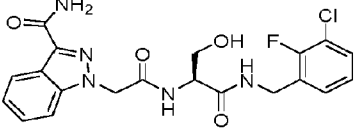
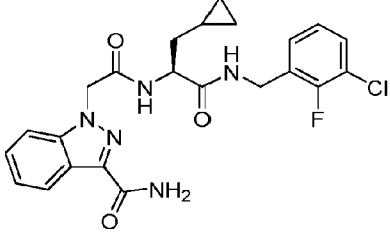
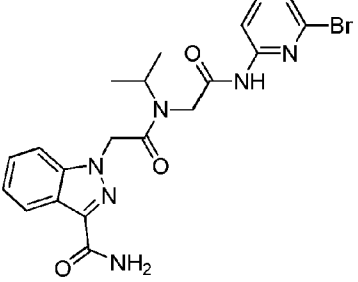
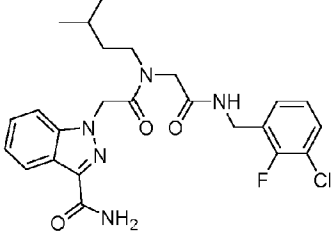
opțional în care R^{13} și R^{14} , în mod independent pentru fiecare apariție, reprezintă H sau substituiți opțional aril, aralchil, heteroaril, heteroaralchil, cicloalchil, sau (cicloalchil)alchil.

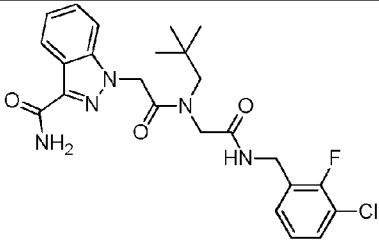
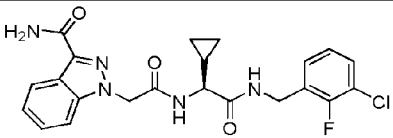
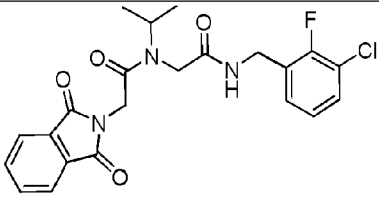
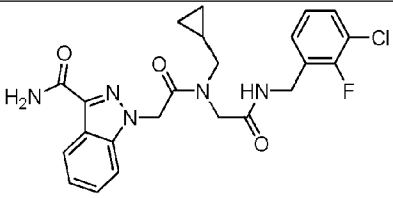
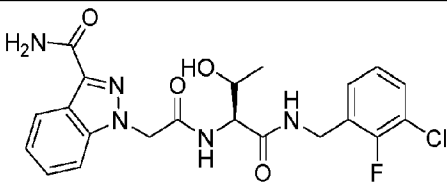
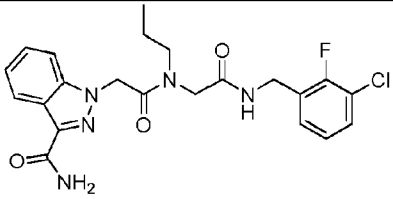
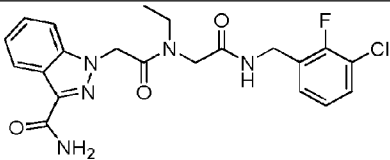
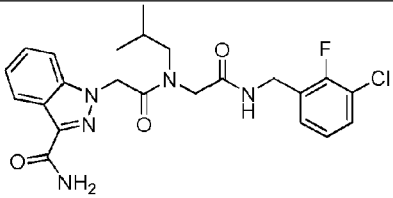
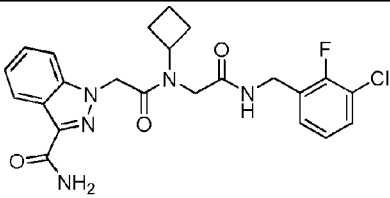
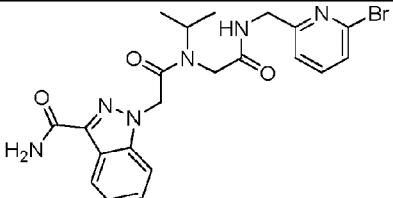
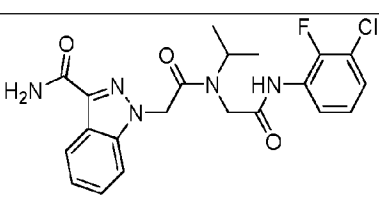
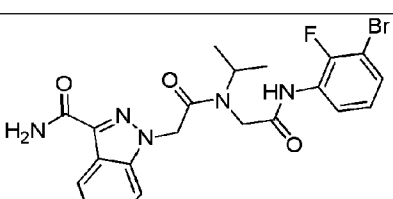
12. Compus conform oricăreia dintre revendicările 9-11, în care R^7 reprezintă NH_2 , CH_3 , sau CF_3 , sau în care R^7 reprezintă NH_2 .

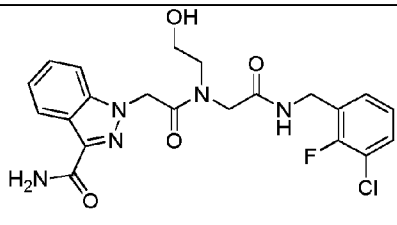
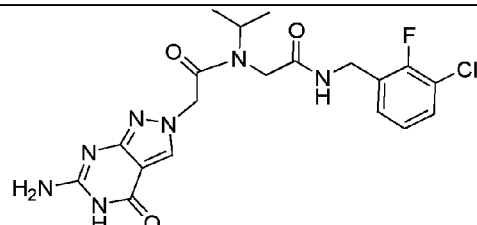
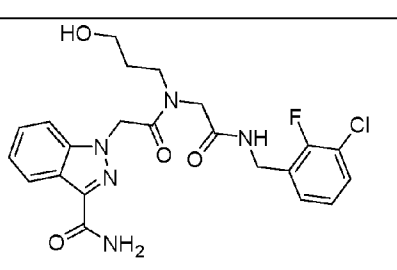
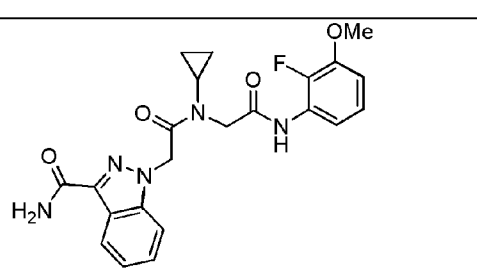
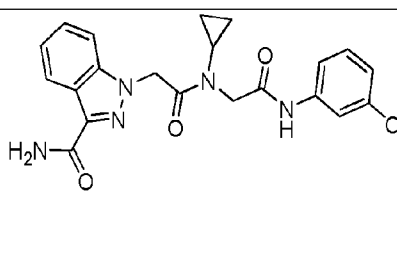
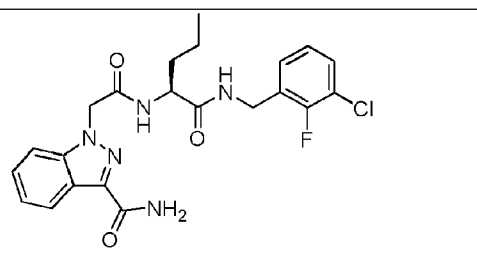
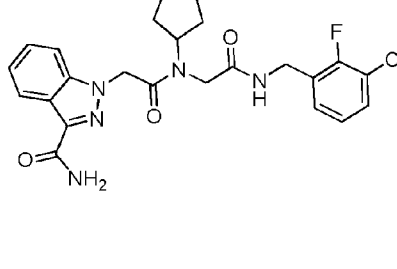
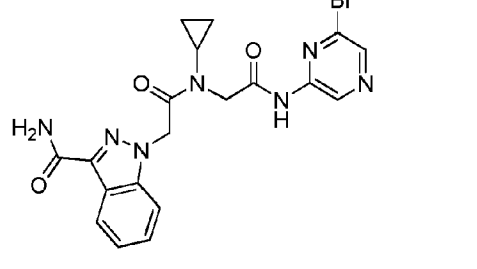
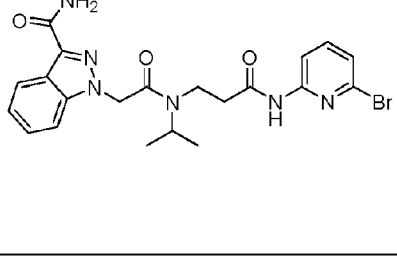
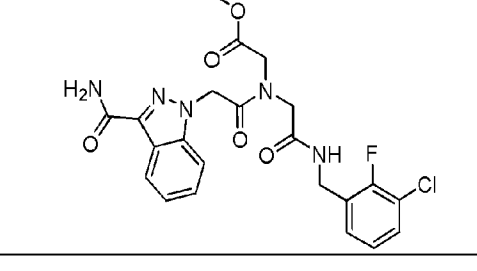
13. Compus conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, selectat din următorul tabel:

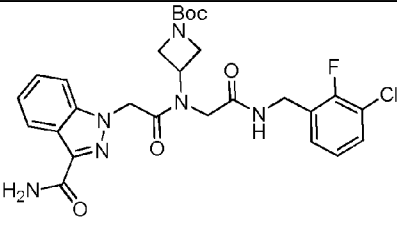
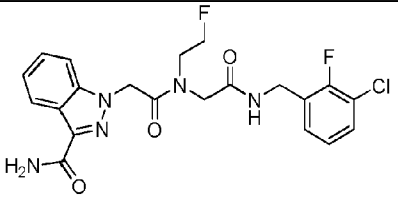
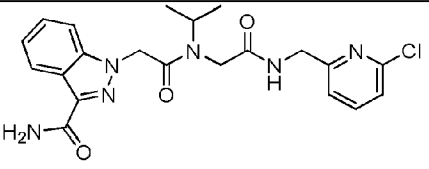
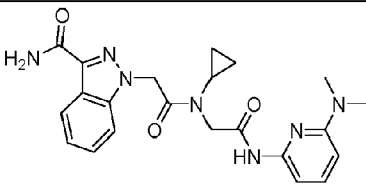
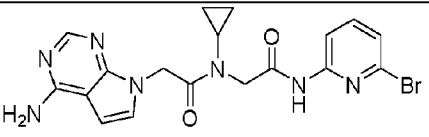
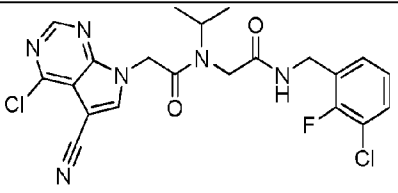
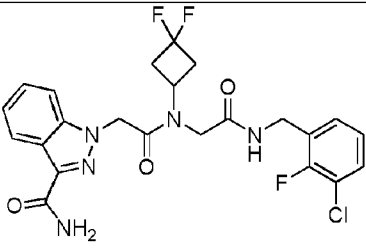
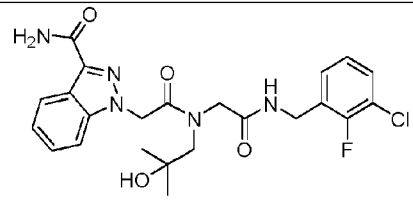
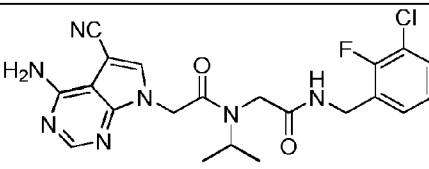
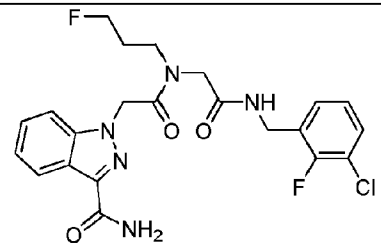
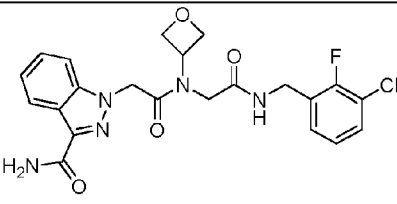
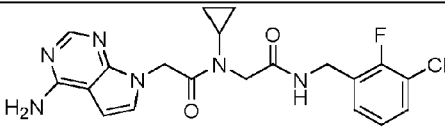
	
	

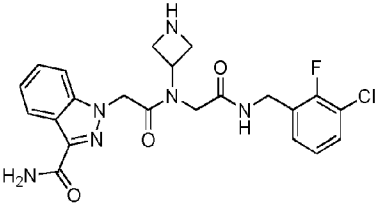
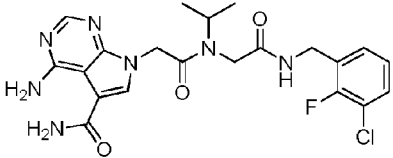
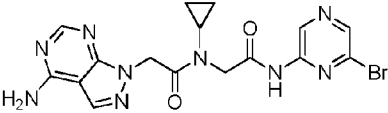
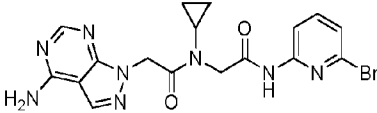
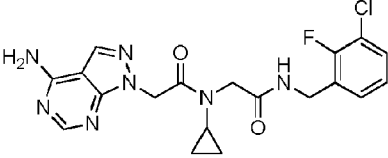
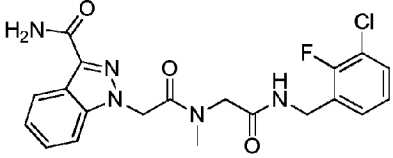
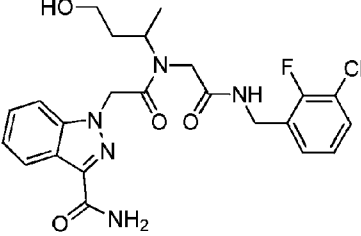
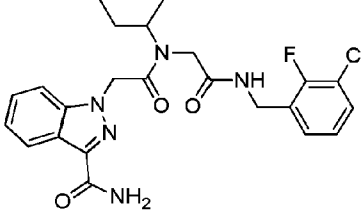
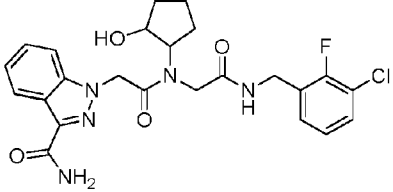
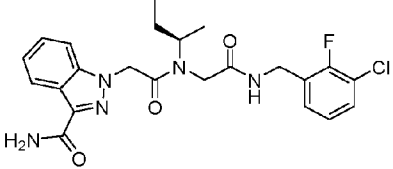
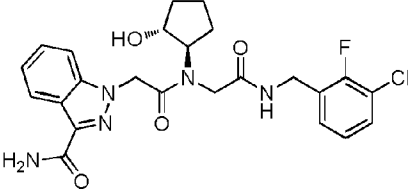
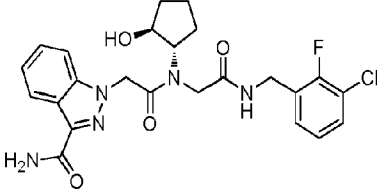
	
