



MD/EP 3224256 T2 2019.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3224256 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 413/14 (2006.01.01)
A61K 31/415 (2006.01.01)
A61K 31/454 (2006.01.01)
A61K 31/4709 (2006.01.01)
A61K 31/497 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)
C07D 231/14 (2006.01.01)
C07D 401/06 (2006.01.01)
C07D 401/10 (2006.01.01)
C07D 403/10 (2006.01.01)
C07D 409/14 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0127 (22) Data de depozit: 2015.11.26 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15804210.1, 2015.11.26 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3224256, 2019.07.03 (31) Numărul cererii prioritare: 201421083 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.11.27 (33) Țara cererii prioritare: GB	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2019, 2019.12.31 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 27/2019, 2019.07.03 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2017, 2017.12.31
(71) Solicitant: Kalvista Pharmaceuticals Limited, GB (72) Inventatori: DAVIE Rebecca Louise, GB; EDWARDS Hannah Joy, GB; EVANS David Michael, GB; HODGSON Simon Teanby, GB (73) Titular: Kalvista Pharmaceuticals Limited, GB (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compuși N-((het)arilmetil)-heteroaril-carboxamidici in calitate de inhibitori ai kalikreinei plasmatice

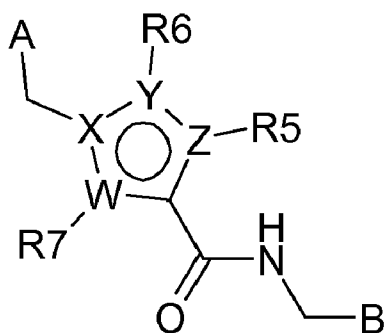
(57) Rezumat:

1

2

Aceasta invenție furnizează compuși cu formula (I):

MD/EP 3224256 T2 2019.12.31



Formula (I)

compozițiile cuprinzând asemenea compuși; utilizarea unor astfel de compuși în terapie (de exemplu în tratamentul sau

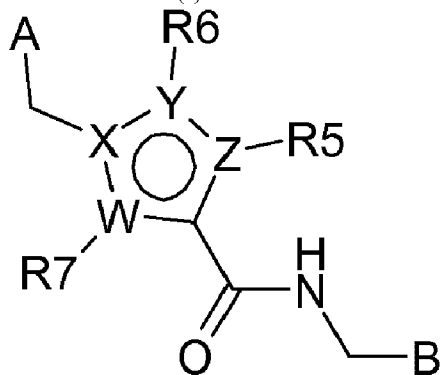
prevenirea unei boli sau afecțiuni în care este implicată activitatea plasmei kallikrein); și metode pentru tratatrea pacienților cu astfel de compuși; în care R5, R6, R7, A, B, W, X, Y și Z sunt cum au fost definiți aici.

Revendicări: 9

(54) N-((het)arylmethyl)-heteroaryl-carboxamides compounds as plasma kallikrein inhibitors

(57) Abstract:

The present invention provides compounds of formula (I):



(I)

(I) compositions comprising such compounds; the use of such compounds in therapy (for example in the treatment or prevention of a disease or condition in which

plasma kallikrein activity is implicated); and methods of treating patients with such compounds; wherein R5, R6, R7, A, B, W, X, Y and Z are as defined herein.

Claims: 9

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Această invenție se referă la inhibitori ai enzimei care sunt inhibitori ai kalikreinei plasmatică și la compoziții farmaceutice care conțin astfel de inhibitori.

Bazele invenției

Derivații heterociclici conform prezentei invenții sunt inhibitori ai kalikreinei plasmatică și au o serie de aplicații terapeutice, în special în tratamentul permeabilității vasculare retiniene asociate cu retinopatia diabetică și edemul macular diabetic.

Kalikreina plasmatică este o serin protează asemănătoare cu tripsina care poate elibera kininele din kininogeni (vezi K. D. Bhoola și colab., „Kallikrein-Kinin Cascade“, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, pag. 483–493; J. W. Bryant și colab., „Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters“ *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, pag. 234–250, 2009; K. D. Bhoola și colab., *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1; și D. J. Campbell, „Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides“, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665–677). Aceasta este un membru esențial al cascadei de coagulare intrinsecă a sângelui, deși rolul său în această cascadă nu implică eliberarea de bradichinină sau clivaj enzimatic. Prekalikreina plasmatică este codată de o singură genă și sintetizată în ficat. Aceasta este secretată de hepatocite ca prekalikreină plasmatică inactivă care circulă în plasmă ca un complex heterodimer legat de kininogen cu greutate moleculară mare, care este activat pentru a se obține kalikreina plasmatică activă. Chininele sunt mediatori puternici ai inflamației care acționează prin receptorii cuplați cu proteine G și antagoniști ai kininelor (cum ar fi antagoniștii bradichininei) au fost cercetați anterior ca agenți terapeutici potențiali pentru tratamentul mai multor tulburări (F. Marceau și D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845–852).

Se consideră că kalikreina plasmatică joacă un rol într-o serie de afecțiuni inflamatorii. Inhibitorul major al kalikreinei plasmatică este inhibitorul serpin C1 esterazei. Pacienții care prezintă o deficiență genetică în inhibitorul esterazei C1 suferă de angioedem ereditar (HAE), ceea ce duce la umflarea intermitentă a feței, mâinilor, gâtului, tractului gastro-intestinal și organelor genitale. Blisterele formate în timpul episoadelor acute conțin niveluri ridicate de kalikreină plasmatică care scindează bradichinină care eliberează kininogenul cu greutate moleculară ridicată, ceea ce duce la creșterea permeabilității vasculare. S-a demonstrat că tratamentul cu un inhibitor mare al proteinei kallikreină în plasmă tratează în mod eficient HAE prin prevenirea eliberării bradichininei care determină creșterea permeabilității vasculare (A. Lehmann „Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery“, *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, pag. 1187–99).

Sistemul plasmatic kalikreină-chinină este anormal de abundent la pacienții cu edem macular diabetic avansat. S-a publicat recent că kalikreina plasmatică contribuie la disfuncțiile vasculare ale retinei la șobolanii diabetici (A. Clermont și colab. „Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats“ *Diabetes*, 2011, 60, pag. 1590–98). Mai mult, administrarea inhibitorului plasmatic al kallikreinei ASP-440 a ameliorat atât anomaliiile permeabilității vasculare a retinei, cât și ale fluxului sanguin la nivelul șobolanilor diabetici. Prin urmare, un inhibitor al kalikreinei plasmatică ar trebui să aibă utilitate ca tratament pentru reducerea permeabilității vasculare a retinei asociate cu retinopatia diabetică și edemul macular diabetic.

Alte complicații ale diabetului, cum ar fi hemoragia cerebrală, nefropatia, cardiomiopatia și neuropatia, toate acestea având asocieri cu kalikreina plasmatică pot fi de asemenea considerate ca ținte pentru un inhibitor al kalikreinei plasmatică.

Inhibitori sintetici și cu moleculă mică ai kalikreinei plasmatică au fost descriși anterior, de exemplu de către Garrett și colab. („Peptide aldehyde...“ *J. Peptide Res.* 52, pag. 62–71 (1998)), T. Griesbacher și colab. („Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats“ *British Journal of Pharmacology* 137, pag. 692–700 (2002)), Evans („Selective dipeptide inhibitors of kallikrein“) WO03/076458), Szelke și colab. („Kininogenase inhibitors“ WO92/04371), D. M. Evans și colab. (*Immunopharmacology*, 32, p115–116 (1996)), Szelke și colab. („Kininogen inhibitors“ WO95/07921), Antonsson și colab. („New peptides derivatives“, WO94/29335), J. Corte și colab. („Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors“ WO2005/123680), J. Sturzbecher și colab. (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, pag. 1929–34 (1994)), Kettner și colab. (US 5.187.157), N. Teno și colab. (*Chem. Pharm. Bull.* 41, pag. 1079–1090 (1993)), W. B. Young și colab. („Small molecule inhibitors of plasma kallikrein“ *Bioorg. Med.*

Chem. Letts. 16, pag. 2034–2036 (2006)), Okada și colab. („Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship“ *Chem. Pharm. Bull.* 48, pag. 1964–72 (2000)), Steinmetzer și colab. („Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use“ WO08/049595), Zhang și colab. („Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors“ *Medicinal Chemistry* 2, pag. 545–553 (2006)), Sinha și colab. („Inhibitors of plasma kallikrein“ WO08/016883), Shigenaga și colab. („Plasma Kallikrein Inhibitors“ WO2011/118672), și Kolte și colab. („Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor“, *British Journal of Pharmacology* (2011), 162 (7), 1639–1649). De asemenea, Steinmetzer și colab. („Serine protease inhibitors“ WO2012/004678) descrie analogi de peptidice ciclizați care sunt inhibitori ai plasminei umane și ai kalikreinei plasmatică.

Până în prezent, niciun inhibitor sintetic de kalikreină plasmatică cu moleculă mică nu a fost aprobat pentru uz medical. Moleculele descrise în stadiul tehnicii suferă de limitări precum selectivitatea slabă față de enzimele înrudite, cum ar fi KLK1, trombină și alte serin proteaze și o disponibilitate orală slabă. Inhibitorii proteine mari ai kalikreinei plasmatică prezintă riscuri de reacții anafilactice, așa cum s-a raportat pentru Ecallantida. Rămâne, așadar, o necesitate pentru compuși care inhibă selectiv kalikreina plasmatică, care să nu inducă anafilaxia și care să fie disponibili pe cale orală. Mai mult, marea majoritate a moleculelor din stadiul tehnicii prezintă o funcționalitate extrem de polară și ionizabilă de guanidină sau amidină. Este bine cunoscut faptul că astfel de funcționalități pot fi oprite de permeabilitatea intestinului și, prin urmare, nu sunt disponibile oral. De exemplu, s-a raportat de către Tamie J. Chilcote și Sukanto Sinha („ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema“, ARVO 2012 6 mai–9 mai 2012, Fort Lauderdale, Florida, Prezentarea 2240) că ASP-440, o benzamidină, suferă de o disponibilitate orală slabă. S-a raportat suplimentar că absorbția poate fi îmbunătățită prin crearea unui precursor de medicament, cum ar fi ASP-634. Cu toate acestea, este binecunoscut faptul că precursorii de medicamente pot suferi de mai multe neajunsuri, de exemplu, stabilitate chimică slabă și toxicitate potențială de la purtătorul inert sau de la metaboliții neașteptați. Într-un alt raport, indol amidele sunt revendicate ca compuși care ar putea depăși problemele asociate cu medicamente care posedă ADME-tox și proprietăți fizico-chimice slabe sau inadecvate, deși nu este prezentată sau revendicată o inhibare a kalikreinei plasmatică (Griffioen și colab., „Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases“, WO2010, 142801).

BioCryst Pharmaceuticals Inc. a raportat descoperirea inhibitorului disponibil oral de kalikreină plasmatică BCX4161 („BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers“, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volumul 133, Numărul 2, Supliment, februarie 2014, pagina AB39 și „Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma“, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volumul 133, Numărul 2, Supliment februarie 2014, pagina AB40). Cu toate acestea, dozele umane sunt relativ mari, în prezent fiind testate în dovezile studiilor conceptuale la doze de 400 mg de trei ori pe zi.

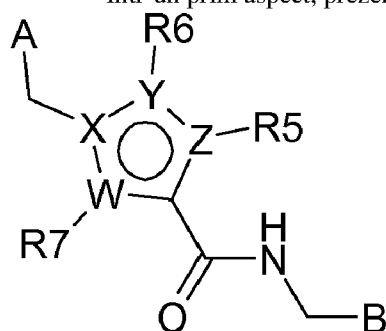
Există doar puține rapoarte despre inhibitorii plasmatici ai kalikreinei care nu prezintă funcționalități ale guanidinei sau amidinei. Un exemplu este Brandl și colab. („N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein“ WO2012/017020), care descrie compuși care prezintă o funcționalitate aminopiridină. Eficacitatea orală la un model de șobolan este demonstrată în doze relativ mari de 30 mg/kg și 100 mg/kg, dar profilul farmacocinetic nu este raportat. Astfel, nu se știe încă dacă astfel de compuși vor oferi o disponibilitate orală sau eficacitate suficiente pentru progresul în clinică. Alte exemple sunt Brandl și colab. („Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors“ WO2013/111107) și Flohr și colab. („5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors“ WO2013/111108). Cu toate acestea, niciunul dintre aceste documente nu raportează date *in vivo* și, prin urmare, nu se știe încă dacă astfel de compuși vor oferi o disponibilitate orală suficientă sau eficacitate pentru progresul în clinică. Un alt exemplu este Allen și colab. („Benzylamine derivatives“ WO2014/108679. Mai mulți inhibitori ai kalikreinei plasmatică sunt dezvoltăți în WO2014/188211. Prin urmare, rămâne necesitatea de a dezvolta noi inhibitori de kalikreină plasmatică, care vor avea utilitate pentru a trata o gamă largă de tulburări, în special pentru a reduce permeabilitatea vasculară a retinei asociate cu retinopatia diabetică și edemul macular diabetic. Compușii preferați vor avea un profil farmacocinetic bun și, în special, vor fi potriviți ca medicamente pentru administrare orală.

Rezumatul invenției

Domeniul de acoperire al invenției este definit de revendicările anexate. Orice exemple sau aplicații care nu intră în domeniul de acoperire al revendicărilor anexate sunt descrise în scopuri de referință.

Prezenta invenție se referă la o serie de derivați heterociclici care sunt inhibitori ai kalikreinei plasmatică. Acești compuși demonstrează o selectivitate bună pentru kalikreina plasmatică și sunt potențial utili în tratamentul acuității vizuale afectate, retinopatiei diabetice, edemului macular, angioedemului ereditar, diabetului, pancreatitei, hemoragiei cerebrale, nefropatiei, cardiomiopatiei, neuropatiei, bolii inflamatorii intestinale, artritei, inflamației, șocului septic, hipotensiunii arteriale, cancerului, sindromului de detresă respiratorie la adulți, coagulării intravasculare diseminate, operației de bypass cardiopulmonar și sângerării cauzate de chirurgia postoperatorie. Invenția se referă suplimentar la compoziții farmaceutice ale inhibitorilor. Este dezvăluită utilizarea compozițiilor ca agenți terapeutici și metode de tratament folosind aceste compoziții.

Intr-un prim aspect, prezenta invenție furnizează compuși având formula I



Formula (I)

în care

- B este fenil substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați dintre alchil^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroaril, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, și CF₃;
- sau B este selectat dintre benzotiofenil, benzofuranil, benzomorfolinil și un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri conținând unul sau doi heteroatomi selectați dintre N, O și S; în care respectivul inel heterociclic cu 5 sau 6 membri poate fi aromatic sau non-aromatic; și în care respectivul benzotiofenil, respectivul benzofuranil, respectivul benzomorfolinil sau respectivul inel heterociclic cu 5 sau 6 membri este substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre alchil^b, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroaril, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ și CF₃;
- W este C și X, Y și Z sunt selectați în mod independent dintre C, N, O și S, astfel încât inelul conținând W, X, Y și Z este un heterociclu aromatic cu cinci membri;
- R₅ și R₆ lipsesc în mod independent sau sunt selectați în mod independent dintre H, alchil, cicloalchil, alcoxi, halo, OH, aril, heteroaril, piperidinil legat de N, piperidinil legat de N, morfolinil legat de N, piperazinil legat de N, -NR₈R₉, CN, COOR₈, CONR₈R₉, -NR₈COR₉ și CF₃; în care este prezent cel puțin unul dintre R₅ și R₆ și nu este H;
- R₇ este H;
- A este selectat dintre aril și heteroaril; în care arilul este substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroaril, -(CH₂)₀₋₃-O-heteroaril, aril^b, -O-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroaril, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, -(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁, OCF₃ și CF₃; și heteroarilul este substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, aril, -(CH₂)₁₋₃-aril, -(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁, heteroaril^b, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁ și CF₃;
- R₈ și R₉ sunt selectați în mod independent dintre H și alchil;
- alchil este un hidrocarbură saturată liniară având până la 10 atomi de carbon (C₁-C₁₀) sau un hidrocarbură saturată ramificată având între 3 și 10 atomi de carbon (C₃-C₁₀); opțional, alchilul poate fi substituit cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre alcoxi (C₁-C₆), OH, CN, CF₃, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, fluoro și NR₁₀R₁₁;
- alchil^b este o hidrocarbură saturată liniară care are până la 6 atomi de carbon sau un hidrocarbură saturată ramificată având între 3 și 6 atomi de carbon (C₃-C₆); alchil^b poate fi opțional substituit cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre alcoxi (C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR₁₀R₁₁ și fluoro;

cicloalchil este un hidrocarbon saturat monociclic având între 3 și 6 atomi de carbon;

alcoxi este o hidrocarbură liniară legată de O având între 1 și 6 atomi de carbon (C_1-C_6) sau o hidrocarbură legată de O având între 3 și 6 atomi de carbon (C_3-C_6); alcoxi poate fi în mod opțional substituit cu 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent dintre OH, CN, CF_3 ,

5 COOR10, CONR10R11, fluoro și NR10R11;

aryl este fenil, bifenil sau naftil; arilul poate fi opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroaril, $-(CH_2)_{0-3}-O-$ heteroaril,

10 $-(CH_2)_{1-3}-aryl^b-(CH_2)_{1-3}-heteroaril$, $-COOR10$, $-CONR10R11$, $-(CH_2)_{0-3}-NR10R11$, OCF_3 și CF_3 ;

aryl^b este fenil, bifenil sau naftil, care poate fi opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil, alcoxi, OH, halo, CN, $-COOR10$, $-CONR10R11$, CF_3 și NR10R11;

heteroaril este un inel aromatic mono- sau bi-ciclic având 5, 6, 9 sau 10 membri, care conține, dacă este posibil, 1, 2, 3 sau 4 membri de inel selectați independent dintre N, NR8, S și O; heteroarilul poate fi opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil, alcoxi, OH, OCF_3 , halo, CN, aril, $-(CH_2)_{1-3}-aryl$, $-(CH_2)_{0-3}-NR10R11$, heteroaril^b, $-COOR10$, $-CONR10R11$ și CF_3 ;

heteroaril^b este un inel aromatic mono- sau bi-ciclic având 5, 6, 9 sau 10 membri, care conține, dacă este posibil, 1, 2 sau 3 membri de inel selectați independent dintre N, NR8, S și O; în care heteroarilul^b poate fi opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți selectați independent dintre alchil, alcoxi, OH, halo, CN, aril, $-(CH_2)_{1-3}-aryl$, $-COOR10$, $-CONR10R11$, CF_3 și NR10R11;

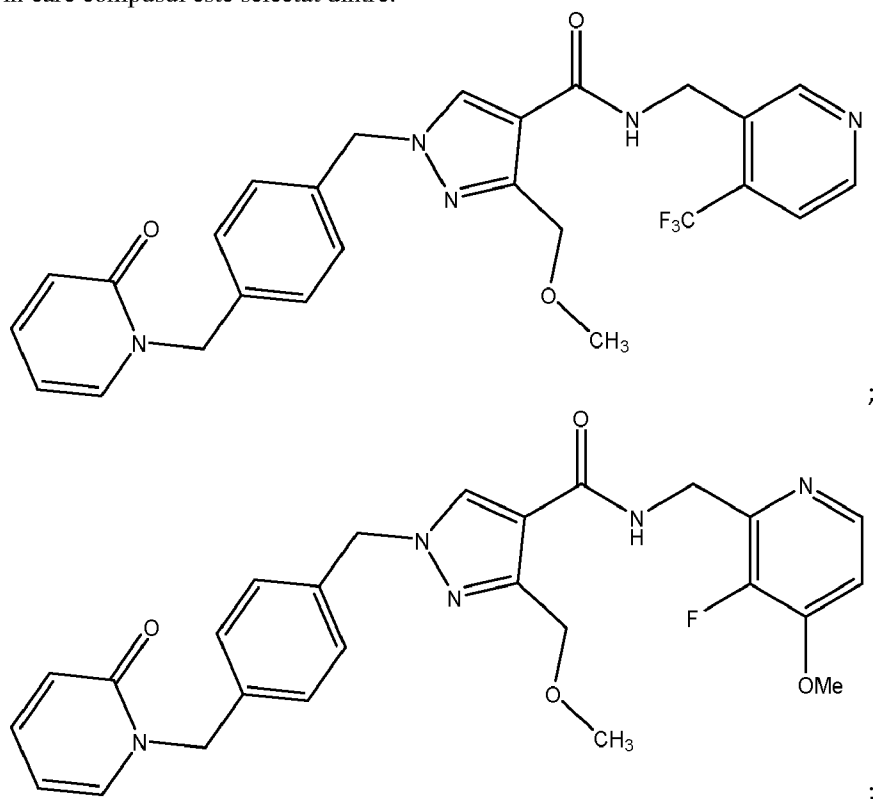
20 R10 și R11 sunt selectați în mod independent dintre H, alchil, arii^b și heteroaril^b sau R10 și R11 împreună cu atomul de azot la care sunt atașați formează un inel heterociclic având 4, 5, 6 sau 7 membri conținând carbon, conținând opțional un heteroatom suplimentar selectat dintre N, S și O, care pot fi saturați sau nesaturați cu 1 sau 2 legături duble și care pot fi opțional mono- sau di-

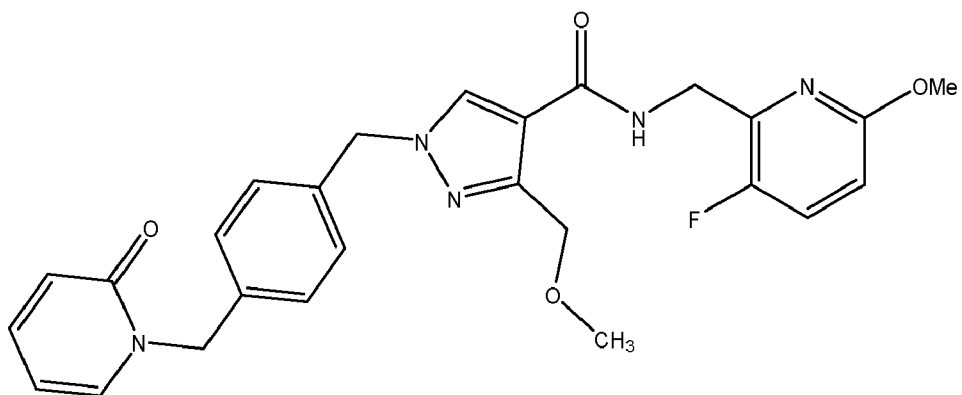
substituiți cu substituenți selectați dintre oxo, alchil, alcoxi, OH, halo și CF_3 ;

și tautomeri, stereoizomeri (incluzând enantiomeri, diastereoizomeri și amestecuri racemice și scalemice ale acestora), săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ai

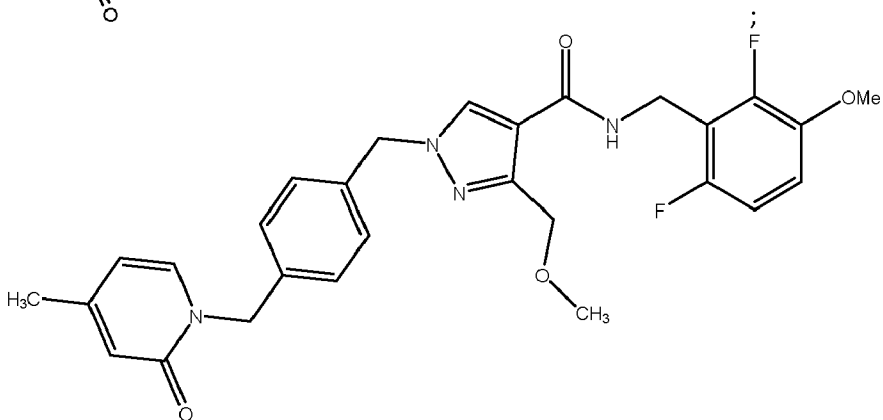
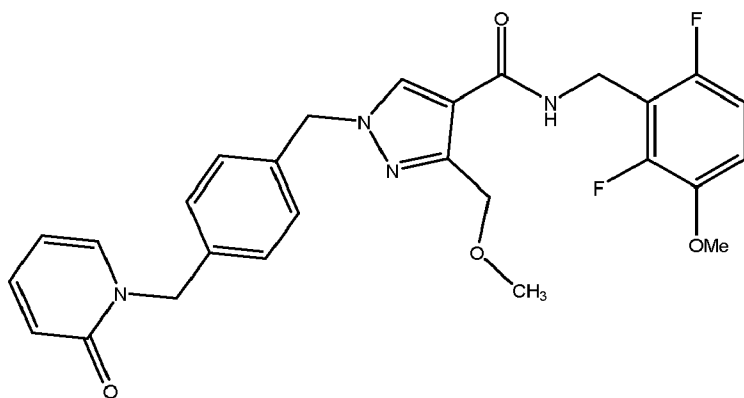
30 acestora;

în care compusul este selectat dintre:

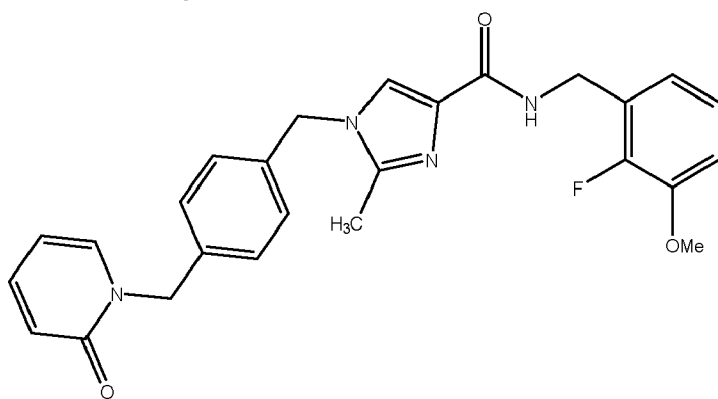




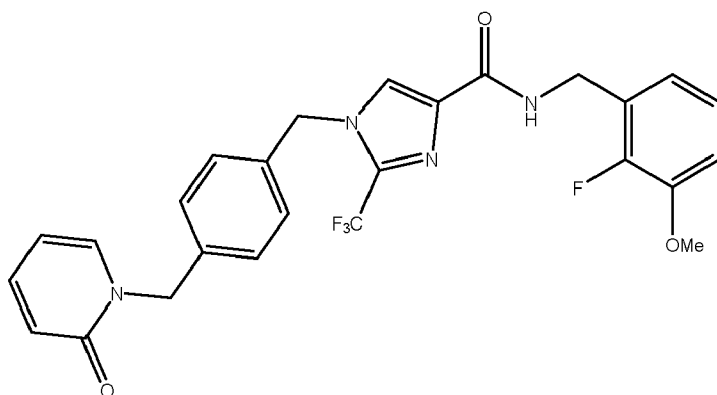
;



;



;



și sărurile acceptabile farmaceutic și solvații acceptabili farmaceutic ai acestora.