	
	
	
	
	

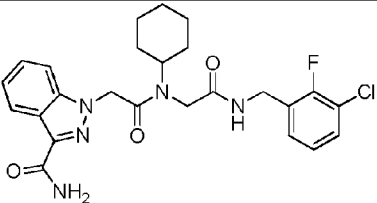
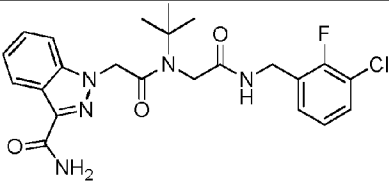
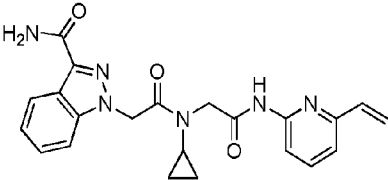
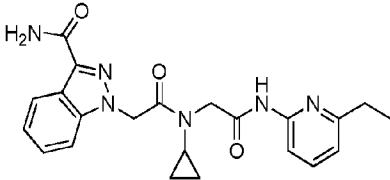
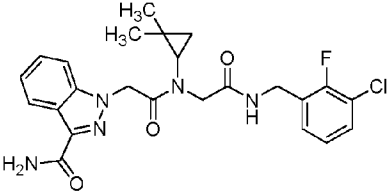
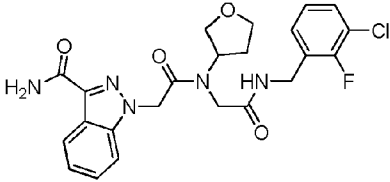
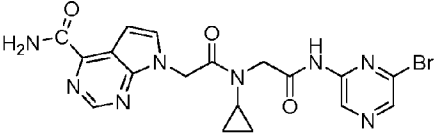
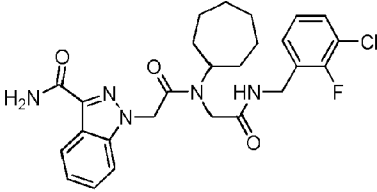
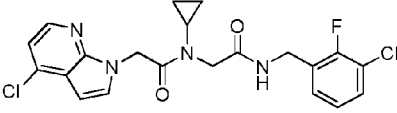
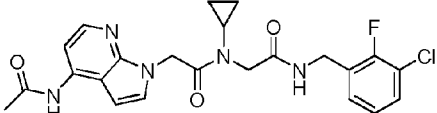
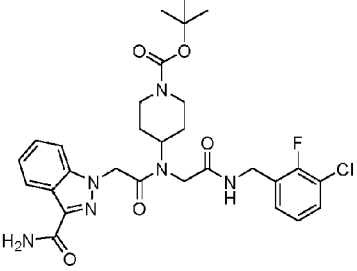
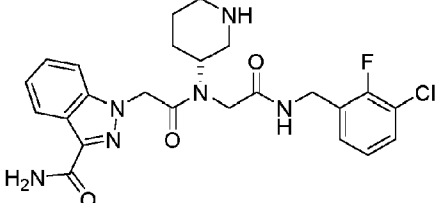
	
	
	
	
	
	

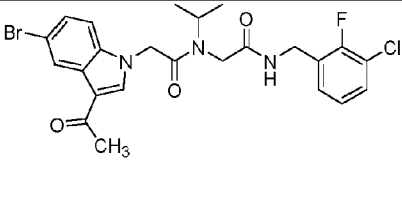
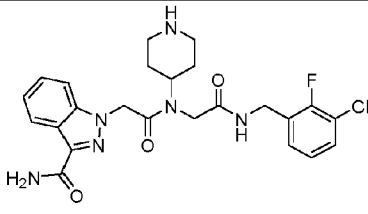
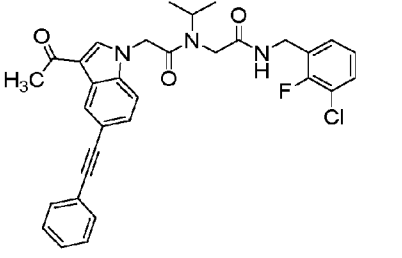
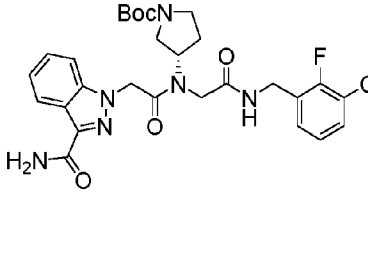
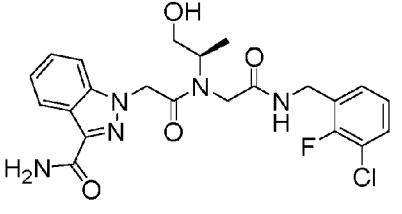
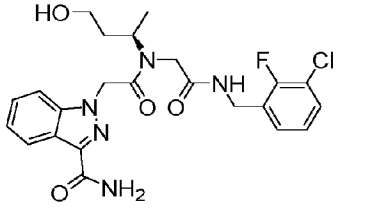
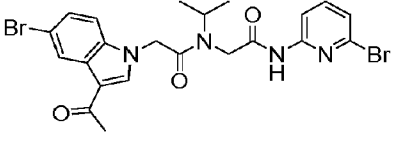
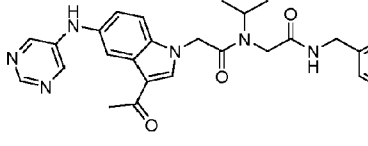
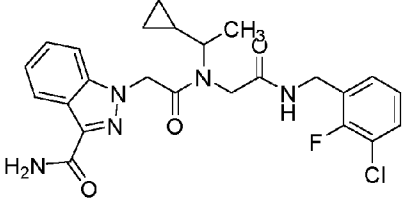
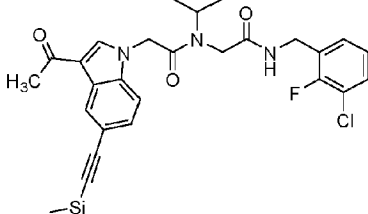
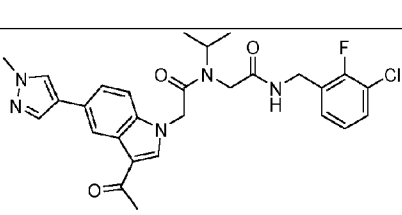
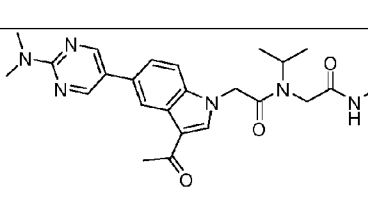
	
	
	
	
	
	

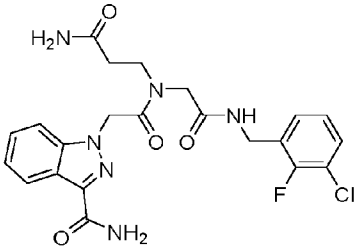
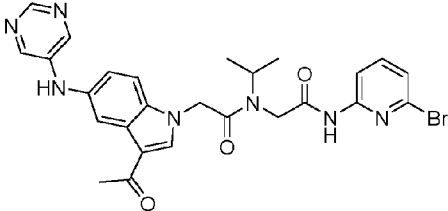
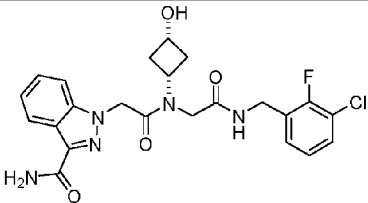
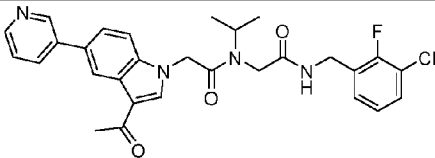
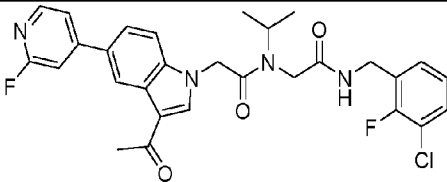
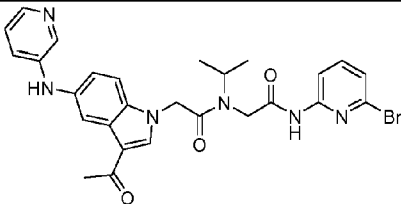
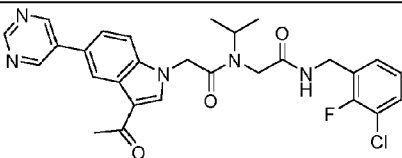
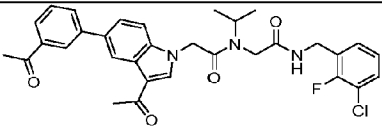
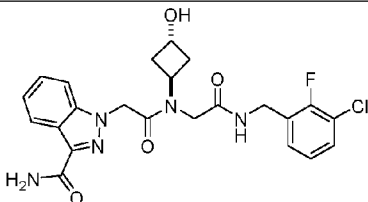
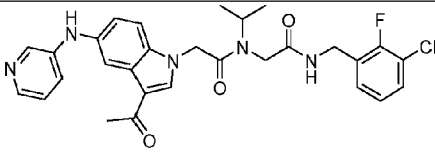
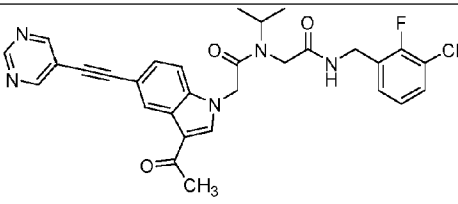
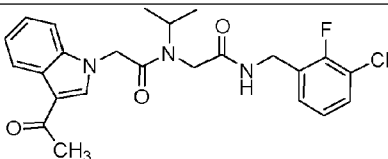
	
	
	
	
	

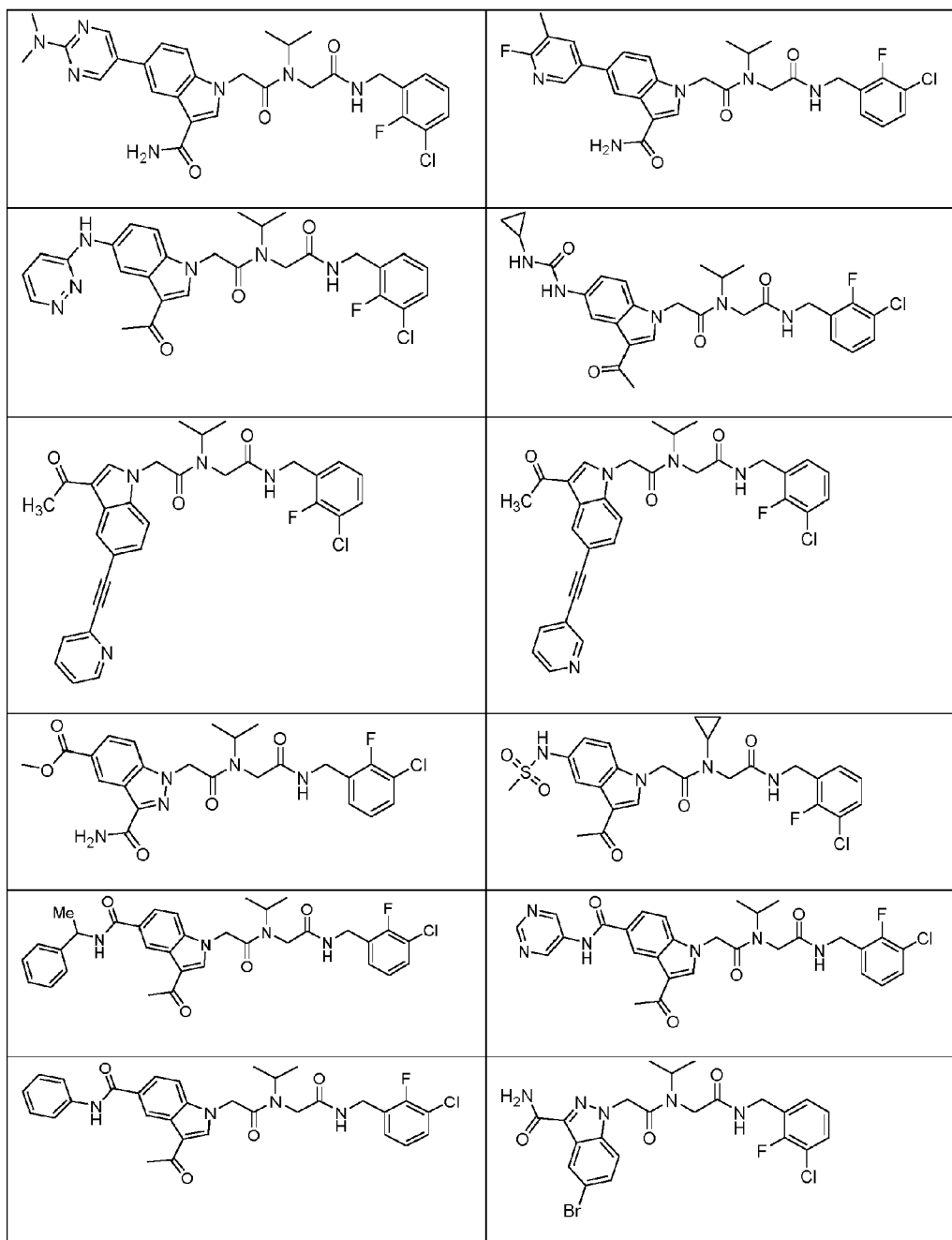
	
	
	
	
	
	