Se va înțelege că anumiți compuși conform prezentei invenții pot exista în forme solvate, de exemplu hidratate, precum și în forme nesolvate. Trebuie înțeles că prezenta invenție cuprinde toate aceste forme solvate.

Prezenta invenție cuprinde, de asemenea, dar nu se limitează la compuși enumerați mai jos:

- 3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamidă;
 - N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă;
 - N-[(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă;
 - N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă;
 - N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă;
 - N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-2-metil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamidă;
 - N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluorometil)imidazol-4-carboxamidă;
- și săruri și solvați acceptabili farmaceutic ale acestora.

Aplicații terapeutice

- După cum s-a menționat anterior, compuși conform prezentei invenții sunt inhibitori puternici și selectivi ai kalikreinei plasmatică. Prin urmare, aceștia sunt utili în tratamentul afecțiunilor bolii pentru care supraactivitatea kalikreinei plasmatică este un factor cauzator.

În consecință, este dezvăluit un compus având formula (I) pentru utilizare în medicină.

- Este dezvăluită, de asemenea, utilizarea unui compus având formula (I) la fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea unei boli sau afecțiuni în care este implicată activitatea kalikreinei plasmatică.

Este dezvăluit, de asemenea, un compus având formula (I) pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei boli sau afecțiuni în care este implicată activitatea kalikreinei plasmatică.

- Este dezvăluită, de asemenea, o metodă de tratament a unei boli sau condiții în care este implicată activitatea kalikreinei plasmatică, care cuprinde administrarea către un subiect care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente terapeutice dintr-un compus având formula (I).

- Intr-o dezvăluire, boala sau condiția în care este implicată activitatea kalikreinei plasmatică este selectată dintre acuitatea vizuală afectată, retinopatia diabetică, edemul macular diabetic, angioedemul ereditar, diabetul, pancreatita, hemoragia cerebrală, nefropatia, cardiomiopatia, neuropatia, boala inflamatorie intestinală, artrita, inflamația, șocul septic, hipotensiunea arterială, cancerul, sindromul de detresă respiratorie la adulți, coagularea intravasculară diseminată, operația de bypass cardiopulmonar și sângerarea cauzată de chirurgia postoperatorie.

- Intr-o dezvăluire preferată, boala sau condiția în care este implicată activitatea kalikreinei plasmatică este permeabilitatea vasculară retinală asociată cu retinopatia diabetică și edemul macular diabetic.

Terapia combinată

Compuși conform prezentei invenții pot fi administrați în combinație cu alți agenți terapeutici. Terapiile combinate adecvate includ un compus având formula (I), așa cum se definește în revendicările anexate, combinat cu unul sau mai mulți agenți selectați dintre agenții

care inhibă factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), factorul de creștere endotelial (VEGF), integrina alfa5beta1, steroizi, alți agenți care inhibă kalikreina plasmatică și alți inhibitori ai inflamației. Exemple specifice de agenți terapeutici care pot fi combinați cu compuși conform prezentei invenții îi includ pe cei dezvăluiți în EP2281885A și de către S. Patel în *Retina*, iunie 2009; 29 (supliment 6): S45–8.

Când se folosește terapia combinată, compuși conform prezentei invenții și agenți combinați menționali pot exista în aceleași sau în compoziții farmaceutice diferite și pot fi administrați separat, secvențial sau simultan.

Intr-o altă dezvăluire, compuși conform prezentei invenții pot fi administrați în combinație cu tratamentul cu laser al retinei. Este cunoscută combinația terapiei cu laser și injecția intravitroasă a unui inhibitor al VEGF pentru tratamentul edemului macular diabetic (Elman M, Aiello L, Beck R și colab. „Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema“, *Ophthalmology*, 27 aprilie 2010).

Definiții

Termenul „alchil“ include reziduuri saturate de hidrocarburi, incluzând:

- grupe liniare de până la 10 atomi de carbon (C_1 – C_{10}), sau de până la 6 atomi de carbon (C_1 – C_6), sau de până la 4 atomi de carbon (C_1 – C_4). Exemple de astfel de grupe alchil includ, dar nu sunt limitate la acestea, C_1 –metil, C_2 –etil, C_3 –propil și C_4 –n-butil.
- grupe ramificate cuprinse între 3 și 10 atomi de carbon (C_3 – C_{10}), sau de până la 7 atomi de carbon (C_3 – C_7), sau de până la 4 atomi de carbon (C_3 – C_4). Exemple de astfel de grupe alchil includ, dar nu se limitează la acestea, C_3 –izopropil, C_4 –sec-butil, C_4 –izo-butil, C_4 –tert-butil și C_5 –neo-pentil.

fiecare substituit în mod opțional așa cum s-a menționat mai sus.

Cicloalchil este o hidrocarbură saturată monociclică având între 3 și 7 atomi de carbon, sau între 3 și 6 atomi de carbon, sau între 3 și 5 atomi de carbon. Opțional, cicloalchilul poate fi substituit cu un substituent ales dintre alchil, alcoxi și NR₁₂R₁₃; în care R₁₂ și R₁₃ sunt selectați în mod independent dintre H și alchil sau R₁₂ și R₁₃ împreună cu atomul de azot la care sunt atașați formează un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri care poate fi saturat sau nesaturat cu 1 sau 2 legături duble și care pot fi opțional mono- sau di-substituite cu substituenți selectați dintre oxo, alchil, alcoxi, OH, F și CF₃. Grupele cicloalchil pot conține de la 3 până la 7 atomi de carbon, sau de la 3 până la 6 atomi de carbon, sau de la 3 până la 5 atomi de carbon sau de la 3 până la 4 atomi de carbon. Exemple de grupe cicloalchil monociclice adecvate includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil.

Termenul „alcoxi“ include resturi de hidrocarburi legate de O, incluzând:

- grupe liniare cu 1 până la 6 atomi de carbon (C_1 – C_6), sau între 1 și 4 atomi de carbon (C_1 – C_4). Exemplele de astfel de grupe alcoxi includ, dar nu se limitează la acestea, C_1 –metoxi, C_2 –etoxi, C_3 –n-propoxi și C_4 –n-butoxi.
- grupe ramificate cuprinse între 3 și 6 atomi de carbon (C_3 – C_6) sau între 3 și 4 atomi de carbon (C_3 – C_4). Exemple de astfel de grupe alcoxi includ, dar nu se limitează la acestea, C_3 –izo-propoxi și C_4 –sec-butoxi și tert-butoxi.

fiecare substituit în mod opțional așa cum s-a menționat mai sus.

Dacă nu se specifică altfel, halo este selectat dintre Cl, F, Br și I.

Aril este definit ca mai sus. În mod tipic, arilul va fi opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți. Substituenții opționali sunt selectați dintre cei menționați mai sus. Exemple de grupe aril adecvate includ fenilul și naftilul (fiecare în mod opțional substituit așa cum s-a menționat mai sus). De preferință, arilul este selectat dintre fenil, fenil substituit (în care respectivii substituenți sunt selectați dintre cei menționați mai sus) și naftil.

Heteroaril este definit ca mai sus. De obicei, heteroarilul va fi în mod opțional substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți. Substituenții opționali sunt selectați dintre cei menționați mai sus. Exemple de grupe heteroaril adecvate includ tienil, furanil, pirolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, triazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, piridinil, piridazinil, pirolinil, piridinil, pirolinil, pirolinil, în mod opțional substituiți așa cum s-a menționat mai sus).

Termenul „legat prin N“, cum ar fi în „pirolidinil legat prin N“, înseamnă că gruparea heterocicloalchil este unită la restul moleculei prin intermediul unui atom de azot din inel.

Termenul „legat prin O“, cum ar fi în „resturi de hidrocarburi legate prin O“, înseamnă că restul de hidrocarburi este unit cu restul moleculei prin intermediul unui atom de oxigen.

În grupuri precum $-(CH_2)_{1-3}$ -aril, „-“ denumește punctul de atașare a grupeii substituențe la restul moleculei.

„Sare acceptabilă farmaceutică“ înseamnă o sare tolerabilă fiziologic sau toxicologic și include, după caz, săruri de adiție bazică acceptabile farmaceutic și săruri de adiție acidă

acceptabile farmaceutic. De exemplu (i) cand un compus al invenției conține una sau mai multe grupe acide, de exemplu grupe carboxi, sărurile de adiție bazică acceptabile farmaceutic care pot fi formate includ săruri de sodiu, potasiu, calciu, magneziu și amoniu sau săruri cu amine organice, cum ar fi dietilamina, *N*-metil-glucamina, dietanolamina sau aminoacizii (de exemplu lizina) și altele asemenea; (ii) in cazul in care un compus al invenției conține o grupă bazică, cum ar fi o grupă amino, sărurile de adiție de acid acceptabile farmaceutic care pot fi formate includ clorhidrat, bromhidrat, sulfați, fosfați, acetati, citrați, lactați, tartrați, mesilați, succinați, oxalați, fosfați, esilați, toсилаți, benzenesulfonați, naftalensulfonați, maleați, adipați, fumarati, hippurati, camforați, xinafoați, p-acetamidobenzoați, dihidroxibenzoați, hidroxinaftoați, succinați, ascorbați, oleați și altele asemenea.

Hemisărurile de acizi și baze pot fi, de asemenea, formate, de exemplu, săruri de hemisulfat și hemicalciu.

Pentru o revizuire a sărurilor potrivite, *vezi* „Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use“ de Stahl și Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germania, 2002).

„Precursor de medicament“ se referă la un compus convertibil *in vivo* prin mijloace metabolice (de exemplu, prin hidroliză, reducere sau oxidare). Sunt descrise grupe adecvate pentru formarea precursorilor de medicamente in „The Practice of Medicinal Chemistry“, ediția a II-a, pag. 561–585 (2003) și în F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, 379.

Compușii conform invenției pot exista atât sub formă nesolvată cât și sub formă de solvat. Termenul „solvat“ este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular care cuprinde compusul conform invenției și o cantitate stoechiometrică a uneia sau mai multor molecule de solvent acceptabile farmaceutic, de exemplu, etanol. Termenul „hidrat“ este folosit atunci cand solventul este apă.

In cazul in care compușii conform invenției există într-una sau mai multe forme geometrice, optice, enantiomerice, diastereomerice și tautomerice, inclusiv, dar fără a se limita la acestea, formele *cis*- și *trans*-, formele *E*- și *Z*-, formele *R*-, *S*- și *mezo*-, formele ceto- și enol-. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, o referire la un anumit compus include toate aceste forme izomerice, inclusiv racemice și alte amestecuri ale acestora. Dacă este cazul, izomerii pot fi separați din amestecurile lor prin aplicarea sau adaptarea metodelor cunoscute (de exemplu, tehnici cromatografice și tehnici de recristalizare). Dacă este cazul, astfel de izomeri pot fi preparați prin aplicarea sau adaptarea metodelor cunoscute (de exemplu, sinteza asimetrică).

Cu excepția cazului în care se prevede altfel, compușii conform invenției includ compuși care diferă numai prin prezența unuia sau mai multor atomi îmbogățiți izotopic. De exemplu, compușii în care hidrogenul este înlocuit cu deuteriu sau tritiu sau în care carbonul este înlocuit cu ^{13}C sau ^{14}C , se află în domeniul de acoperire al prezentei invenții. Acești compuși sunt utili, de exemplu, ca instrumente sau sonde analitice in analize biologice.

În contextul prezentei dezvoltări, referințele de aici la „tratament“ includ referințe la tratament curativ, paliativ și profilactic.

Metode generale

Compușii având formula (I), așa cum sunt definiți în revendicările anexate, trebuie evaluați pentru proprietățile lor biofarmaceutice, cum ar fi solubilitatea și stabilitatea soluției (în domeniul de pH), permeabilitatea, etc., pentru a selecta cele mai potrivite formă de dozare și cale de administrare pentru tratamentul indicației propuse. Acestea pot fi administrate singure sau în combinație cu unul sau mai mulți alți compuși conform invenției sau în combinație cu unul sau mai multe alte medicamente (sau ca orice combinație a acestora). În general, acestea vor fi administrate sub formă de formule în asociere cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Termenul „excipient“ este utilizat aici pentru a descrie orice ingredient, în afară de compusul (compușii) conform invenției, care poate furniza fie o caracteristică funcțională (adică controlul vitezei de eliberare a medicamentelor), cat și/sau nefuncțională (adică, ajutor de procesare sau diluant) a formulelor. Alegerea excipientului depinde în mare măsură de factori precum modul particular de administrare, efectul excipientului asupra solubilității și stabilității și naturii forme de dozare.

Compușii conform invenției destinați utilizării farmaceutice pot fi administrați ca un solid sau lichid, cum ar fi o tabletă, capsulă sau soluție. Compozițiile farmaceutice adecvate pentru livrarea compușilor prezentei invenții și metodele pentru prepararea lor vor fi evidente cu ușurință pentru specialiștii în domeniu. Astfel de compoziții și metode pentru prepararea lor pot fi găsite, de exemplu, în „Remington's Pharmaceutical Sciences“, ediția a XIX-a (Mack Publishing Company, 1995).

In consecință, așa cum este definit în revendicările anexate, prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus având formula (I) și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

Pentru tratamentul afecțiunilor precum permeabilitatea vasculară retinală asociată cu retinopatia diabetică și edemul macular diabetic, compușii conform invenției pot fi administrați într-o formă potrivită pentru injecție în regiunea oculară a unui pacient, în special, într-o formă adecvată pentru injecția intra-vitroasă. Se are în vedere că formulele adecvate pentru o astfel de

5 utilizare vor lua forma unor soluții sterile ale unui compus al invenției într-un vehicul apos adecvat. Compozițiile pot fi administrate pacientului sub supravegherea medicului curant.

Compușii conform invenției pot fi de asemenea administrați direct în fluxul sanguin, în țesutul subcutanat, în mușchi sau într-un organ intern. Mijloacele adecvate pentru administrare parenterală includ intravenos, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracranian, intramuscular, intrasinoval și subcutanat. Dispozitivele adecvate pentru

10 administrare parenterală includ injectoare cu ac (inclusiv micro-ac), injectoare fără ac și tehnici de perfuzie.

Formulele parenterale sunt de obicei soluții apoase sau uleioase. În cazul în care soluția este apoasă, excipienți, cum ar fi zaharuri (incluzând, dar fără a se limita la acestea, glucoză, manitol, sorbitol, etc.), săruri, carbohidrați și agenți de tamponare (de preferință la un pH de la 3 la 9), dar, pentru unele aplicații, ele pot fi puse în formulă mai adecvată ca o soluție sterilă non-apoasă sau ca o formă uscată pentru a fi utilizate împreună cu un vehicul adecvat, cum ar fi apa sterilă, fără pirogen.

Formulele parenterale pot include implanturi derivate din polimeri degradabili, cum ar fi poliesteri (adică, acid polilactic, polilactidă, poliactidă-co-glicolidă, policaprolactonă, polihidroxibutirat), poliortoesteri și polianhidride. Aceste formule pot fi administrate prin incizie chirurgicală în țesutul subcutanat, țesutul muscular sau direct în organe specifice.

Prepararea formulelor parenterale în condiții sterile, de exemplu, prin liofilizare, poate fi realizată cu ușurință folosind tehnici farmaceutice standard bine cunoscute de către specialiștii în

25 domeniu.

Solubilitatea compușilor având formula (I), așa cum este definită în revendicările anexate, utilizată la prepararea soluțiilor parenterale poate fi crescută prin utilizarea tehnicilor de formulare adecvate, cum ar fi incorporarea de co-solvenți și/sau agenți de îmbunătățire a solubilității cum ar fi surfactanții, structurile micelare și ciclodextrinele.

30 Într-o dezvăluire, compușii conform invenției pot fi administrați oral. Administrarea orală poate implica înghițirea, astfel încât compusul să intre în tractul gastrointestinal și/sau administrarea bucală, linguală sau sublinguală prin care compusul intră în fluxul sanguin direct din gură.

Formulele adecvate pentru administrare orală includ dopuri solide, microparticulate solide, semisolide și lichide (incluzând mai multe faze sau sisteme dispersate), cum ar fi tablete; capsule moi sau dure care conțin mai multe sau nano-particule, lichide, emulsii sau pulberi; pastile (inclusiv lichide); gume de mestecat; geluri; forme de dozare cu dispersie rapidă; filme; ovule; spraiuri; și plasturi bucali/mucoadezivi.

Formulele adecvate pentru administrare orală pot fi de asemenea concepute pentru a furniza compușii invenției într-o manieră cu eliberare imediată sau într-un mod de susținere a ratei, în care profilul de eliberare poate fi întârziat, pulsant, controlat, susținut sau întârziat și susținut sau modificat în o astfel de manieră care să optimizeze eficacitatea terapeutică a respectivelor compuși. Mijloacele de eliberare a compușilor într-o manieră de susținere a ratei sunt cunoscute în domeniu și includ polimeri cu eliberare lentă care pot fi puși în formulă cu acești compuși pentru a controla eliberarea lor.

Exemple de polimeri care susțin rata includ polimeri degradabili și nedegradabili care pot fi folosiți pentru eliberarea respectivelor compuși prin difuzie sau o combinație de difuzie și eroziune de polimeri. Exemple de polimeri care susțin rata includ hidroxipropil metilceluloză, hidroxipropil celuloză, metil celuloză, etil celuloză, carboximetil celuloză sodică, polivinil alcool, polivinil pirolidonă, gumă de xantum, polimetacrilati, polietilen oxid și polietilen glicol.

Formulele lichide (incluzând mai multe faze și sisteme dispersate) includ emulsii, soluții, siropuri și elixiruri. Astfel de formule pot fi prezentate sub formă de materiale de umplutură în capsule moi sau dure (făcute, de exemplu, din gelatină sau hidroxipropilmetilceluloză) și cuprind de obicei un purtător, de exemplu, apă, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilceluloză sau un ulei adecvat și unul sau mai mulți agenți de emulsionare și/sau agenți de punere în suspensie. Formulele lichide pot fi de asemenea preparate prin reconstituirea unui solid, de exemplu, dintr-un plic.

Compușii conform invenției pot fi, de asemenea, utilizați în forme de dozare cu dizolvare rapidă și cu dezintegrare rapidă, precum cele descrise în Liang și Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 2001, 11 (6), 981–986.

60

Punerea în formulă a tabletelor este discutată în „Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets“, vol. 1, de H. Lieberman și L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Pentru administrare la pacienți umani, doza zilnică totală de compuși conform invenției este, în mod tipic, în intervalul dintre 0,01 mg și 1000 mg, sau între 0,1 mg și 250 mg sau între 1

mg și 50 mg în funcție, desigur, de modul de administrare.

Doza totală poate fi administrată în doze unice sau divizate și poate, la discreția medicului, să se încadreze în afara domeniului tipic prezentat aici. Aceste doze se bazează pe un subiect uman mediu având o greutate de aproximativ 60 kg până la 70 kg. Medicul va putea cu ușurință să determine dozele pentru subiecții a căror greutate nu se încadrează în acest interval, cum ar fi sugarii și vârstnicii.

Metode de sinteză

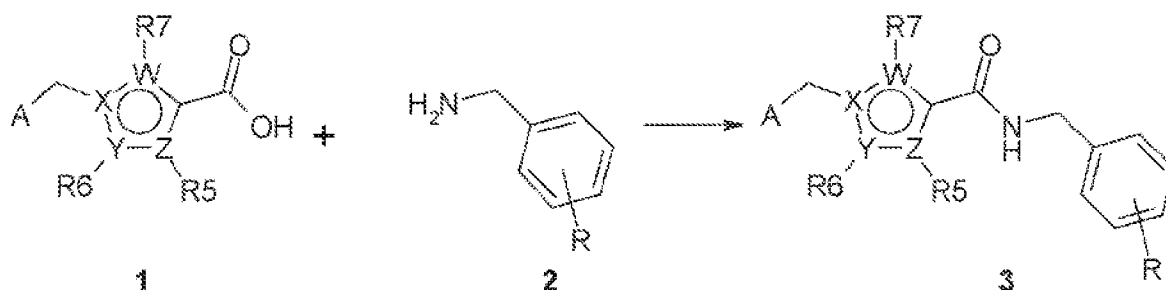
Compușii conform prezentei invenții pot fi preparați conform procedurilor din schemele și exemplele următoare, folosind materiale adecvate și sunt exemplificate în continuare prin exemplele specifice furnizate în cele ce urmează. Mai mult decât atât, prin utilizarea procedurilor descrise aici, o persoană având o specialitate obișnuită în domeniu poate prepara cu ușurință compuși suplimentari care se încadrează în domeniul de aplicare al prezentei invenții, revendicat aici. Compușii ilustrați în exemple nu sunt însă interpretați ca formând singurul gen care este considerat ca invenție. Exemplele ilustrează în continuare detalii pentru prepararea compușilor conform prezentei invenții. Specialiștii în domeniu vor înțelege cu ușurință că variațiile cunoscute ale condițiilor și proceselor procedurilor preparative următoare pot fi utilizate pentru prepararea acestor compuși.

Compușii conform invenției pot fi izolați sub formă de săruri acceptabile farmaceutic, cum ar fi cele descrise anterior aici mai sus.

Poate fi necesară protejarea grupelor funcționale reactive (de exemplu hidroxi, amino, tio sau carboxi) în intermediarii folosiți la prepararea compușilor conform invenției pentru a evita participarea lor nedorită la o reacție care conduce la formarea compușilor. Grupe de protecție convenționale, de exemplu, pot fi folosite cele descrise de T. W. Greene și P. G. M. Wuts în „Protective groups in organic chemistry“ John Wiley and Sons, ediția a IV-a, 2006. De exemplu, o grupă amino protectoare comună adecvată pentru utilizarea de aici este tert-butoxi carbonil (Boc), care este îndepărtat ușor prin tratarea cu un acid cum ar fi acidul trifluoroacetic sau acidul clorhidric într-un solvent organic cum ar fi diclorometanul. Alternativ, grupa amino protectoare poate fi o grupă benziloxycarbonil (Z) care poate fi îndepărtată prin hidrogenare cu un catalizator de paladiu sub o atmosferă de hidrogen sau o grupă 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc) care poate fi îndepărtată cu soluții de amine organice secundare, cum ar fi dietilamina sau piperidina într-un solvent organic. Grupele carboxilice sunt protejate în mod tipic ca esteri precum metil, etil, benzil sau tert-butil esterii, care pot fi îndepărtați prin hidroliză în prezența bazelor precum hidroxid de litiu sau de sodiu. Grupele de protecție a benzilului pot fi îndepărtate și prin hidrogenare cu un catalizator de paladiu în atmosfera de hidrogen, în timp ce grupele tert-butil pot fi îndepărtate și cu acid trifluoroacetic. Alternativ, o grupă protectoare a esterului tricloretilic este îndepărtată cu zinc în acid acetic. O grupă tipică de protecție a hidroxi adecvată pentru utilizare aici este un metil eter, condițiile de deprotejare cuprind refluxarea în 48% HBr apos timp de 1–24 ore sau agitarea cu tribromură de bor în diclorometan timp de 1–24 ore. Alternativ, în cazul în care o grupă hidroxi este protejată ca benzil eter, condițiile de deprotejare cuprind hidrogenarea cu un catalizator de paladiu în atmosferă de hidrogen.

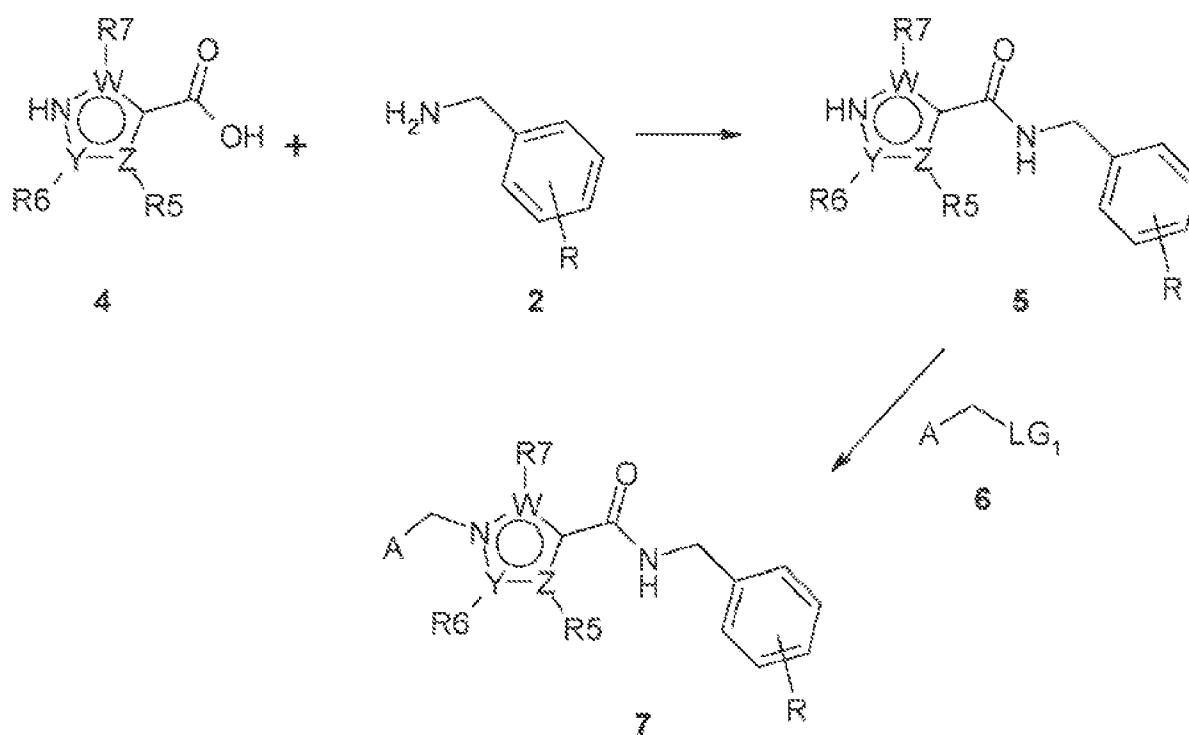
Exemple de metode sintetice care pot fi utilizate pentru prepararea 4-carboximidazolilor sunt descrise în EP 1426364 A1 („Imidazole derivatives as factor Xa inhibitors“, pag. 27–28).