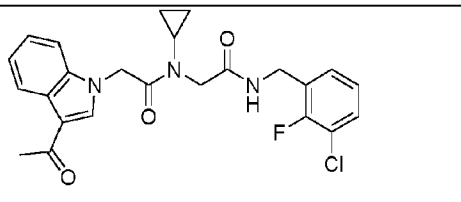
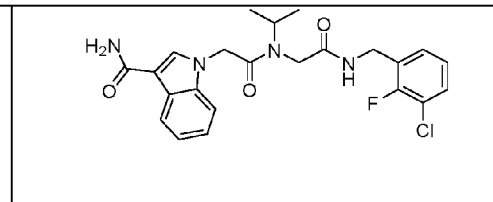
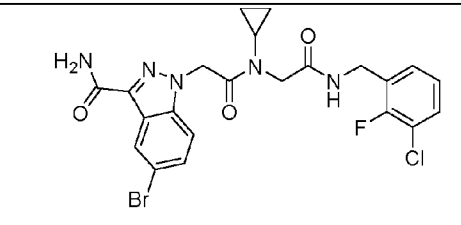
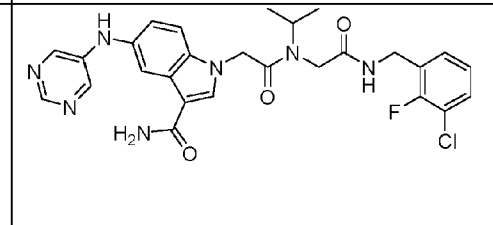
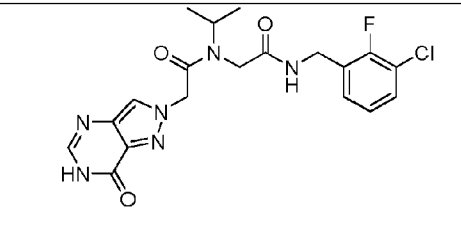
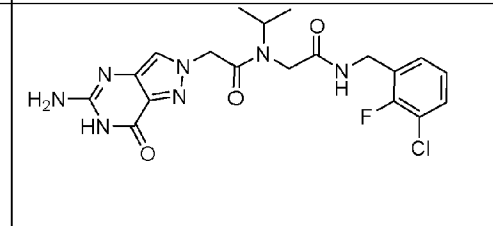
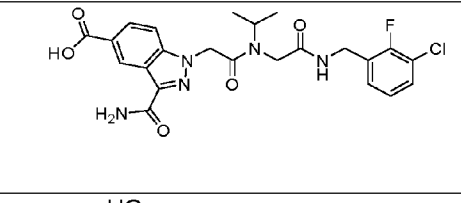
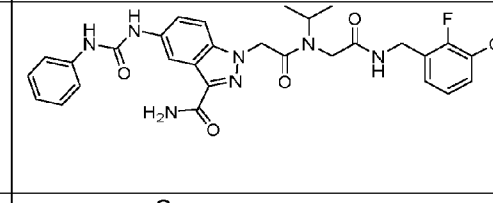
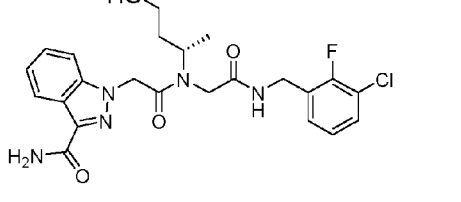
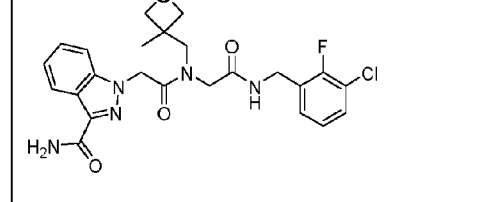
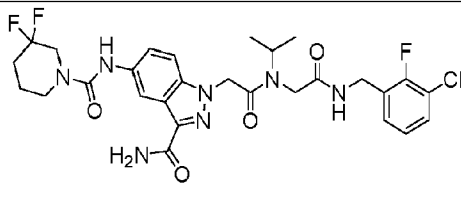
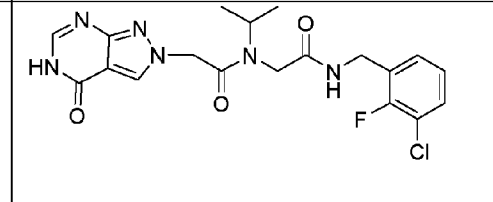
	
	
	
	
	
	

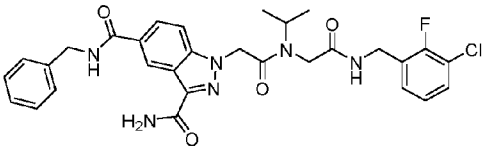
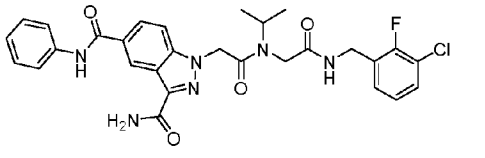
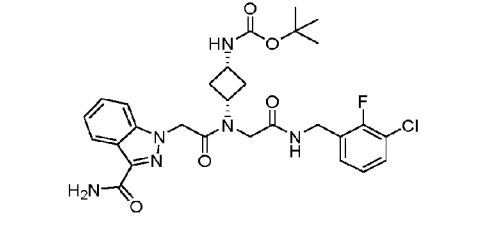
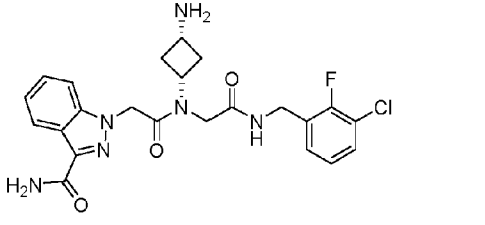
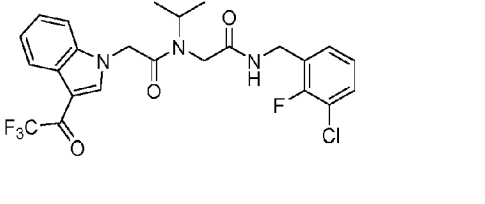
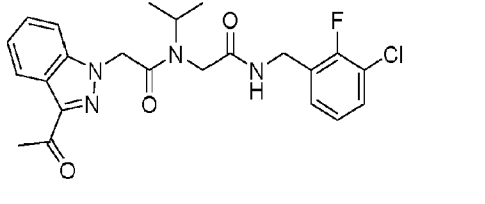
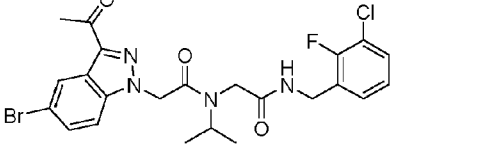
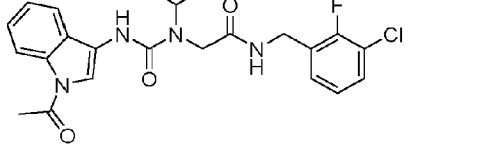
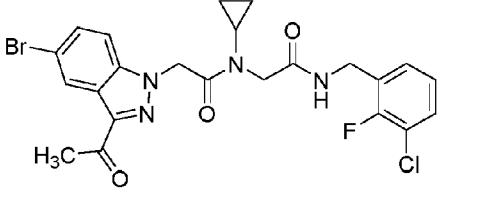
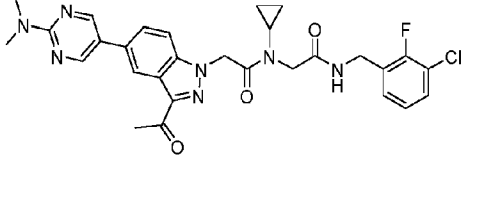
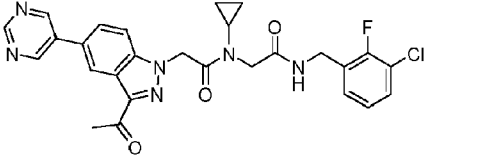
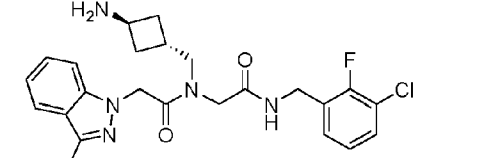
	
	
	
	
	
	

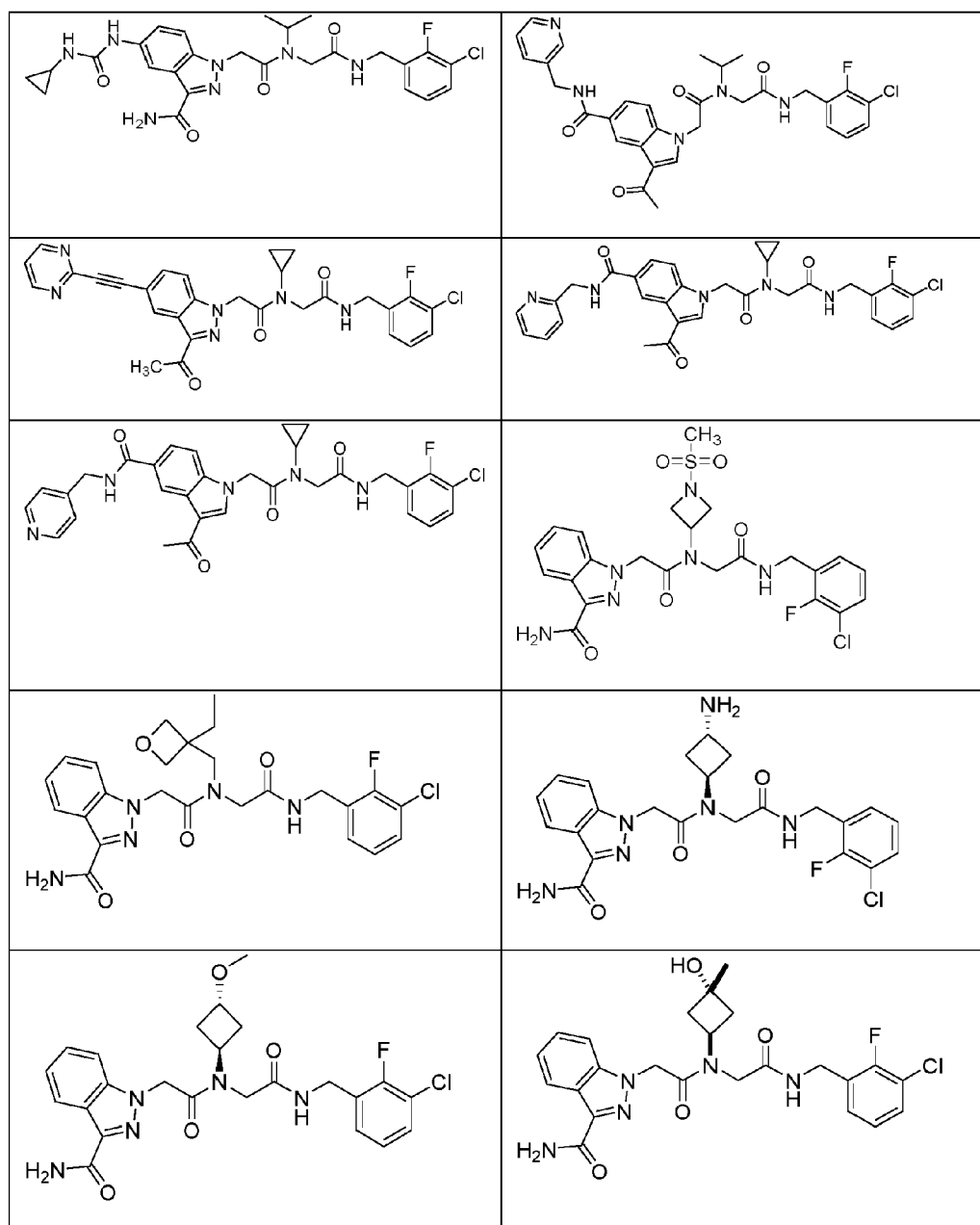
	
	
	
	
	
	

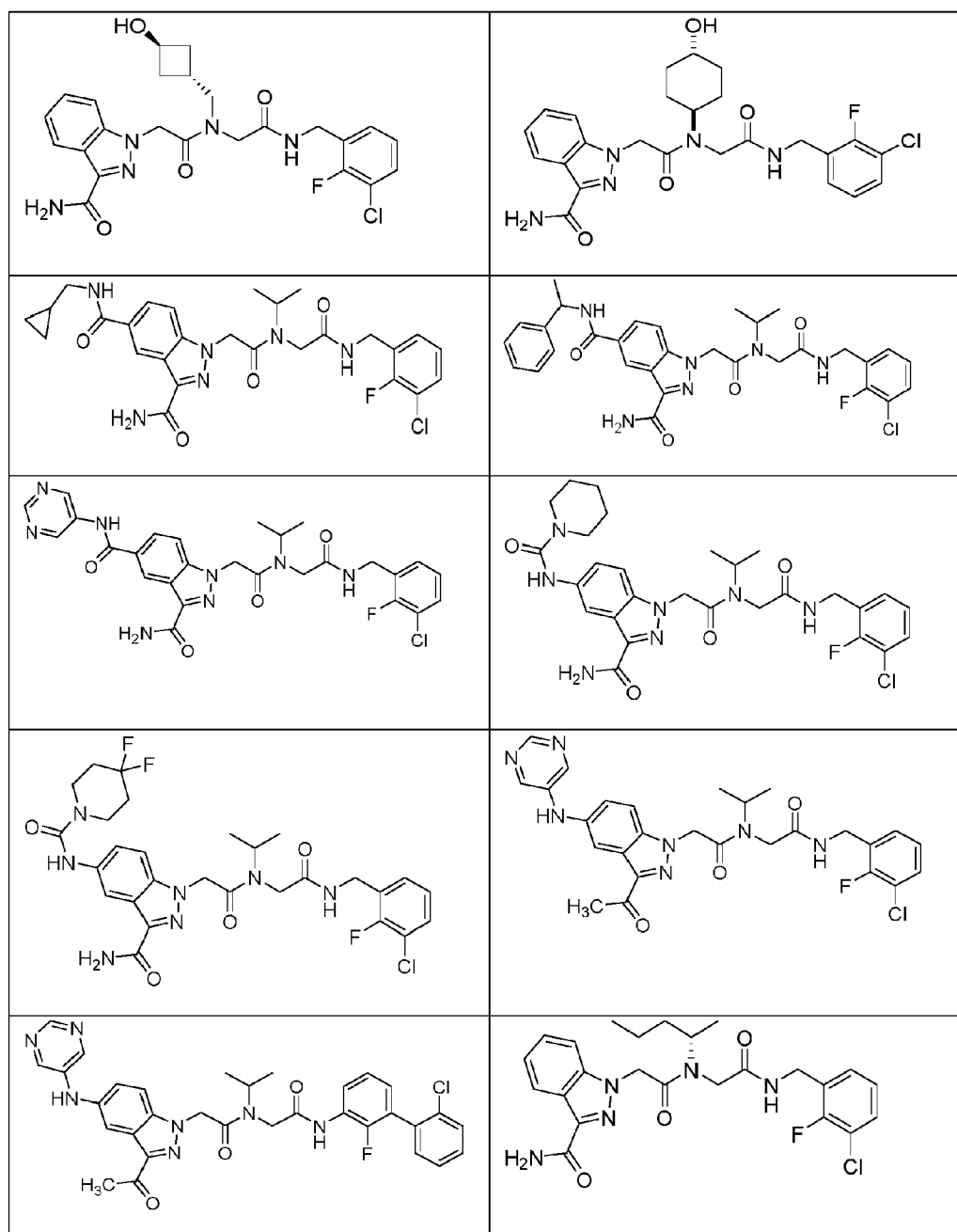
	
	
	