Compușii conform formulei generale I pot fi preparați folosind metode de sinteză convenționale, de exemplu, dar fără a se limita la acestea, calea prezentată în Schema 1. Amina **2** este cuplat cu un acid **1** pentru a se obține compusul **3**. Această cuplare se realizează de obicei folosind condiții de cuplare standard, cum ar fi hidroxibenzotriazol și o carbodiimidă, cum ar fi carbodiimida solubilă în apă, în prezența unei baze organice. Alte metode de cuplare standard includ reacția acizilor cu aminele în prezența hexafluorofosfatului de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminium, hexafluorofosfatului (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronium, hexafluorofosfatului de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirolidino-fosfonium sau hexafluorofosfatului de bromo-trispirolidino-fosfonium în prezența bazelor organice precum trietilamina, diizopropiletilamina sau N-metilmorfolina. Alternativ, formarea amidei poate avea loc printr-o clorură acidă în prezența unei baze organice. Astfel de cloruri acide pot fi formate prin metode bine cunoscute în literatură, de exemplu, reacția acidului cu clorură de oxalil sau clorură de tionil.



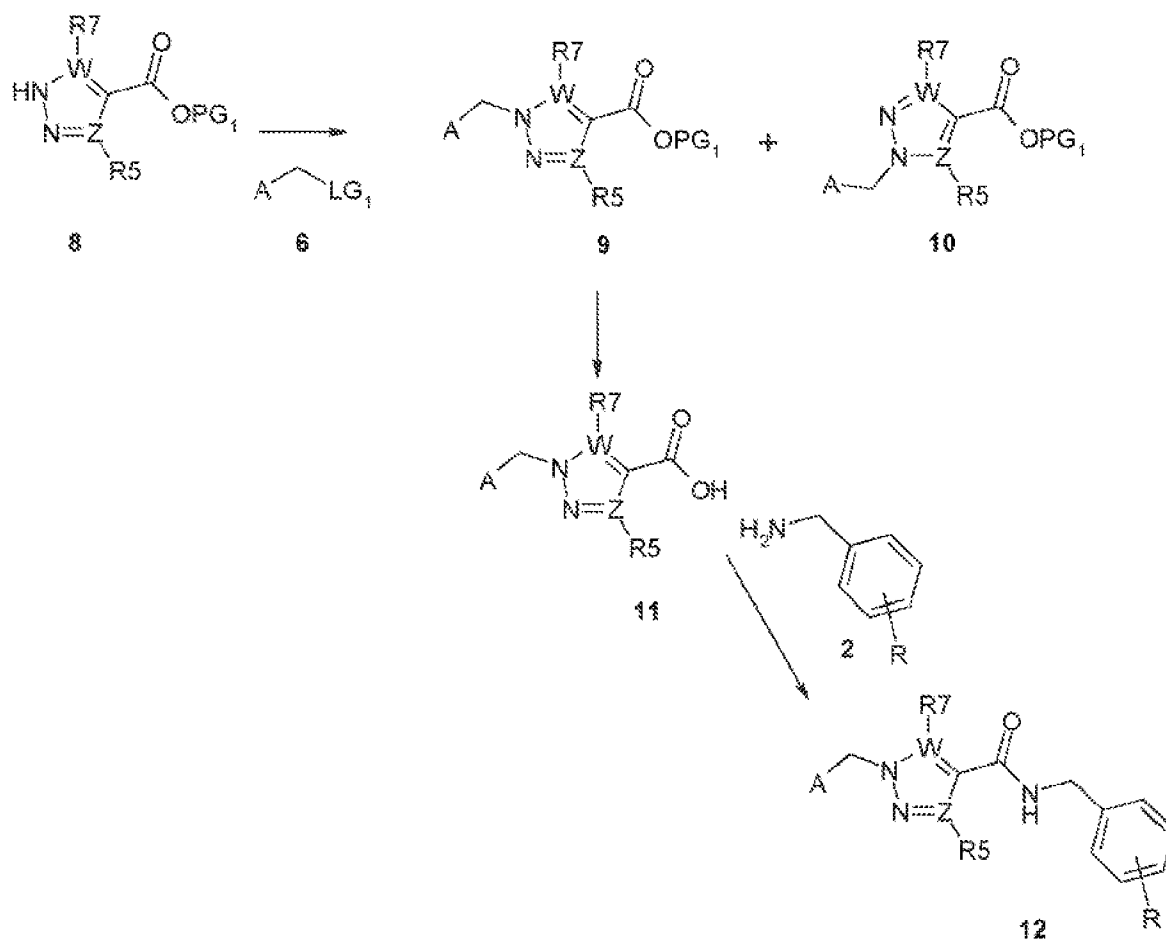
Schema 1

Compușii alternativi în conformitate cu formula generală I pot fi preparați utilizând ruta prezentată în Schema 2a. Acidul **4** poate fi cuplat cu o amină **2** folosind metode de cuplare adecvate așa cum s-a descris anterior pentru a se obține compusul **5**. Într-o a doua etapă tipică, azotul inelului heterociclic este alchilat cu compus **6** pentru a se obține compusul **7**. Alchilarea poate fi realizată în prezența unei baze precum carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, carbonatul de sodiu sau hidrura de sodiu, caz în care grupa mobilă este o halogenă sau un sulfonat. Alternativ, alchilarea poate fi efectuată folosind un alcool în condiții Mitsunobu în prezența trifenilfosfinei.



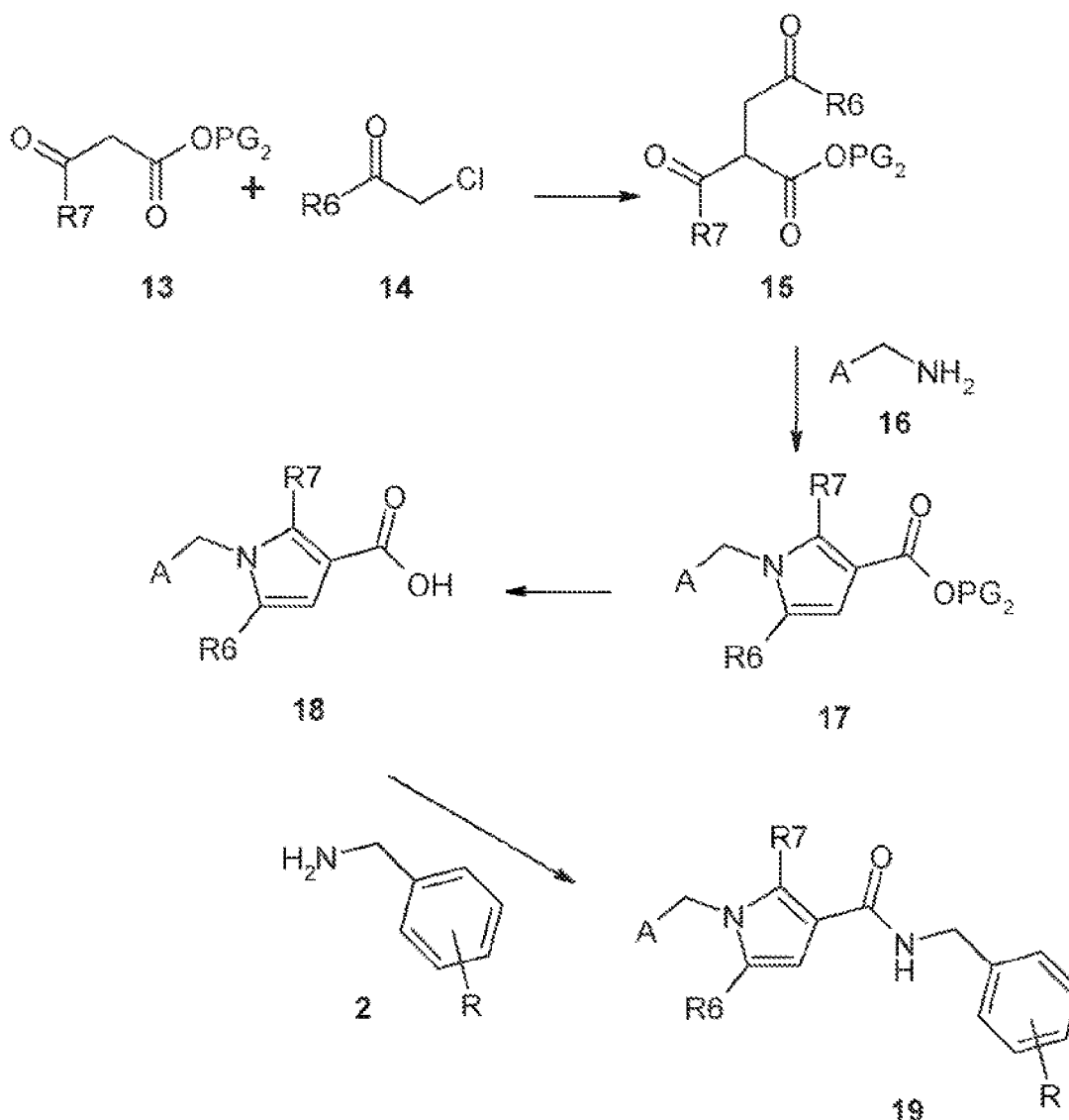
Schema 2a

Într-o variantă a Schemei 2a compușii conform formulei generale I pot fi preparați folosind calea prezentată în Schema 2b. Schema 2b diferă de Schema 2a prin faptul că fragmentul Y este egal cu N, prin urmare se poate folosi o strategie cu grupă protectoare și etapele de sinteză sunt realizate într-o ordine diferită. Acidul carboxilic pirazol, protejat ca un ester (PG) descris anterior, compusul **8**, este alchilat cu compusul **6**. Alchilarea poate fi realizată în prezența unei baze precum carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, carbonatul de sodiu sau hidrura de sodiu, caz în care grupa mobilă este o halogenă sau un sulfonat. Alternativ, alchilarea poate fi efectuată folosind un alcool în condiții Mitsunobu în prezența trifenilfosfinei. În acest caz, există doi atomi de azot posibili pentru ca alchilarea să aibă loc, prin urmare, există posibilitatea să se formeze doi regioizomeri **9** și **10**. Compușii **9** și **10** pot fi separați în acest stadiu sau într-o etapă ulterioară în sinteză folosind metode de separare bine cunoscute specialiștilor în domeniu, de exemplu prin cromatografie sau prin cristalizare fracțională. Grupa de protecție a compusului **9** se elimină prin hidroliză pentru a se obține acidul corespunzător **11** folosind metode standard descrise anterior. Compusul **11** poate fi cuplat cu o amină **2** folosind metode de cuplare adecvate așa cum s-a descris anterior pentru a se obține compusul **12**.



Schema 2b

- Compușii alternativi în conformitate cu formula generală I pot fi preparați utilizând calea prezentată în Schema 3. Pirolul 17 poate fi format în două etape, prima dintre acestea implicând
- 5 reacția sării de sodiu a unui cetoacetat de alchil 13, protejat în mod tipic cu o grupă protectoare (PG) așa cum s-a descris anterior, cu o clorocetonă 14 în prezența unei baze precum carbonatul de potasiu pentru a se obține compusul 15, care într-o a doua etapă reacționează în mod tipic cu
- 10 amina 16 în prezența unui acid, cum ar fi, dar fără a se limita la acesta, derivații acidului sulfonic, de exemplu acidul p-toluensulfonic pentru a produce compusul 17 care într-o a treia etapă tipică este hidrolizat ulterior la acidul corespunzător 18 folosind metode standard descrise anterior. Într-o a patra etapă, acidul 18 poate fi cuplat cu o amină 2 folosind metode de cuplare adecvate așa cum s-a descris anterior pentru a se obține compusul 19.