	
	
	

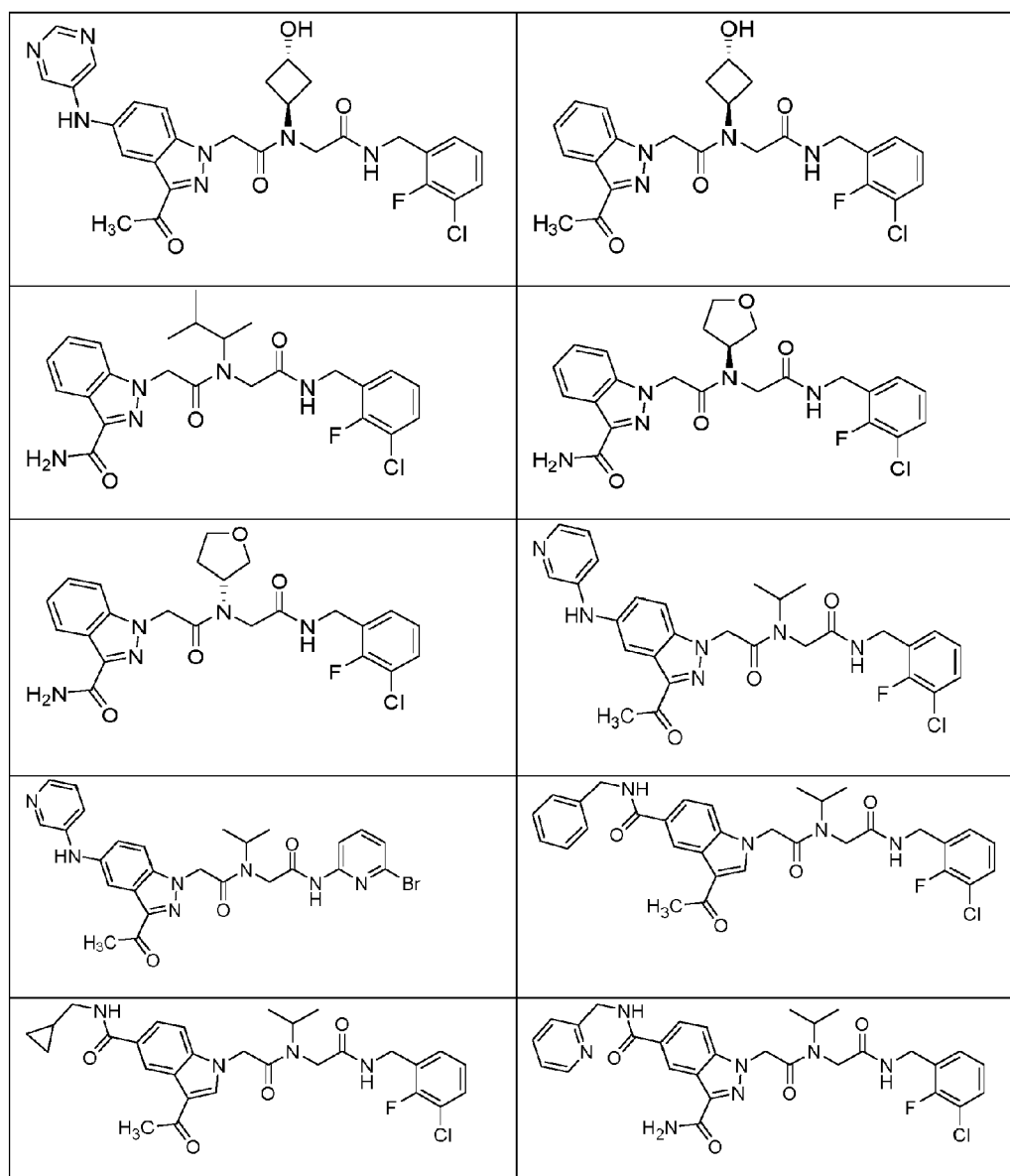


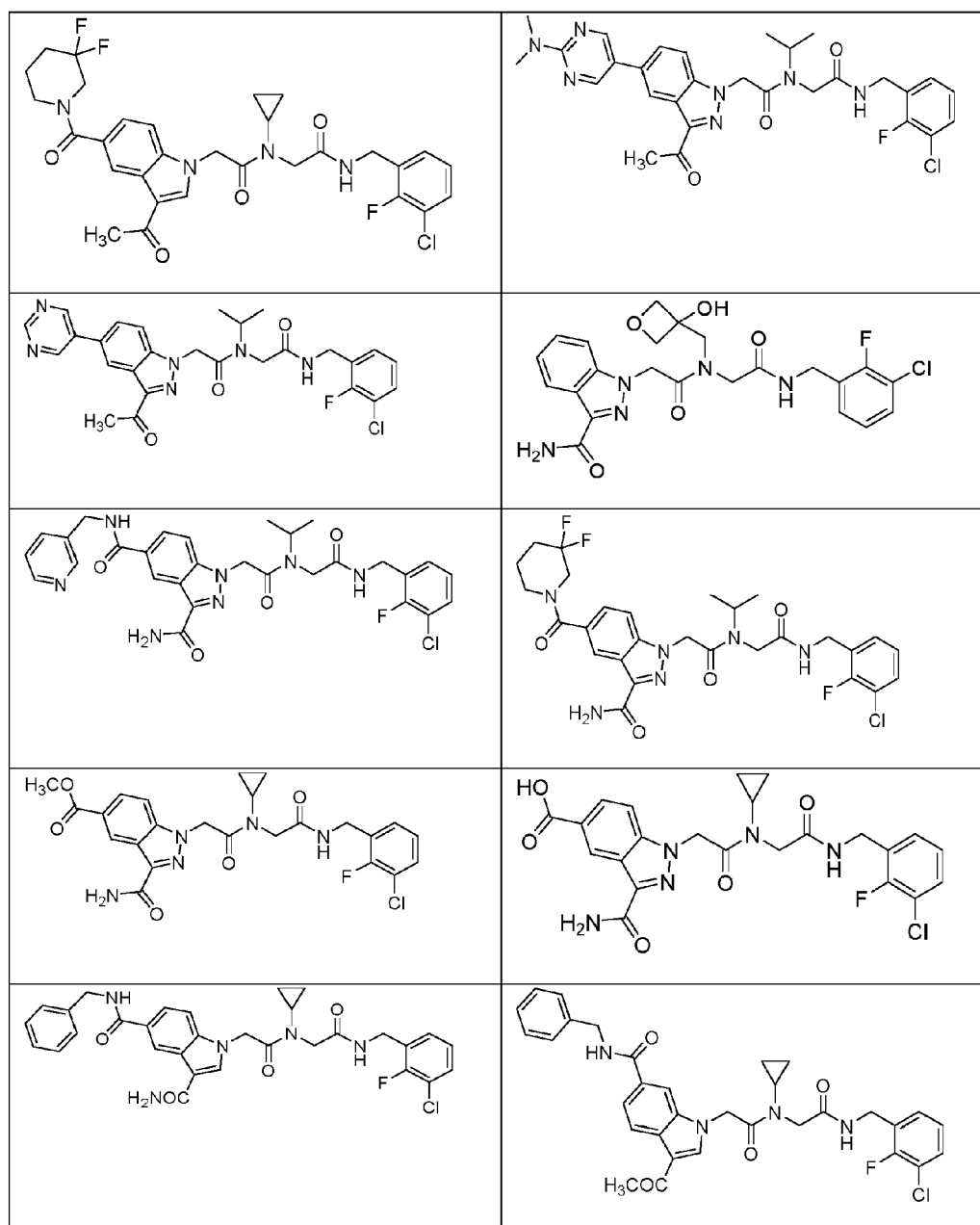
	
	
	
	
	
	