Schema 3

Amina, compusul 2, poate fi preparată folosind metode de sinteză convenționale, de exemplu, dar fără a se limita la acestea, căile prezentate în Schema 4. Nitrilul compusului 20 este redus de către agenți de reducere standard, incluzând, dar fără a se limita la aceștia, hidru

5 redus de către agenți de reducere standard, incluzând, dar fără a se limita la aceștia, hidru

de aluminiu litiu, borohidru

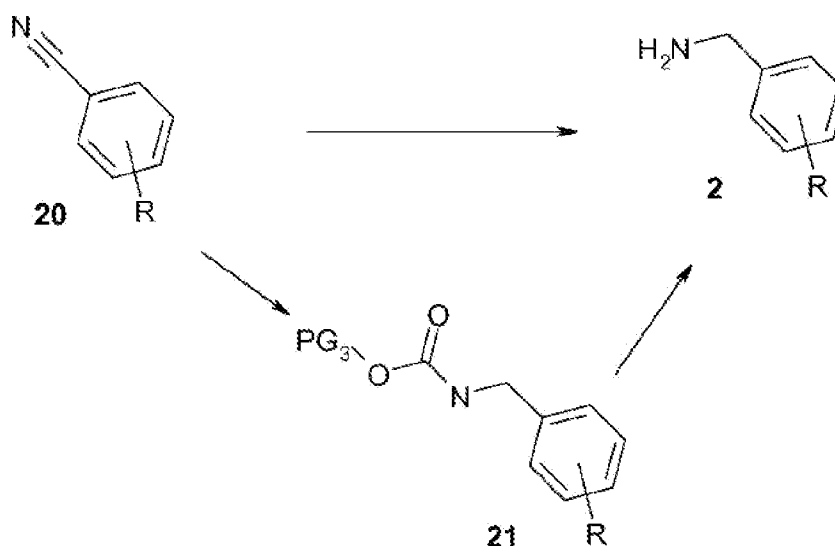
de sodiu, borohidru

de sodiu și clorur

de cobalt, boran și hidrogenare catalitică peste un catalizator cum ar fi: paladiu, platină sau nichel Raney. În unele cazuri, de exemplu, atunci când agentul reducător este borohidru

de sodiu sau se folosește hidrogenarea catalitică, este posibil să se efectueze *in situ* protejarea grupei amino rezultate, de exemplu, rezultand carbamatul 21, de exemplu *tert*-butoxi

10 carbamatul. Acest lucru poate fi util pentru a permite, de exemplu, purificarea prin cromatografie a compusului intermediar 21. Grupa de protecție este îndepărtată ulterior folosind condițiile standard descrise anterior pentru a se obține compusul 2.



Schema 4

Exemple

- 5 Domeniul de acoperire al invenției este definit prin revendicările anexate. Oricare dintre următoarele exemple care nu intră în domeniul de acoperire al revendicărilor anexate este descris în scopuri de referință.

Invenția este ilustrată prin următoarele exemple nelimitate în care sunt utilizate abrevierile și definițiile care urmează:

aq	Soluție apoasă
DCM	Diclorometan
DMF	N,N-Dimetilformamidă
DMSO	Dimetil Sulfoxid
EtOAc	Acetat de etil
HATU	Hexafluorofosfat de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1, 3,3-tetrametilzouoniu (V)
h	Oră (ore)
HOBt	Hidroxibenzotriazol
LCMS	Cromatografie în Lichid Spectrometrie de Masă
Me	Metil
MeCN	Acetonitril
MeOH	Metanol
Min	Minut(e)
MS	Spectru de masă
RMN	Spectrul de rezonanță magnetică nucleară-Spectrele RMN au fost înregistrate la o frecvență de 400 MHz, dacă nu se indică altfel
Gazollină	Fracția de eter de petrol care fierbe la 60–80°C
ph	Fenil
SWFI	Apa sterilă pentru injecție
tc	Temperatura camerei
THF	Tetrahidrofuran
TFA	Acid trifluoroacetic

10

Toate reacțiile au fost efectuate într-o atmosferă de azot, dacă nu se specifică altfel. Spectrele RMN ¹H s-au înregistrat pe un spectrometru Bruker (400 MHz) cu referire la solventul de deuteriu și la tc.

15

Ionii moleculari au fost obținuți folosind LCMS care a fost efectuată folosind o coloană Chromolith Speedrod RP-18e, 50 × 4,6 mm, cu un gradient liniar de 10% până la 90% 0,1% HCO₂H/MeCN în 0,1% HCO₂H/H₂O timp de 13 minute, debit de 1,5 ml/min, sau folosind Agilent, X-Select, acid, 5–95% MeCN/apă timp de 4 minute. Datele au fost colectate folosind un

spectrometru de masă MSQ Thermofinnigan Surveyor cu ionizare prin electropulverizare împreună cu un sistem LC Thermofinnigan Surveyor.

În cazul în care produsele au fost purificate prin cromatografie rapidă, termenul „silice” se referă la silicagel pentru cromatografie, 0,035 ăănă la 0,070 mm (plasă cu ochiuri de mărimea 220 până la 440) (de exemplu, gel de silice Merck 60) și la o presiune aplicată de azot până la 10 p.s.i eluare accelerată a coloanei. Purificările HPLC preparative în fază inversă au fost efectuate utilizând un sistem de pompare cu gradient binar Waters 2525 la debitele de 20 ml/min utilizând un detector matricial de fotodiode Waters 2996.

Toți solvenții și reactivii comerciali au fost utilizați așa cum au fost primiți.

Denumirile chimice au fost generate folosind software automat, cum ar fi software-ul Autonom furnizat ca parte a pachetului ISIS Draw din MDL Information Systems sau software-ul Chemaxon furnizat ca o componentă a MarvinSketch sau ca o componentă a EBS WorkBook.

A. 1-(4-Hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă

4-(Clorometil)benzil alcool (5,0 g, 31,93 mmoli) a fost dizolvat în acetonă (150 ml). S-au adăugat 2-hidroxipiridină (3,64 g, 38,3 mmoli) și carbonat de potasiu (13,24 g, 95,78 mmoli) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 50°C timp de 3 ore după care solvenții au fost îndepărtați *in vacuo* și reziduul preluat în cloroform (100 ml). Această soluție a fost spălată cu apă (30 ml), soluție salină (30 ml), uscată (Na₂SO₄) și evaporată *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (silice), eluant 3% MeOH/97% CHCl₃, pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă identificată ca 1-(4-hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă (5,30 g, 24,62 mmoli, randament 77%). [M+Na]⁺ = 238.

B1. 1-(4-Clorometil-benzil)-1H-piridin-2-onă

1-(4-Hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă (8,45 g, 39,3 mmoli), DCM anhidru (80 ml) și trietilamină (7,66 ml, 55,0 mmoli) au fost răcite într-o baie de gheață. S-a adăugat clorură de metansulfonil (3,95 ml, 51,0 mmoli) și s-a agitat în baie de gheață timp de 15 minute. Baia de gheață a fost îndepărtată și agitarea a continuat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost partiționat între DCM (100 ml) și soluție apoasă saturată de NH₄Cl (100 ml). Stratul apos a fost extras cu DCM suplimentar (2 × 50 ml) și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină (50 ml), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a se obține 1-(4-clorometil-benzil)-1H-piridin-2-onă (8,65 g, 36,6 mmoli, randament 93%) sub forma unei substanțe solide de culoare galben palid. [MH]⁺ = 234,1.

B2. 1-(4-Bromometil-benzil)-1H-piridin-2-onă

1-(4-Hidroximetil-benzil)-1H-piridin-2-onă (2,30 g, 6,97 mmoli) a fost dizolvată în DCM (250 ml). La această soluție s-a adăugat tribromură de fosfor (5,78 g, 21,37 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la tc timp de 18 ore și diluat cu CHCl₃ (250 ml). Filtratul a fost spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (aq) (30 ml), apă (30 ml), soluție salină (30 ml), uscat (Na₂SO₄) și s-a evaporat *in vacuo* pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă, care a fost identificată ca 1-(4-bromometil-benzil)-1H-piridin-2-onă (2,90 g, 10,43 mmoli, 98%). [M+H]⁺ = 277,7.

C. 3-(Metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil

S-a adăugat carbonat de potasiu (519 mg, 3,76 mmoli) la o soluție de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil; CAS nr. 318496-66-1 (sintetizat în conformitate cu metoda descrisă în WO 2012/009009) și 1-(4-(clorometil)benzil)piridin-2(1H)-onă (527 mg, 2,26 mmoli) în DMF (5 ml) și se încălzește la o temperatură mai mare de 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (50 ml) și spălat cu soluție salină (2 × 100 ml), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și redus *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie flash (coloană de 40 g, 0-100% EtOAc în izohexani) pentru a se obține doi regioizomeri. Cel de-al doilea izomer din coloană a fost colectat pentru a se obține 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil (378 mg, 1,01 mmoli, randament 53,7%) sub forma unei gume incolore. [MH]⁺ = 368,2.

D. Acid 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic

La 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilat de metil (3,77 g, 10,26 mmoli) în THF (5 ml) și MeOH (5 ml) s-a adăugat soluție 2M de NaOH (15,39 ml, 30,8 mmoli) și s-a agitat la tc peste noapte. S-a adăugat HCl 1 M (50 ml) și s-a extras cu EtOAc (50 ml). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (50 ml), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și redus *in vacuo* pentru a se obține acid 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (1,22 g, 3,45 mmoli, randament 33,6%) sub forma unei pulberi de culoare albă. [MH]⁺ = 354,2.

G. [4-(4-Metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol

4-(Clorometil)benzil alcool (5,47 g, 34,9 mmoli) a fost dizolvat în acetonă (50 ml). S-au adăugat 4-metilpirazol (2,86 g, 34,9 mmoli) și carbonat de potasiu (5,07 g, 36,7 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la tc timp de 18 ore și la temperatura de 60°C timp de 30 de ore după care solventul a fost îndepărtat *in vacuo* și reziduul preluat în EtOAc (100 ml). Această soluție a fost spălată cu apă (30 ml), soluție salină (30 ml), uscată (MgSO₄) și evaporată *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie flash (silice), gradient de eluant de 10 până la 80% EtOAc în izo-hexan, fracțiile au fost combinate și evaporate *in vacuo* pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă identificată ca [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (3,94 g, 18,90 mmoli, randament cu 54%). [MH]⁺ = 203.

H. 1-(4-Clorometil-benzil)-4-metil-1H-pirazol

[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanolul (2,03 g, 10,04 mmoli) și trietilamină (1,13 g, 11,54 mmoli) au fost dizolvate în DCM (40 ml). La această soluție s-a adăugat prin picurare clorură de metansulfonil (1,26 g, 11,04 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la tc timp de 18 ore și diluat cu CHCl₃ (250 ml). Amestecul a fost spălat cu NH₄Cl saturată (30 ml), apă (30 ml), soluție salină (30 ml), uscat (Na₂SO₄) și evaporat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie flash (silice), eluare cu gradient de 0 până la 60% EtOAc în izo-hexan, fracțiile au fost combinate și evaporate *in vacuo* pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă identificată ca 1-(4-clorometil-benzil)-4-metil-1H-pirazol (1,49 g, 6,62 mmoli, randament 60%). [MH]⁺ = 221, 223.

M. Etil esterul acidului 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic

1-(4-Bromometil-benzil)-1H-piridin-2-ona (850 mg, 3,06 mmoli) a fost dizolvată în DMF (10 ml). S-au adăugat etil ester al acidului 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilic (522 mg, 3,36 mmoli) și carbonat de cesiu (1,99 g, 6,11 mmoli) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 50°C timp de 18 ore, după care amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (100 ml). Această soluție a fost spălată cu apă (30 ml), soluție salină (30 ml), uscată (Na₂SO₄) și evaporată *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie flash (silice), eluare cu gradient de la 30% gazolină/70% EtOAc până la 100% EtOAc, pentru a se obține doi regioizomeri. Cel de-al doilea izomer din coloană a fost colectat pentru a oferi etil esterul acidului 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (480 mg, 1,36 mmoli, randament 45%) sub forma unei substanțe solide de culoare albă. [MH]⁺ = 353,1.

N. Acid 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic

Etil esterul acidului 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (480 mg, 1,36 mmoli) a fost dizolvat în THF (50 ml) și apă (5 ml). S-a adăugat hidroxid de litiu (163 mg, 6,81 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 50°C timp de 18 ore după care au fost îndepărtate volatilele *in vacuo* iar reziduul apos spălat cu CHCl₃ (150 ml). Stratul apos a fost acidificat cu HCl 1 M până la pH 7 și extras cu CHCl₃ (3 × 50 ml). Extractele combinate au fost spălate cu apă (30 ml), soluție salină (30 ml), uscate (Na₂SO₄) și evaporate *in vacuo* pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă identificată ca acid 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (370 mg, 1,14 mmol, randament 84%). [MH]⁺ = 325,2.

P. tert-Butil ester al acidului (2-fluoro-3-metoxi-benzil)-carbamic

2-Fluoro-3-metoxibenzonitrilul (500 mg, 3,31 mmoli) a fost dizolvat în metanol (40 ml). Această soluție a fost răcită la temperatura de 0°C. S-au adăugat clorură de nichel(II) hexahidrat (79 mg, 0,33 mmoli) și dicarbonat de di-tert-butil (1,44 g, 6,62 mmoli), urmate de bromhidru de sodiu (876 mg, 23,16 mmoli) în porții. Amestecul de reacție a fost agitat, lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și agitat timp de 3 zile. MeOH a fost eliminat *in vacuo*. Reziduul a fost dizolvat în CHCl₃ (150 ml), spălat cu NaHCO₃ (aq) sat (50 ml), apă (50 ml), soluție salină (50 ml), uscat (Na₂SO₄) și evaporat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (silice), eluant 20% EtOAc/80% gazolină, pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă identificată ca tert-butil ester al acidului (2-fluoro-3-metoxi-benzil)-carbamic (540 mg, 0,2 mmoli, randament 64%). [MH]⁺ = 255,8.

Q. 2-Fluoro-3-metoxi-benzilamină clorhidrat

tert-Butil esterul acidului (2-fluoro-3-metoxi-benzil)-carbamic (600 mg, 2,35 mmoli) a fost dizolvat în HM 4M în dioxan (40 ml). După 2 ore la temperatura camerei, solventul a fost îndepărtat *in vacuo* pentru a se obține o substanță solidă de culoare galben palid identificată ca 2-fluoro-3-metoxi-benzilamină clorhidrat (414 mg, 2,17 mmoli, randament 92%). [MH]⁺ = 155,9.

T. 4-Etil-3-aminopirazol-1,4-dicarboxilat de 1-tert-butil

La etil esterul acidului 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilic (250 mg, 1,61 mmoli) în DCM (10 ml) s-a adăugat dicarbonat de di-tert-butil (352 mg, 1,61 mmoli) și diizopropiletilamină (702 ?l, 521 mg, 4,03 mmoli) și reacția a fost agitată la tc peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM, i s-a adăugat apă, după care a fost separat, spălat cu soluție salină, uscat (MgSO₄), filtrat și concentrat *in vacuo*. Cromatografia flash a oferit 4-etil-3-aminopirazol-1,4-dicarboxilat de 1-tert-butil sub forma unei substanțe solide de culoare albă (122 mg, randament 30%). [MH]⁺ = 256,2.

U. 3-Acetamido-1H-pirazol-4-carboxilat de etil

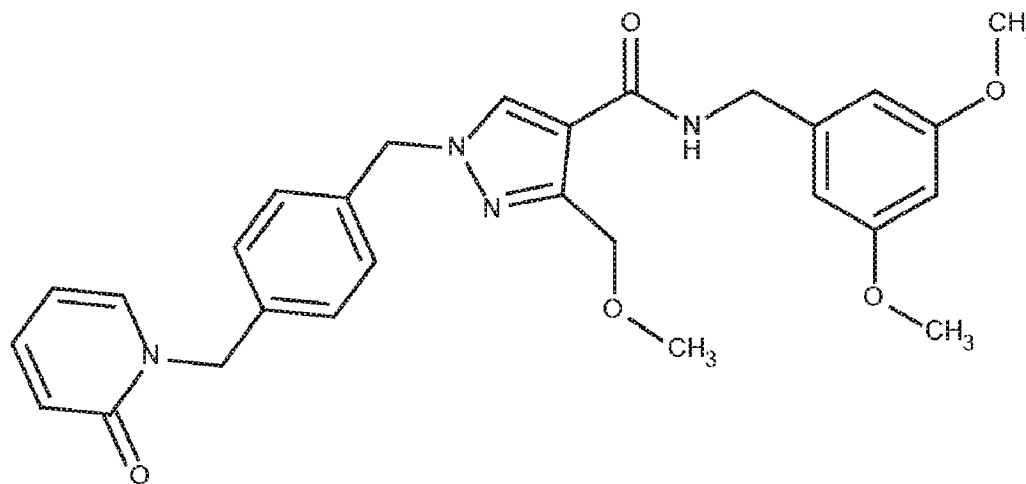
Un amestec de 4-etil-3-aminopirazol-1,4-dicarboxilat de 1-tert-butil și clorură de acetil a fost agitat la temperatura de 0°C apoi încălzit la reflux timp de 2 ore. Excesul de clorură de acetil a fost îndepărtat *in vacuo*. S-a adăugat apă și amestecul rezultat a fost agitat timp de 18 ore la temperatura camerei. Precipitatul a fost colectat prin filtrare sub vacuum și uscat pentru a se obține 3-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilat de etil sub forma unei substanțe solide de culoare albă (46 mg). Filtratul apos a fost extras cu DCM (4 × 15 ml) și straturile organice combinate au fost uscate (MgSO₄), filtrate și concentrate *in vacuo* pentru a permite o nouă recoltare de 3-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilat de etil (48 mg) (randament total 94 mg, 99%). [MH]⁺ = 197,8.

V. Esterul acidului 5-dimetilamino-1H-pirazol-4-carboxilic

Esterul acidului 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilic (1,0 g, 6,45 mmoli) a fost dizolvat în metanol (200 ml) și soluția a fost purjată cu azot. S-a adăugat formaldehidă (37% di masă, 4,5 ml, 21,18 mmoli) urmată de 10% Pd/C (1,0 g). Amestecul de reacție a fost agitat pe un hidrogenator Parr la 10 psi timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită pentru a îndepărta catalizatorul și reziduul a fost spălat cu metanol (200 ml) și apă (20 ml). Filtratele combinate au fost evaporate *in vacuo*. Reziduul brut a fost triturat cu metanol/dietil eter și filtratul concentrat pentru a se obține un ulei incolor identificat ca fiind compusul din titlu (1,1 g, 6,00 mmoli, randament 93%). [MH]⁺ = 183,7.

Exemplul 1

N-(3,5-Dimetoxibenzil)-3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxamidă

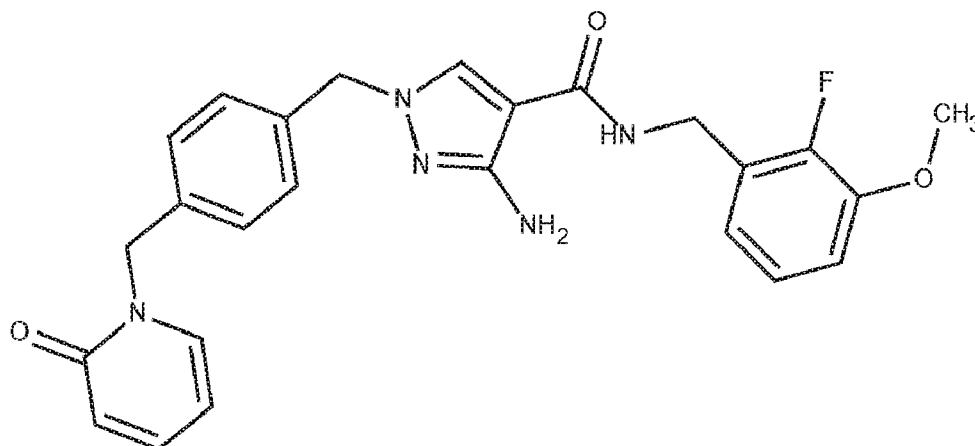


La un amestec de acid 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (80 mg, 0,226 mmoli), (3,5-dimetoxifenil)metanamină (45,4 mg, 0,272 mmoli) și HATU (95 mg, 0,249 mmoli) în DCM anhidru (1,5 ml) și DMF anhidră (0,3 ml) s-a adăugat N, N-diizopropiletilamină (99 ?l, 0,566 mmoli) și amestecul se lasă sub agitare peste noapte la tc. Reacția a fost concentrată *in vacuo* și reziduul purificat prin cromatografie flash prin încărcarea în DCM, eluând cu un gradient de 1 până la 10% MeOH (conținând 0,3% NH₃)/DCM pentru a se obține o gumă. Aceasta a fost dizolvată în acetonitril (0,5 ml) și s-a adăugat apă (3 ml), formand un precipitat. Acesta a fost sonicizat, apoi filtrat și uscat sub vacuum pentru a se obține N-(3,5-dimetoxibenzil)-3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxamidă (76 mg, 0,150 mmoli, randament 66,1%) sub forma unei substanțe solide lipicioase de culoare galben palid. RMN (d₆-DMSO) δ: 3,20 (3H, s), 3,71 (6H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,37 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 9,2, 1,4 Hz), 6,44 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,20–7,29 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J =

9,1, 6,6, 2,1Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1Hz), 8,24 (1H, s), 8,32 (1H, t, J = 5,9 Hz). [MH]⁺ = 503,3.

Exemplul 2

5 2-Fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic

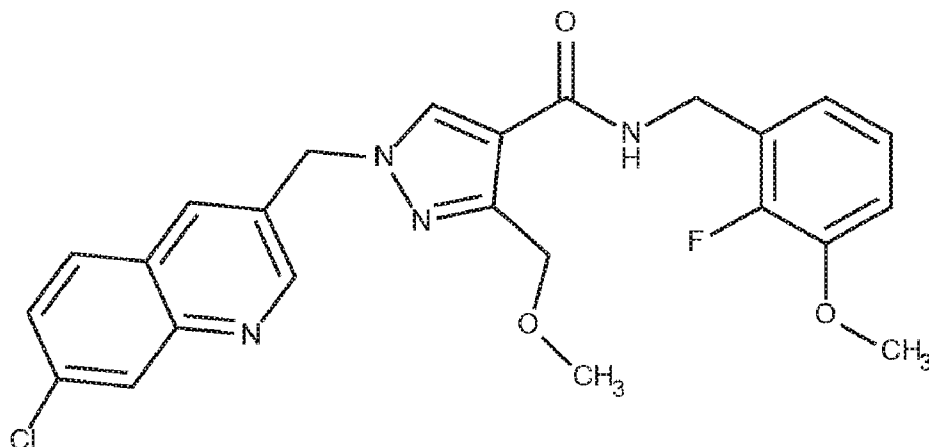


10 Acidul 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (75 mg, 0,23 mmoli) a fost dizolvat în DCM (20 ml) și DMF (1 ml). Această soluție a fost răcită la temperatura de 0°C. S-a adăugat 2-fluoro-3-metoxibenzilamină clorhidrat (53 mg, 0,28 mmoli) urmată de HOBt (34 mg, 0,25 mmoli) și trietilamină (70 mg, 0,69 mmoli). S-a adăugat apoi carbodiimidă solubilă în apă (53 mg, 0,28 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat, lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și agitat timp de 3 zile. Amestecul a fost diluat cu

15 cloroform (200 ml) și spălat cu NaHCO₃ (aq) (50 ml), apă (50 ml) și soluție salină (50 ml), uscat (Na₂SO₄) și evaporat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie flash (silice), eluat cu 4% MeOH/96% CHCl₃, pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă identificată ca 2-fluoro-3-metoxi-benzilamidă a acidului 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (92 mg, 0,20 mmoli, randament 86%). [MH]⁺ = 462,2. RMN ¹H: (d6-DMSO) δ: 3,82 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,21–6,24 (1H, m), 6,39 (1H, t, J = 0,7 Hz), 6,86–6,87 (1H, m), 7,04–7,07 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,39–7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,6 Hz), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Exemplul 3

25 2-Fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic



30 (7-Cloro-chinolin-3-il)-metanol Acidul 7-clorochinolin-3-carboxilic (500 mg, 2,4 mmoli) a fost dizolvat în THF anhidru (20 ml) și răcit la temperatura de -20°C. La această soluție s-a adăugat trietilamină (1,0 ml, 7,23 mmoli) și cloroformiat de izobutil (0,38 ml, 2,9 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de -20°C timp de 20 de minute și apoi turnat într-o soluție de borohidru de sodiu

(731 mg, 19 mmoli) în apă (2 ml) la temperatura de 0°C. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și agitat timp de 18 ore. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (50 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu apă (20 ml), soluție salină (20 ml), uscat (Na_2SO_4), filtrat și evaporat *in vacuo* pentru a se obține o substanță solidă de culoare galbenă. Substanța solidă a fost purificată prin cromatografie pe silice, eluând cu EtOAc/gazolină pentru a se obține (7-cloro-chinolin-3-il)-metanol ca o substanță solidă de culoare albicioasă, 134 mg, cu un randament de 29%. $[\text{MH}]^+ = 194,1$.

3-Bromometil-7-cloro-chinolină

(7-Cloro-chinolin-3-il)-metanolul (134 mg, 0,692 mmoli) a fost dizolvat în DCM (5 ml). S-a adăugat PBr_3 (65 μl , 0,692 mmoli) și reacția a fost agitată timp de 3 ore la tc. După finalizare, amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO_3 (aq) diluat (10 ml). Straturile s-au separat și s-a spălat stratul organic cu apă (10 ml) și soluție salină (10 ml). Stratul organic a fost uscat (MgSO_4), filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a se obține o substanță solidă de culoare galbenă, identificată ca 3-bromometil-7-cloro-chinolină (78 mg, randament 44%). $[\text{MH}]^+ = 257,6$.

Metil ester al acidului 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic

3-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilatul de metil (51 mg, 0,304 mmoli; CAS nr. 318496-66-1 (sintetizat în conformitate cu metoda descrisă în WO 2012/ 009009)) a fost preluat în DMF (2 ml) și tratat cu carbonat de potasiu (84 mg, 0,608 mmoli) și 3-bromometil-7-cloro-chinolină (78 mg, 0,304 mmoli). Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. S-au adăugat EtOAc (60 ml) și apă (20 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu apă (3×10 ml), soluție salină (10 ml), uscat (MgSO_4), filtrat și evaporat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, eluând cu EtOAc/Gazolină, obținând două produse izomerice. Produsul care rulează mai rapid a fost identificat ca regioizomerul nedorit. Produsul care rulează mai lent a oferit un ulei galben și a fost identificat ca metili ester al acidului 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic (53 mg, randament 50%). $[\text{MH}]^+ = 345,8$.