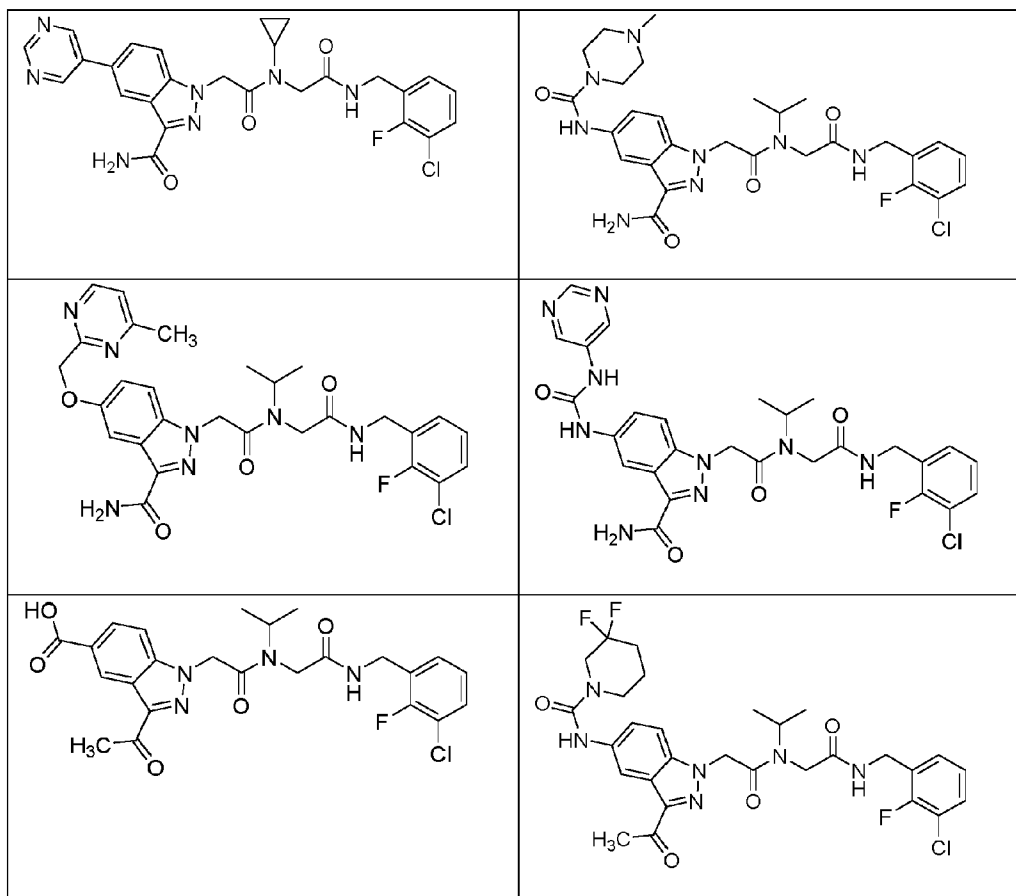


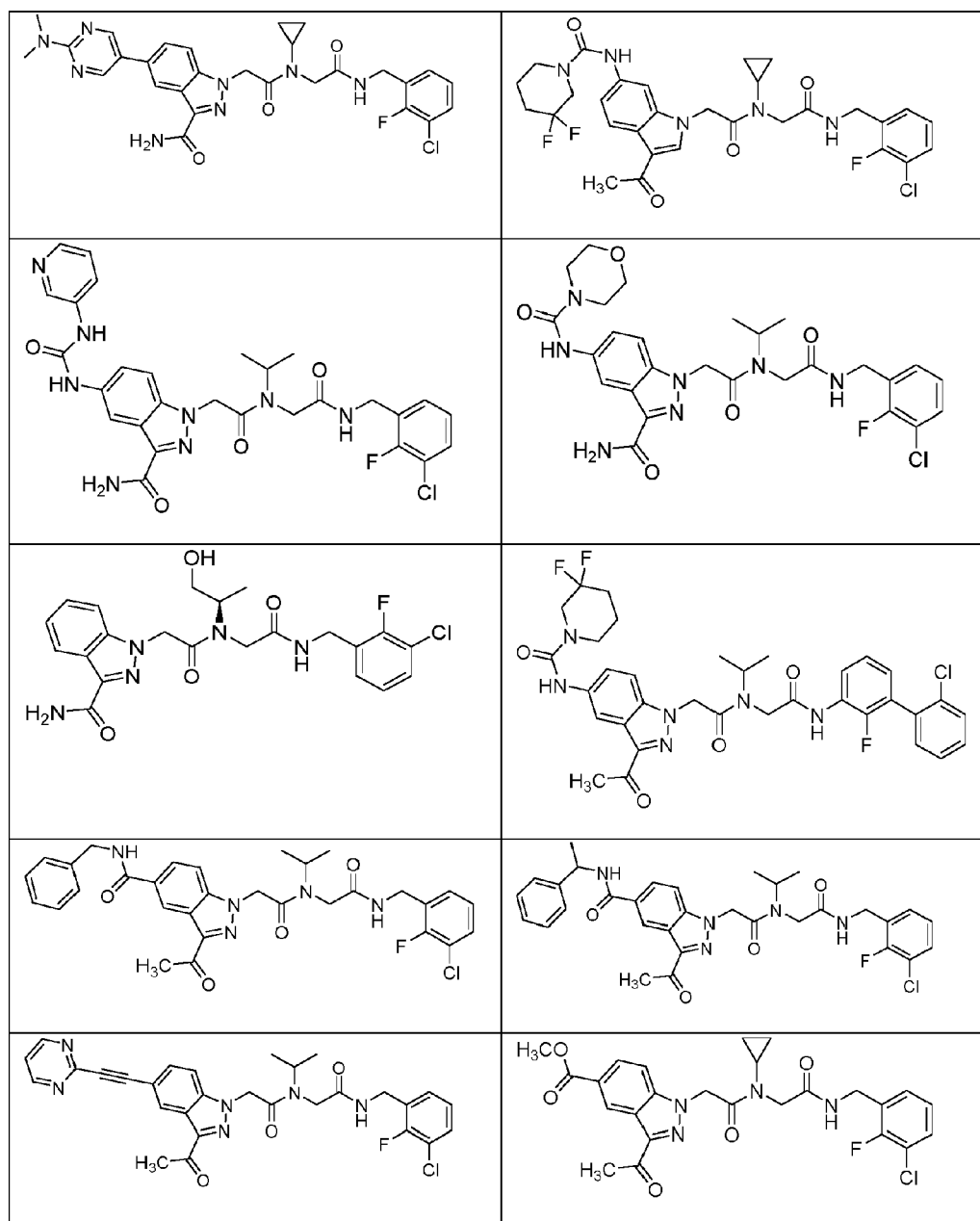


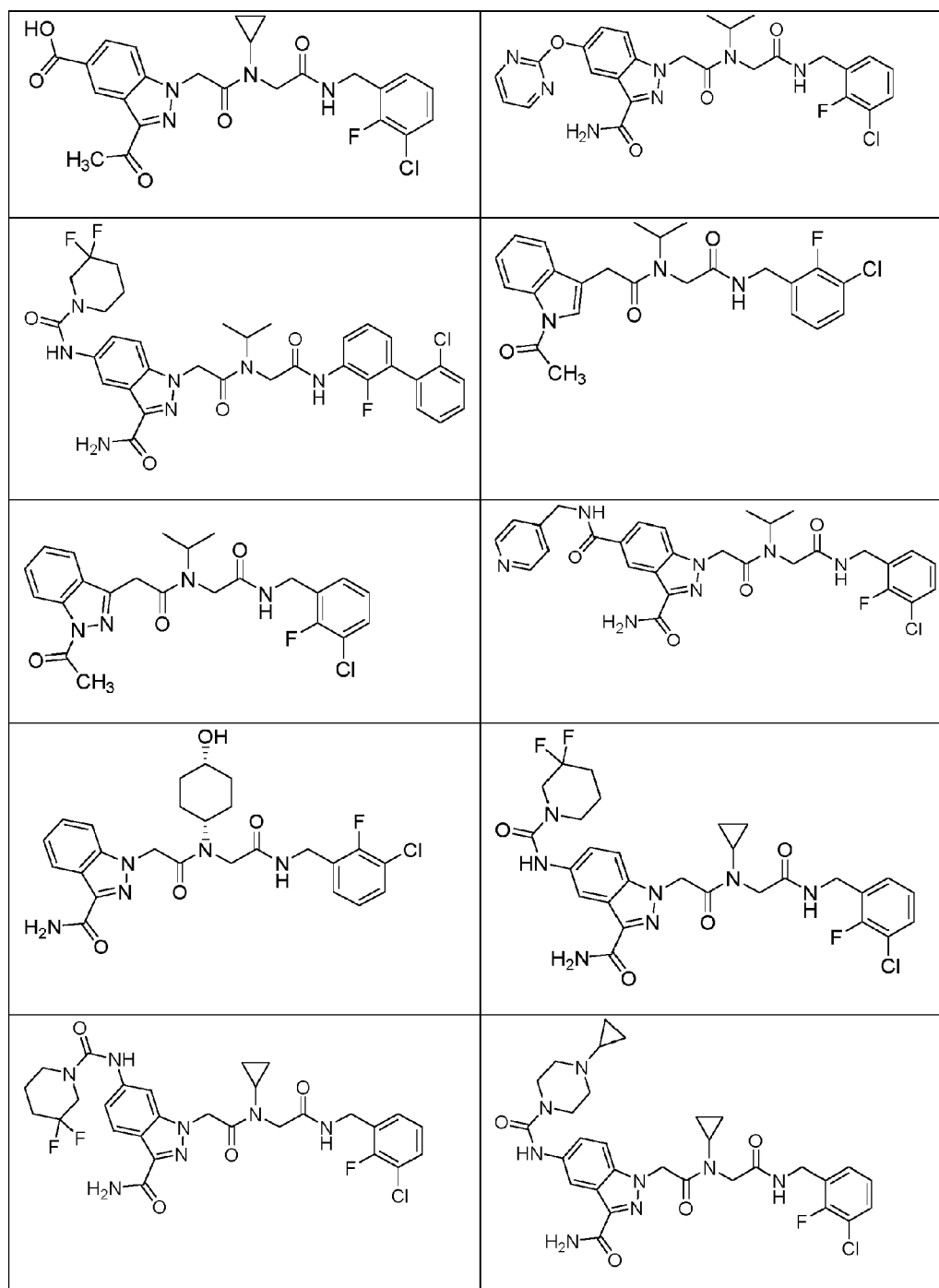


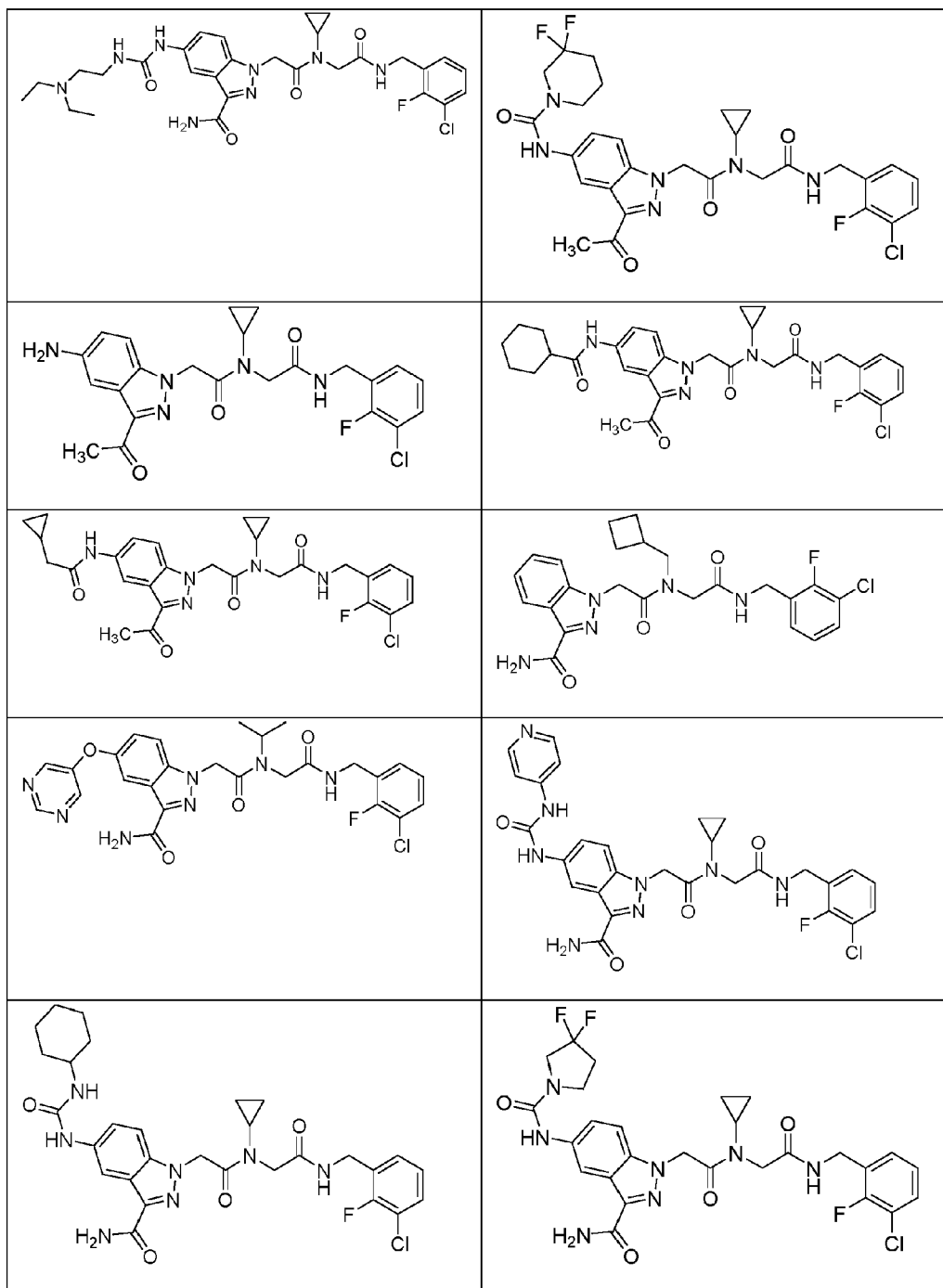


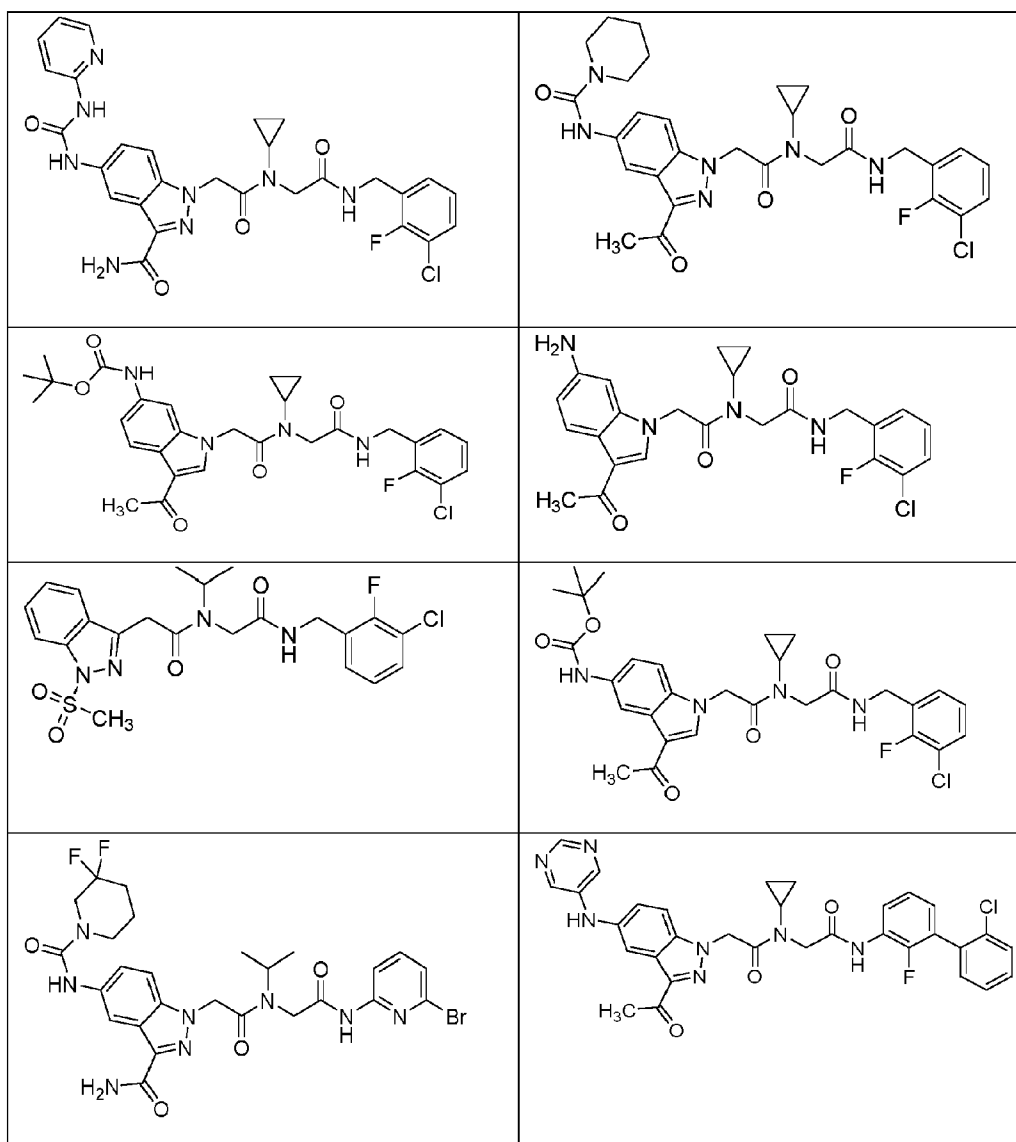
14. Compus conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, selectat din următorul tabel:

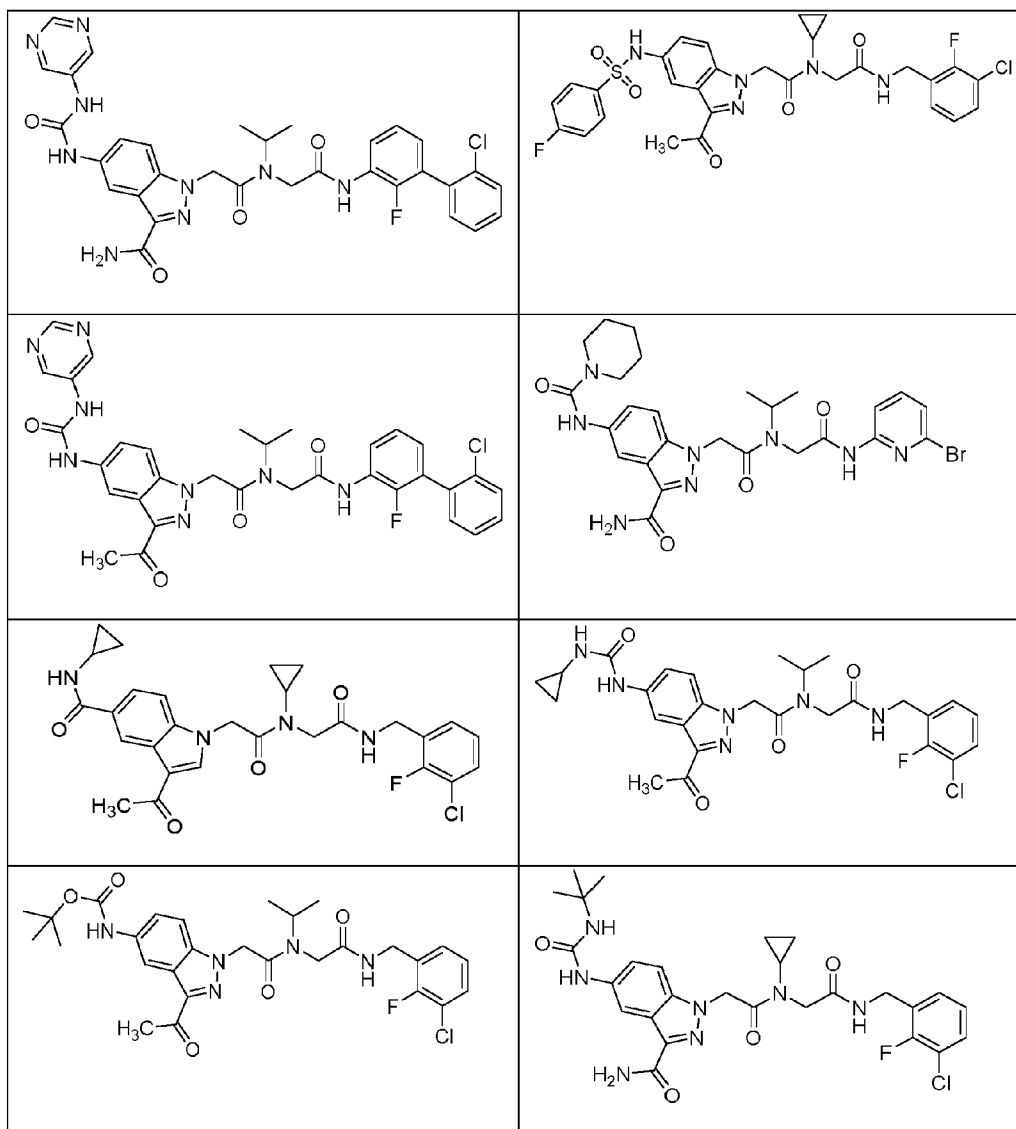


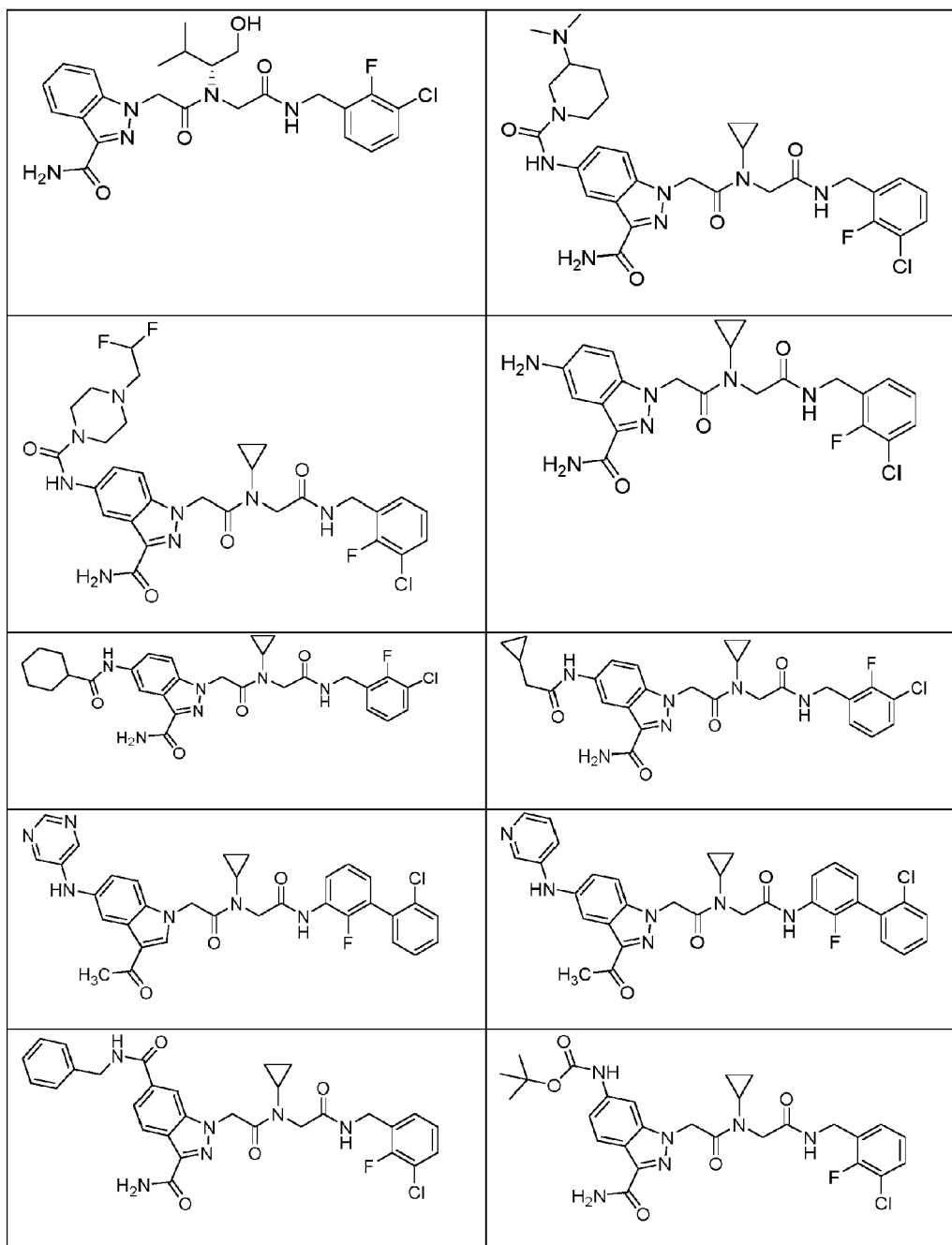


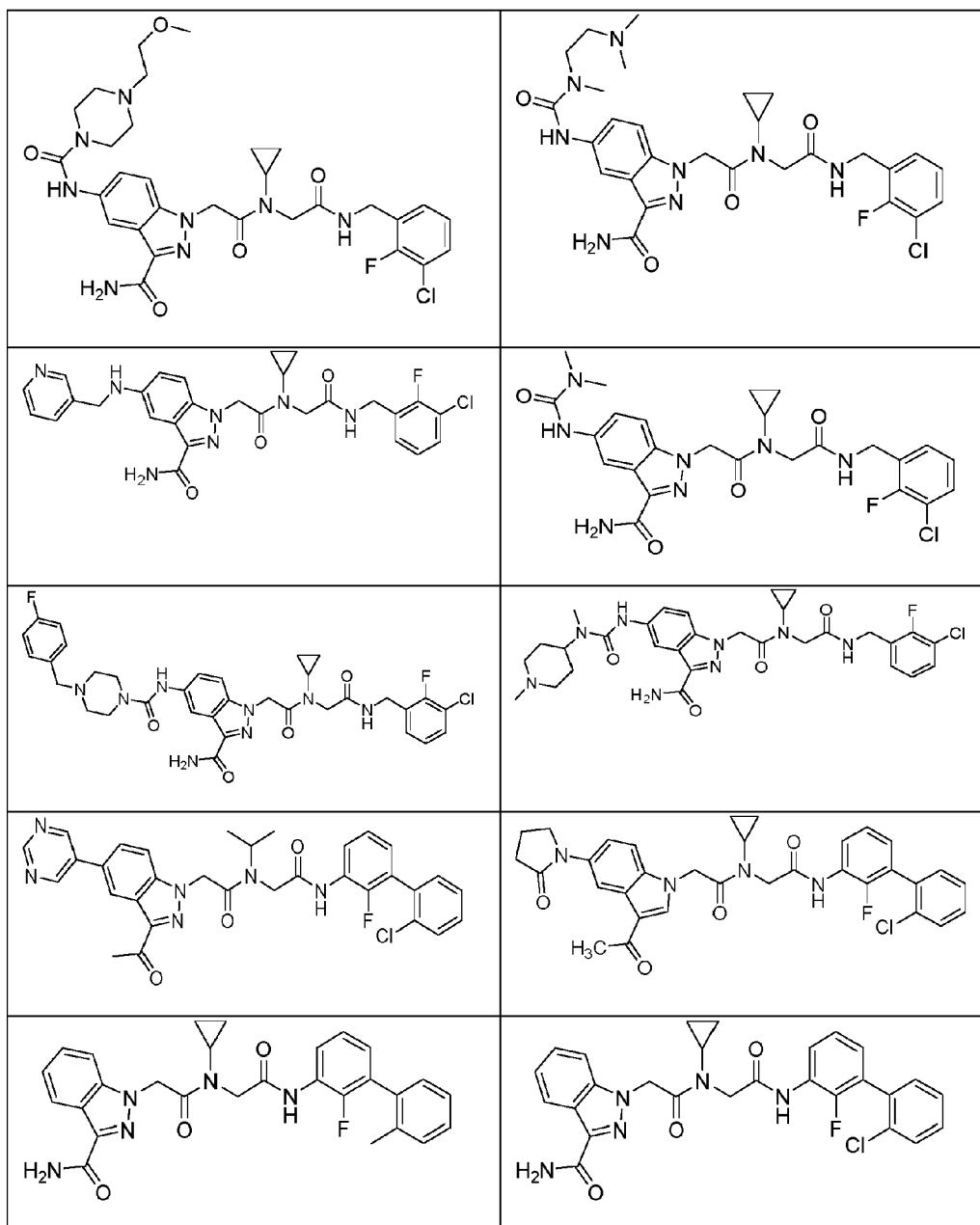


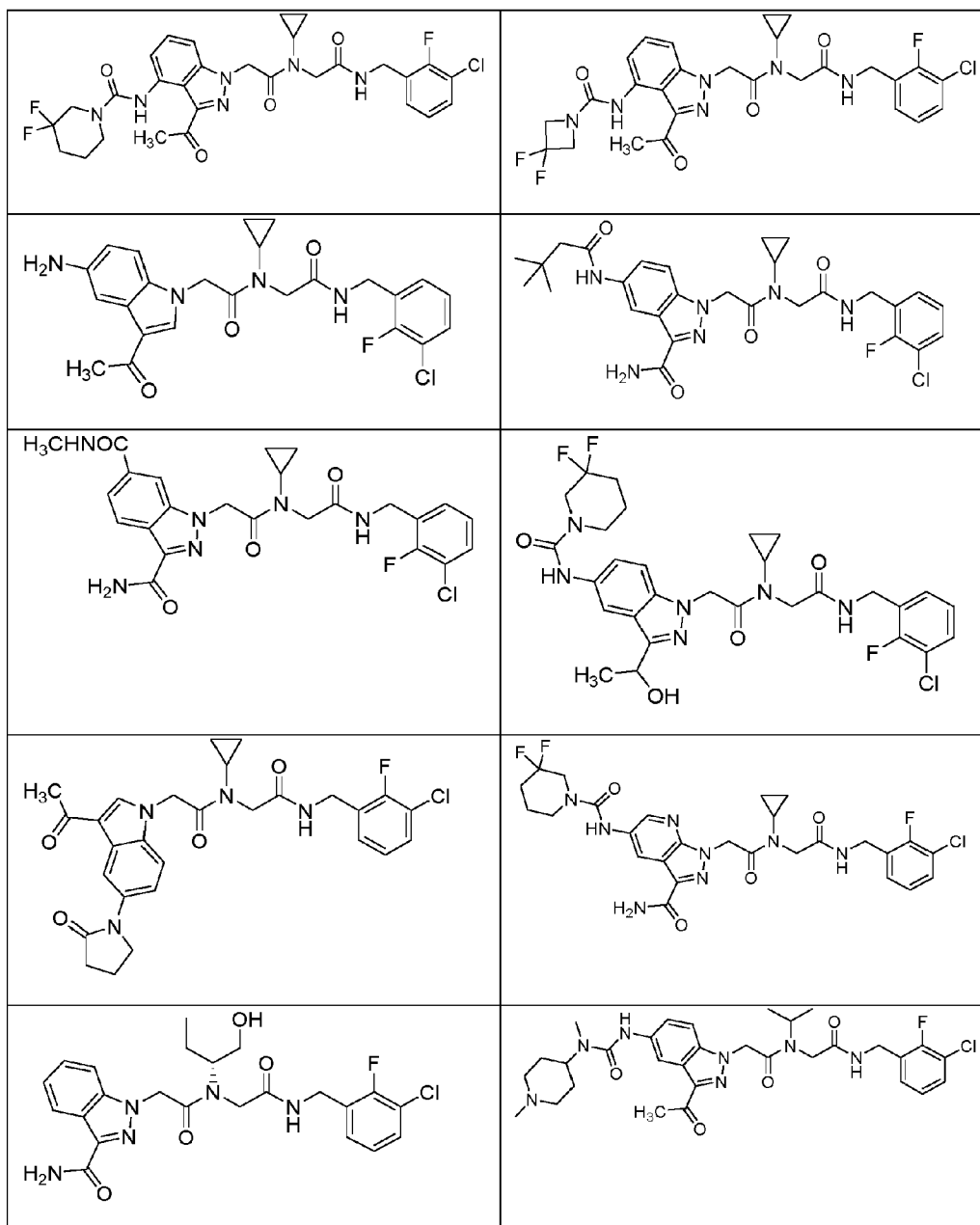


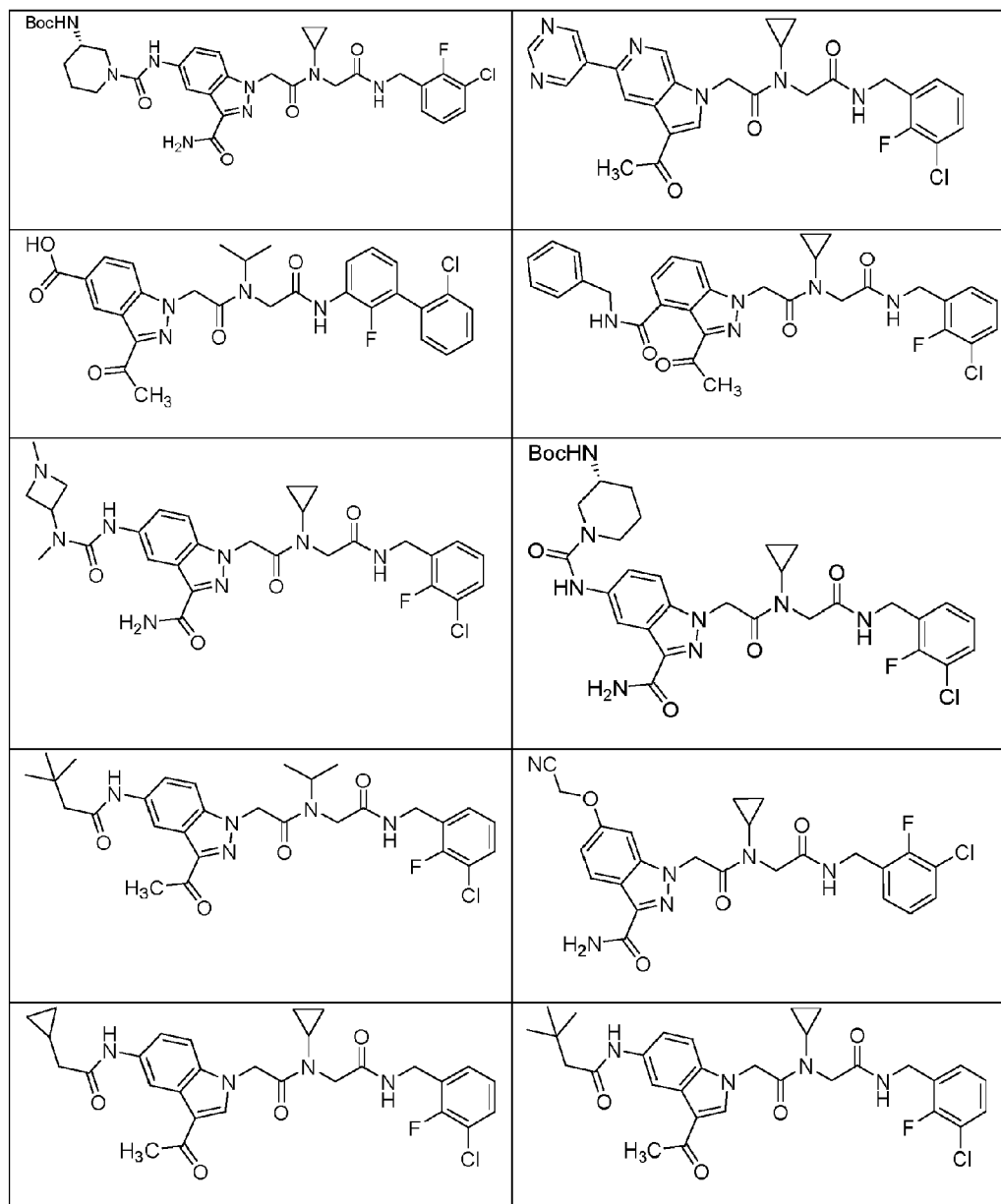


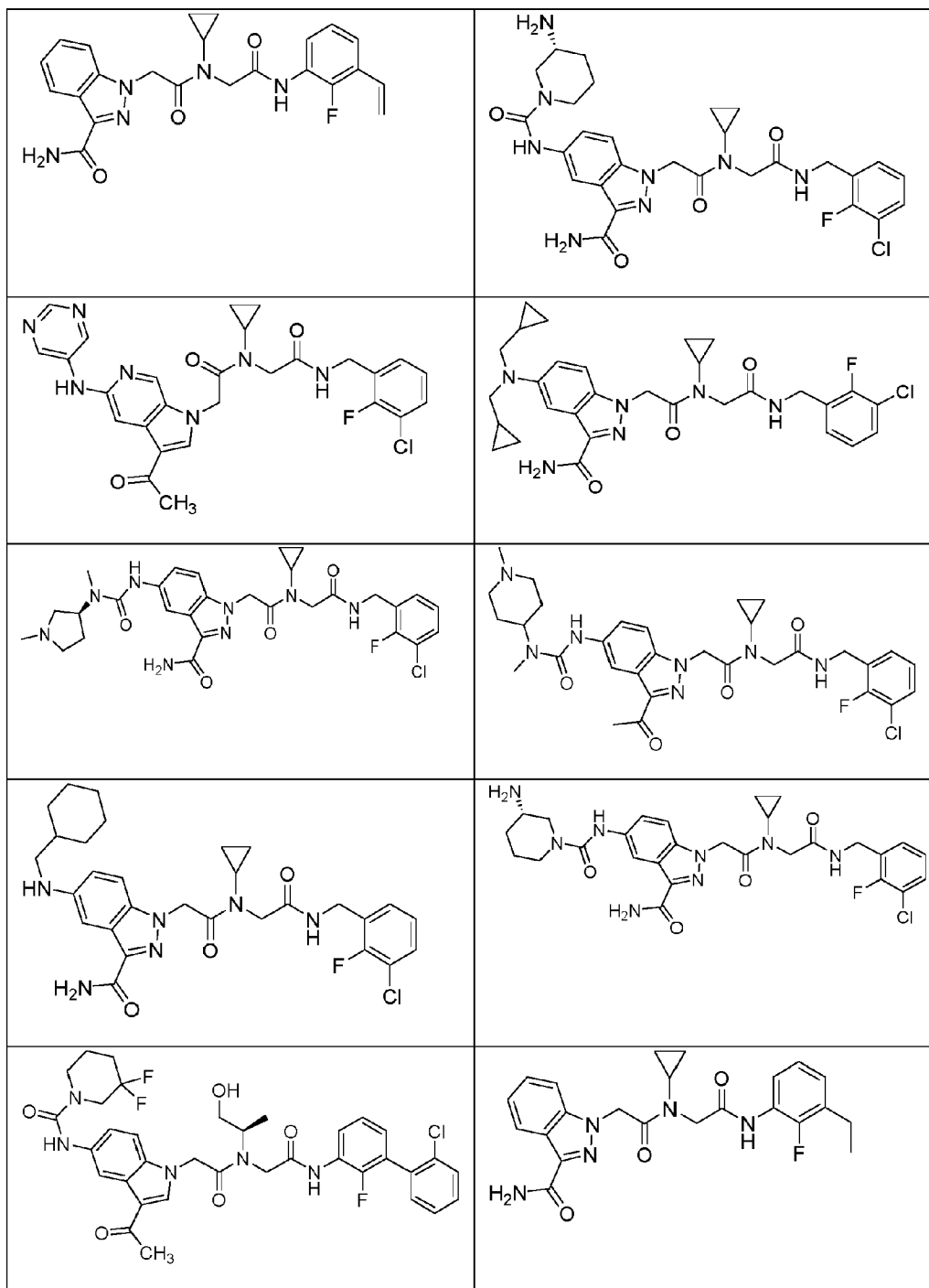


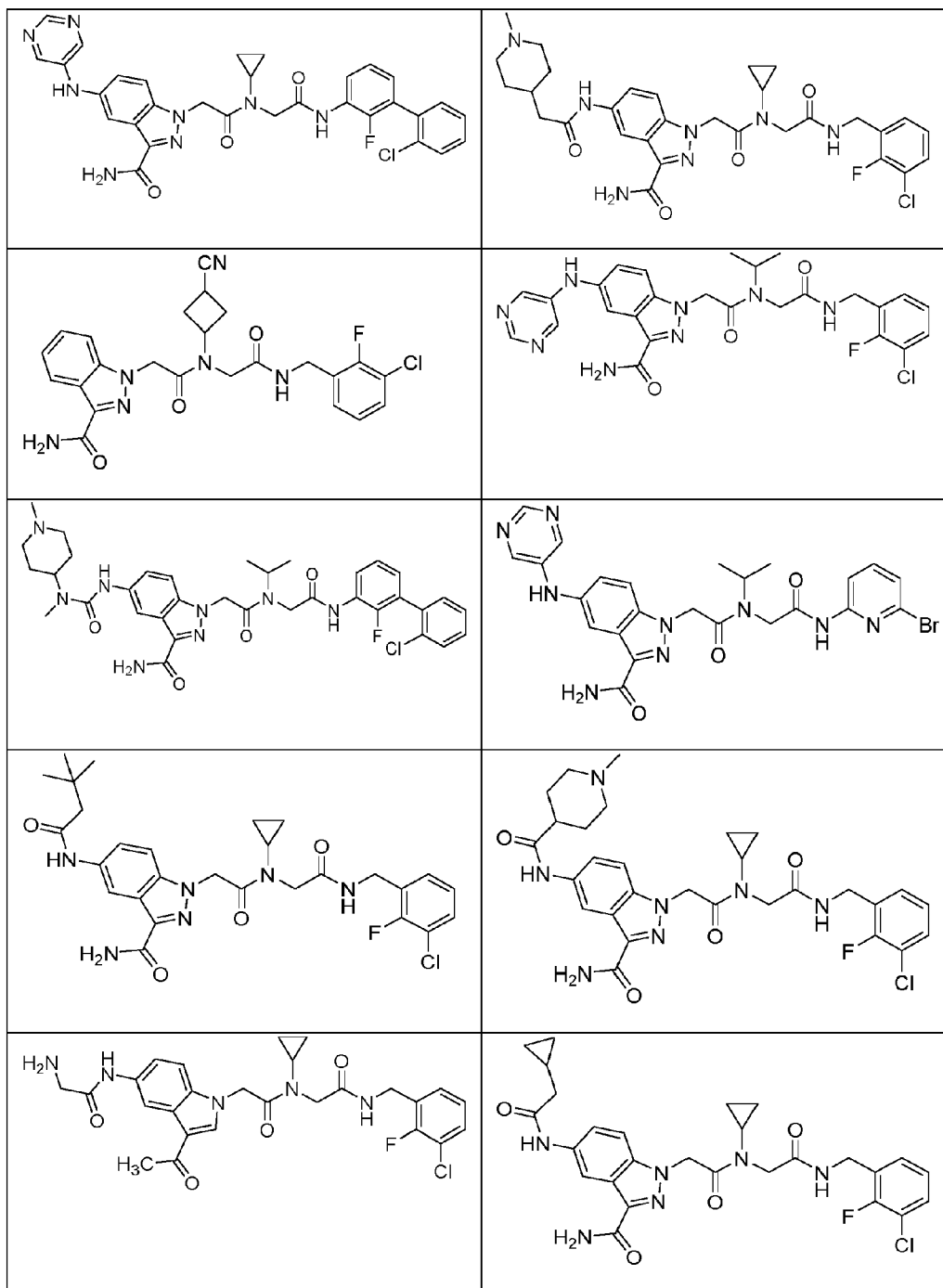


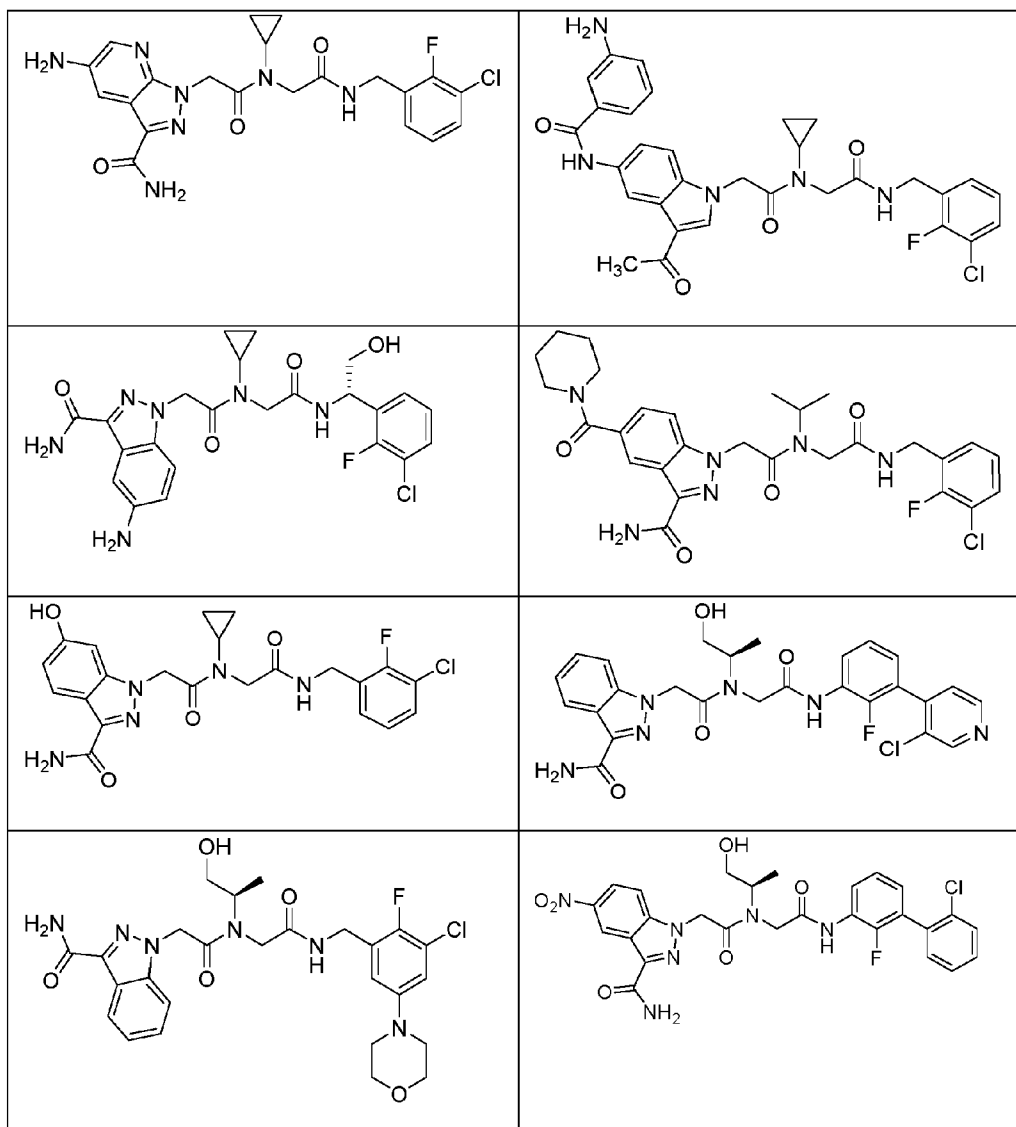


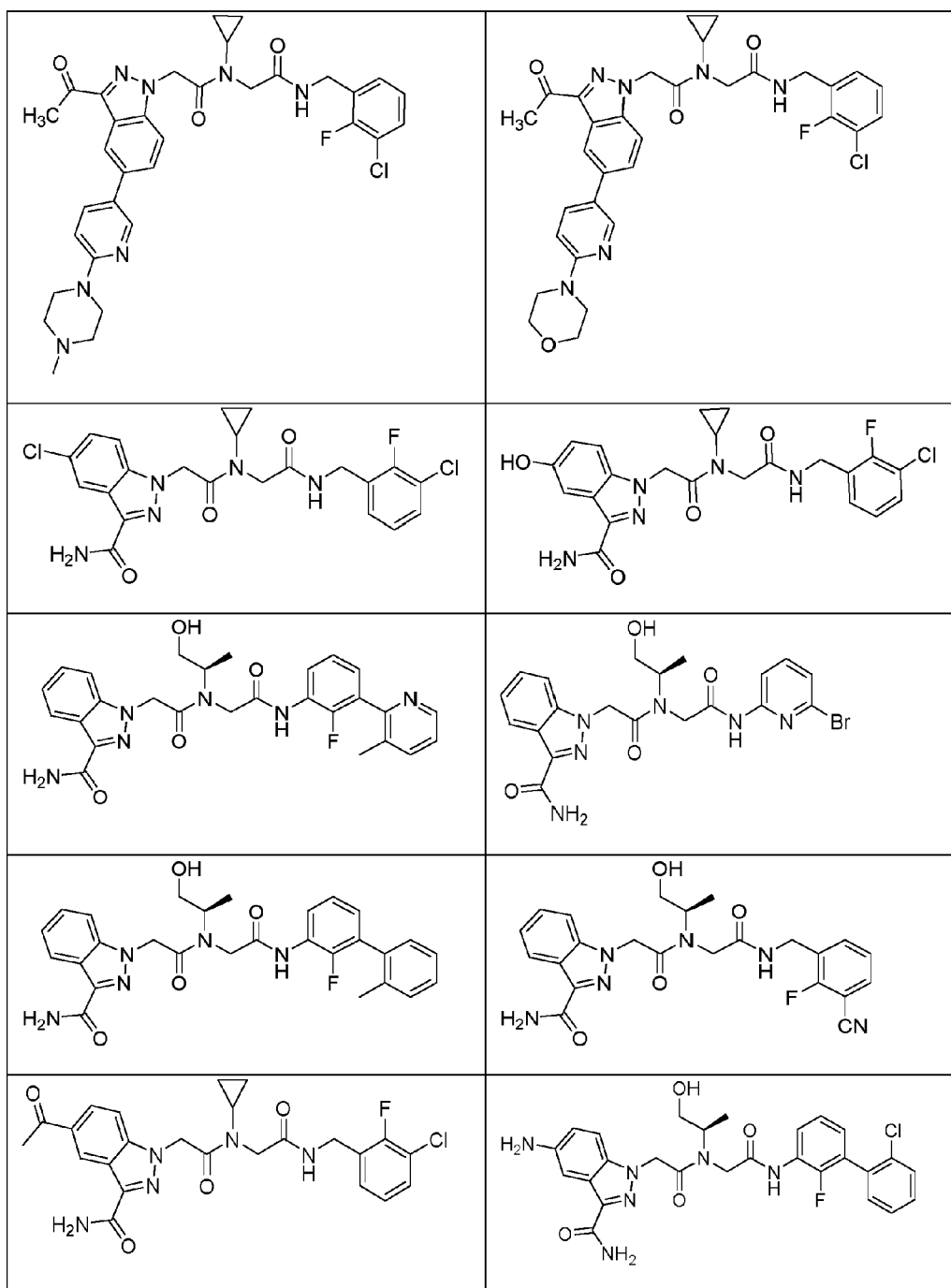


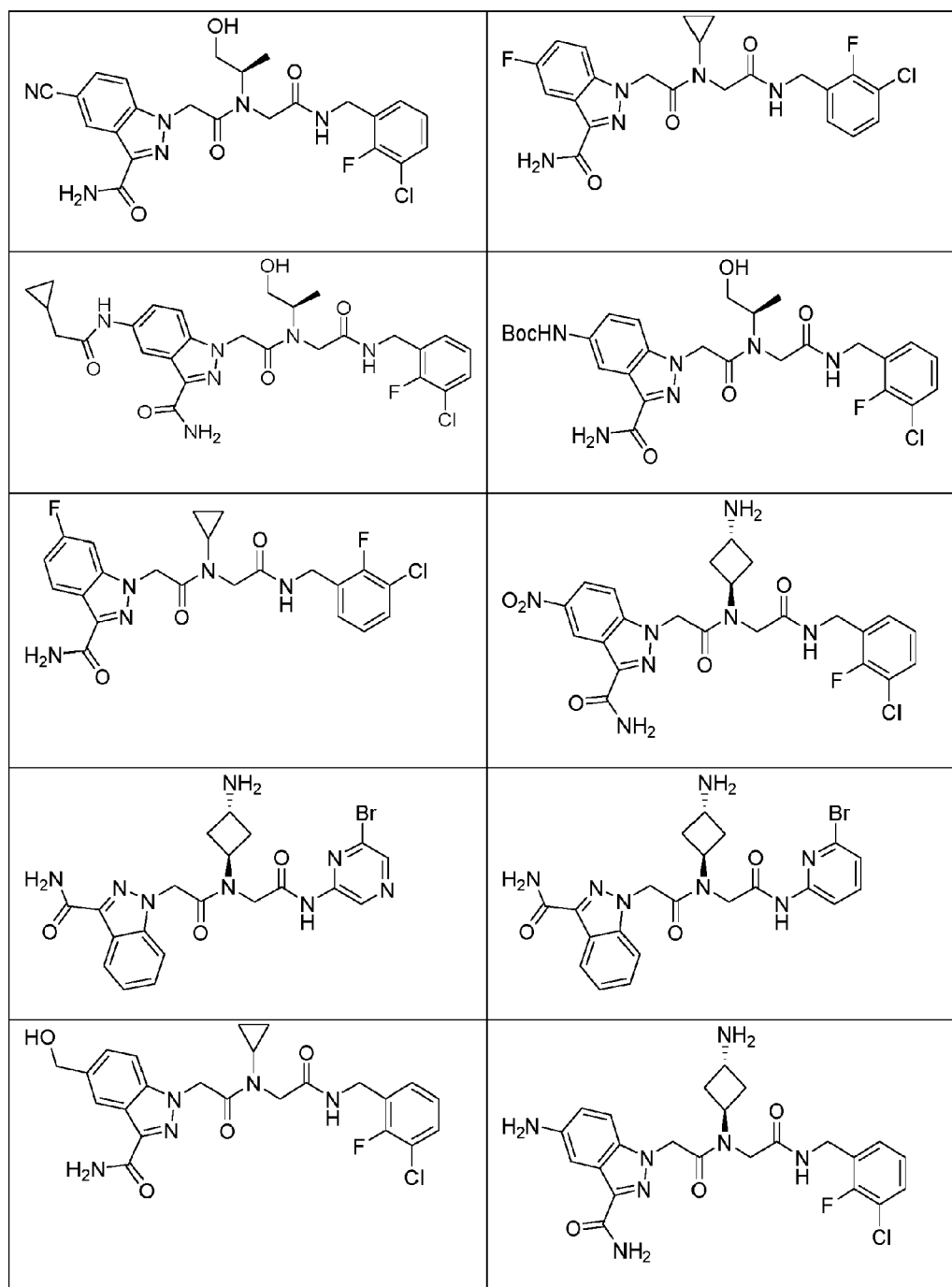


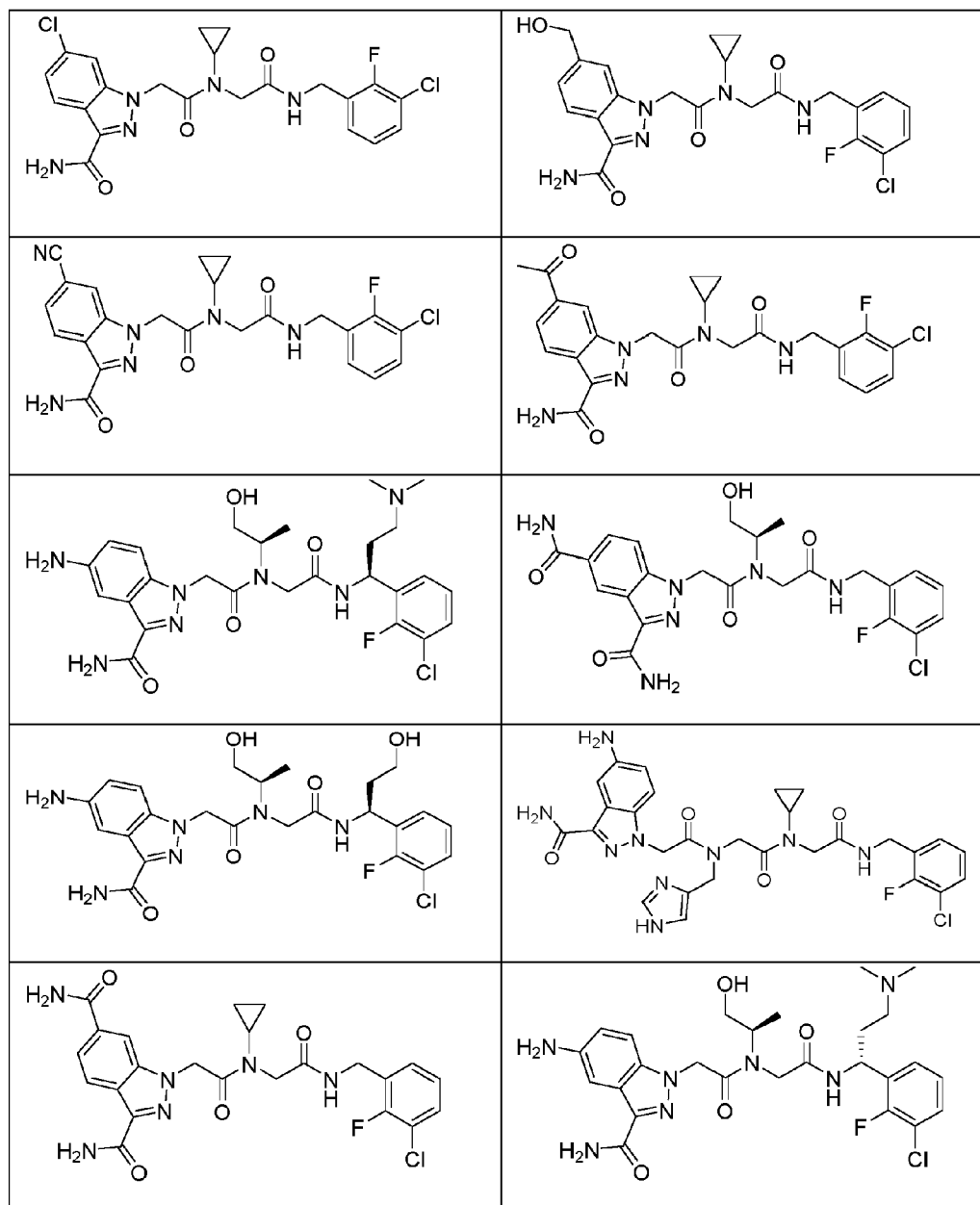


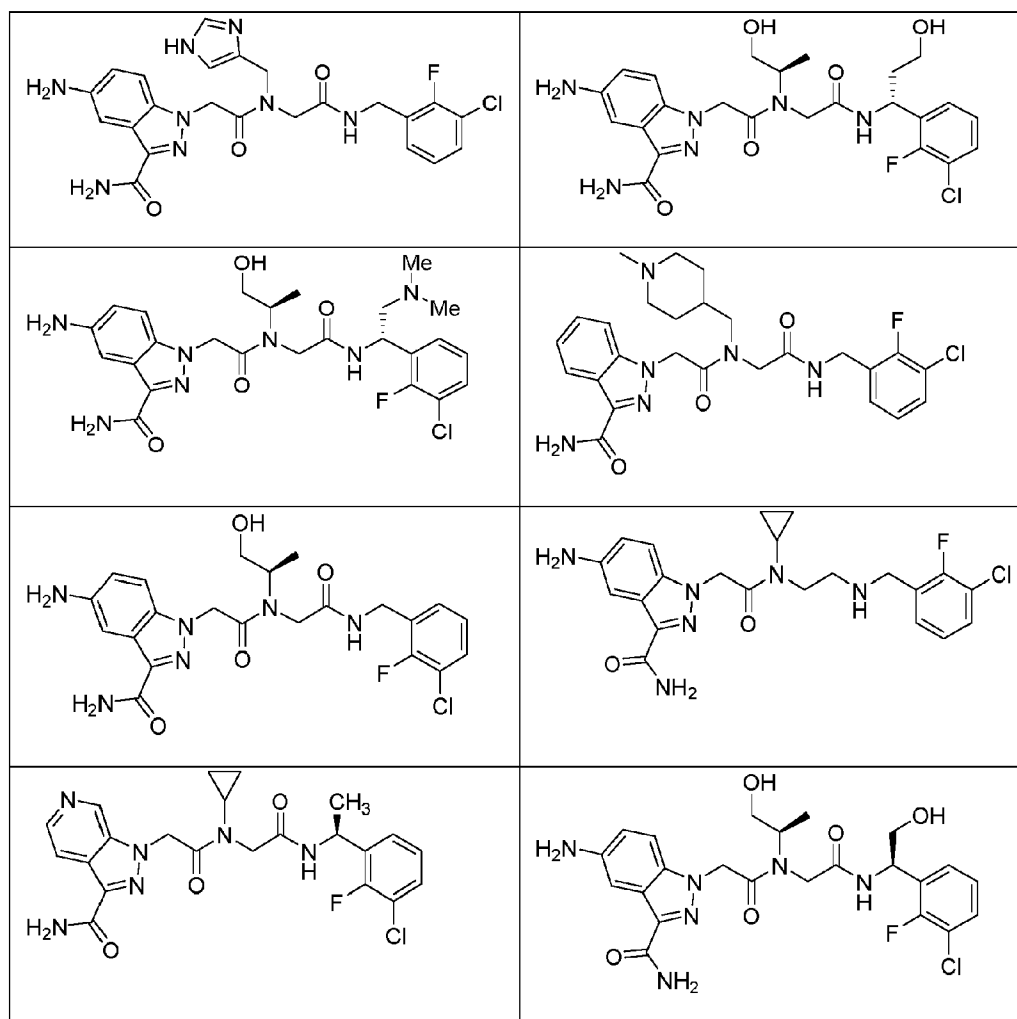












15. Compoziție farmaceutică, cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-14, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia; și un purtător acceptabil farmaceutic.

16. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-14, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei boli sau afecțiuni **caracterizate prin** activitate aberantă a sistemului complementar.

17. Compus, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare conform revendicării 16, în care boala sau afecțiunea este **caracterizată prin** activitate aberantă a sistemului complementar este o tulburare imunologică, o boală a sistemului nervos central, o boală neurodegenerativă sau boală neurologică, o boală renală, sau o boală cardiovasculară.

18. Compus, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare conform revendicării 16, în care boala sau afecțiunea este **caracterizată prin** activitate aberantă a sistemului complementar este selectat din grupul constând din hemoglobinurie nocturnă paroxistică, sindrom uremic hemolitic atipic, respingerea transplantului de organe, miastenie gravis, neuromielită optică, glomerulonefrită membranoproliferativă, boală cu depozit dens, boală de aglutinină rece, și sindrom antifosfolipidic catastrofal.