Acid 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic

La metil esterul acidului 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic (53 mg, 0,153 mmoli) în etanol (10 ml) s-a adăugat hidroxid de sodiu (61 mg, 1,53 mmoli) și reacția a fost încălzită la reflux puternic timp de 4,5 ore. Amestecul a fost răcit și concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost diluat cu apă (5 ml), ajustat la pH 3,6 cu HCl 2M și extras cu 90% clorofrom/10% alcool izopropilic (6×15 ml). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate *in vacuo* pentru a se obține acid 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic ca o substanță solidă de culoare galben palid (50 mg, randament 98%). $[\text{MH}]^+ = 332$.

2-Fluoro-3-metoxibenzilamida acidului 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic

Acidul 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic (25 mg, 0,075 mmoli) a fost preluat în DCM (5 ml) la temperatura de 0°C. La soluție s-a adăugat trietilamină (52 μl , 0,377 mmoli), HOBt (12 mg, 0,09 mmoli) și carbodiimidă hidrosolubilă (20 mg, 0,106 mmoli). După 15 minute, s-a adăugat 2-fluoro-3-metoxi-benzilamină clorhidrat (14 mg, 0,075 mmoli) și reacția a fost lăsată să se încălzească până la temperatura camerei și a fost agitată peste weekend. Reacția a fost diluată cu CHCl_3 (50 ml) și spălată cu sat. aq. NaHCO_3 (20 ml) urmată de apă (20 ml) și soluție salină (20 ml). Stratul organic a fost uscat (MgSO_4), filtrat și concentrat *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu 6% metanol/94% DCM pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă (16 mg, randament 45%) identificată ca 2-fluoro-3-metoxi-benzilamidă a acidului 1-(7-cloro-chinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxilic. $[\text{MH}]^+ = 469$. RMN ^1H (DMSO): 3,20 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,54 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,87–6,91 (1H, m), 7,03–7,09 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,37 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Exemplul 41

3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitril

La un flacon mare pentru microunde, s-a adăugat cianocupru (1,304 g, 14,56 mmoli) la o soluție de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxipiridină (1 g, 4,85 mmoli) în DMF (5 ml). Flaconul de reacție a fost sigilat și încălzit la temperatura de 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 ml) și EtOAc (20 ml). Suspensia groasă a fost sonicizată și a necesitat apă suplimentară (40 ml) și EtOAc (2×50 ml) cu sonicizare pentru a sparge substanța solidă precipitată. Straturile combinate au fost filtrate printr-un dop de celită și stratul organic izolat, spălat cu soluție salină (50 ml), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și solventul eliminat sub

presiune redusă pentru a se obține o substanță solidă de culoare verde palid, identificată ca compusul dorit 3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitril (100 mg, 0,578 mmoli, randament 12%).

tert-Butil esterul acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic

- 3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilul (100 mg, 0,578 mmoli) a fost dizolvat în metanol anhidru (10 ml, 247 mmoli) și s-a adăugat clorură de nichel hexahidrat (14 mg, 0,058 mmoli), urmat de dicarbonat de di-tert-butil (255 mg, 1.157 mmoli). Soluția de culoare verde palid rezultată a fost răcită într-o baie de gheață până la temperatura de -5°C și apoi s-a adăugat în porții borohidru de sodiu (153 mg, 4,05 mmoli) menținând temperatura de reacție la 0°C . Soluția de culoare brun intens a fost lăsată să se agite la temperatura de 0°C și a fost lăsată încet să se încălzească până la tc și apoi a fost lăsată să se agite la tc timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscare la temperatura de 40°C pentru a se obține un reziduu negru care a fost diluat cu DCM (10 ml) și spălat cu carbonat acid de sodiu (10 ml). S-a format o emulsie, iar organicele au fost separate prin intermediul unui cartuș de separare a fazelor și concentrate. Lichidul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu EtOAc/izo-hexan pentru a se obține compusul din titlu, tert-butil ester al acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic sub forma unui ulei limpede de culoare galbenă (108 mg, randament 62%). $[\text{MH}]^{+} = 257$.

C-(3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină, sare clorhidrat

- tert-Butil esterul acidului (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbamic (108 mg, 0,358 mmoli) a fost preluat în alcool izopropilic (1 ml) și apoi s-a adăugat HCl (6N în alcool izopropilic) (1 ml, 0,578 mmoli) la tc și s-a lăsat sub agitare la temperatura de 40°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și apoi triturat cu eter, sonicizat și apoi decantat pentru a se obține o substanță solidă de culoare crem (75 mg, randament 55%) identificată ca C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamină, sare clorhidrat. $[\text{MH}]^{+} = 157$.

- (3-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic**

- Acidul 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (75 mg, 0,212 mmoli), C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina, sarea clorhidrat (49 mg, 0,212 mmoli) și HATU (89 mg, 0,233 mmoli) au fost puse în suspensie în DCM anhidru (3 ml) la care a fost adăugat trietilamină (177 μl , 1,270 mmoli), sonicizate și apoi lăstate să se agite la tc timp de 4 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduu rezultat a fost stins cu soluție de clorură de amoniu (5 ml). A rezultat o substanță solidă de culoare albă, care a fost sonicizată, filtrată la presiune redusă, spălată cu apă și apoi introdusă în cuptorul vid la temperatura de 40°C peste noapte. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu (1% amoniac-metanol)/DCM pentru a se obține (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic sub forma unei substanțe solide de culoare albă (67 mg, randament 64%). $[\text{MH}]^{+} = 492$. RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,25 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,46–4,57 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, $J = 1,4, 6,7$ Hz), 6,39 (1H, ddd, $J = 0,7, 1,4, 9,2$ Hz), 7,17–7,28 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, $J = 2,1, 6,6, 8,9$ Hz), 7,75 (1H, ddd, $J = 0,7, 2,1, 6,8$ Hz), 8,21–8,29 (2H, m), 8,42 (1H, t, $J = 5,4$ Hz).

Exemplul 77

Acid 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzoic

- La o suspensie de acid 2-fluoro-3-metoxibenzoic (10 g, 58,8 mmoli) în acid acetic (50 ml) și apă (50 ml) la tc s-a adăugat prin picurare brom (6,06 ml, 118 mmoli). Reacția a fost apoi încălzită la temperatura de 60°C timp de 1 oră. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și precipitatul alb a fost filtrat. Substanța solidă a fost spălată cu apă (200 ml) și izo-hexan (50 ml) pentru a se obține acid 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzoic sub forma unei substanțe solide de culoare albă, 12,098 g, randament 82%. $[\text{MH}]^{+} = 249/251$.

(6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol

- La o soluție agitată de acid 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzoic (4,13 g, 16,58 mmoli) în THF (20 ml) s-a adăugat 4-metilmorfolină (1,914 ml, 17,41 mmoli) și apoi cloroformat de izobutil (2,15 ml, 16,58 mmoli). După 1 oră, amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta sărurile generate, iar substanța solidă a fost spălată cu THF suplimentar (10 ml). Filtratul și spălările au fost combinate și răcite la temperatura de 0°C într-o baie de gheață și apoi s-a adăugat NaBH_4 (0,659 g, 17,41 mmoli) în apă rece (10 ml) într-o porție (s-a degajat gaz), apoi s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea atentă a HCl 1M (30 ml) până când s-a obținut un pH acid. Produsul a fost extras în dietil eter (150 ml). Stratul organic a fost apoi spălat cu NaOH 2M (2×100 ml) pentru a elimina acidul carboxilic inițial, apoi acidificat prin spălare cu HCl 1M (100 ml), urmat de soluție salină (100 ml), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și solventul a fost îndepărtat *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu 0–50% EtOAc/izo-hexan pentru a oferi (6-bromo-2-

fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol sub forma unui ulei incolor, 1,37 g, randament 50%. $[MH]^+ = 217/219$.

1-Bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benzen

O soluție de (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol (500 mg, 2,127 mmoli) in DCM anhidru (4 ml) a fost tratată cu trietilamină (415 μ l, 2,98 mmoli), urmată de clorură de metansulfonil (214 μ l, 2,77 mmoli). Amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacție a fost partiționat între DCM (50 ml) și aq. NH_4Cl sat. (40 ml). Stratul organic a fost colectat și stratul apos a fost extras cu DCM suplimentar (40 ml). Organicele combinate au fost spălate cu apă (40 ml), soluție salină (40 ml), uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie eluând cu un gradient de 0 până la 30% EtOAc/izo-hexan pentru a se obține 1-bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benzen (468 mg, randament 86%) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

2-(6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzil)-izoindol-1,3-dionă

La o soluție de 1-bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benzen (460 mg, 1,815 mmoli) in DMF anhidru (5 ml) s-a adăugat ftalimidă de potasiu (403 mg, 2,178 mmoli) și amestecul a fost încălzit la temperatura de 90°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (75 ml) și spălat cu apă (3 $\times$ 35 ml), soluție salină (35 ml), uscat (Na_2SO_4), filtrat și concentrat până la o substanță solidă de culoare galbenă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie flash, eluând cu un gradient de 0 până la 50% EtOAc/izo-hexan. Produsul 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzil)-izoindol-1,3-dionă dorit a fost izolat sub formă de ace de culoare albă, 372 mg, randament 56%. $[MH]^+ = 364,0/366,0$.

6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzilamină

O suspensie de 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzil)-izoindol-1,3-dionă (0,368 g, 1,011 mmoli) în metanol (7,5 ml) a fost tratată cu hidrazină hidrat (0,064 ml, 1,314 mmoli) și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. Amestecul brut a fost încărcat direct pe o coloană SCX (8 g), spălat cu MeOH și eluat cu 1% NH_3 /MeOH pentru a se obține 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzilamină (204 mg, randament 85%) sub forma unui ulei de culoare galbenă. $[MH]^+ = 233,9/235,9$.

6-Bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic

Un balon de 25 ml a fost încărcat cu acid 3-(metoximetil)-1-[4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (130 mg, 0,368 mmoli), (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzilamină (86 mg, 0,368 mmoli), HATU (154 mg, 0,405 mmoli), DCM anhidru (3 ml) și DMF anhidru (0,5 ml). S-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (160 μ l, 0,920 mmoli) și amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost concentrată sub vid și redizolvată în MeOH (4 ml) apoi purificată prin SCX, spălare cu MeOH, eluare cu 1% NH_3 /MeOH. Reziduul a fost purificat în continuare prin cromatografie eluand cu un gradient de 0 până la 10% MeOH (conținând 0,3% NH_3)/DCM pentru a obține 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (191 mg, randament 89%) sub forma unei spume de culoare albă. $[MH]^+ = 569,2/571,2$.

6-Ciano-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic

La o soluție degazată de acid diciano zinc (24,13 mg, 0,205 mmoli) și 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzilamidă a acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (90 mg, 0,158 mmoli) în dimetilacetamidă (1,2 ml) s-a adăugat tetrakis(trifenilfosfino)paladiu(0) (18,26 mg, 0,016 mmoli) și amestecul a fost încălzit la temperatura de 110°C peste noapte. Amestecul a fost purificat prin cromatografie, eluand cu un gradient de 0 până la 10% (0,3% NH_3 /MeOH)/DCM pentru a se obține 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic sub forma unei spume de culoare galben palid, 21 mg, randament 25%. $[MH]^+ = 516,3$. RMN 1H (d^6 -DMSO) δ : 3,21 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,47-4,55 (4H, m), 5,06 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,17-7,31 (5H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,2 Hz).

Exemplul 83

2-Cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehidă

La un balon răcit cu gheață cu sare care conține metanol (8 ml, 198 mmoli) s-a adăugat încet hidrură de sodiu (1.318 g, 33,0 mmoli). O dată ce adăptia a ost completă, baia de răcire a fost îndepărtată și apoi lăsată să se încălzească până la temperatura camerei. Intr-un al doilea vas (balon de 250 ml), s-a dizolvat 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehidă (5 g, 27,5 mmoli) într-un

amestec de metanol anhidru (60 ml, 1483 mmoli) și THF (25 ml, 305 mmoli) și apoi acesta a fost încălzit la temperatura de 60°C. Intre timp, soluția de metoxid de sodiu a fost adăugată încet la amestecul de reacție la temperatura de 60°C. O dată ce adiția a fost completă, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura de 60°C peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține o substanță solidă de culoare galben strălucitor care a fost stinsă cu apă (100 ml), sonicizată și apoi lăsată să se agite timp de 30 de minute. Substanța solidă de culoare galbenă rezultată a fost filtrată, spălată cu apă și apoi lăsată să se usuce sub presiune redusă înainte de a fi transferată peste noapte într-un cuptor cu vid la temperatura de 40°C. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu EtOAc/izo-hexan pentru a obține compusul dorit 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehidă sub forma unei substanțe solide de culoare albă, 3,19 g, randament 61%. $[MH]^+ = 189/191$.

2-Cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxi-benzen

2-Cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehida (2 g, 10,61 mmoli) a fost dizolvată în DCM anhidru (30 ml, 466 mmoli) sub un balon umplut cu azot și răcit într-o baie de gheață cu sare. La soluție s-a adăugat prin picurare trifluorură de dietilaminosulf (4,20 ml, 31,8 mmoli) pentru a forma o soluție de culoare galbenă. Reacția a fost agitată la temperatura de 0°C timp de 5 minute și apoi baia de răcire a fost îndepărtată și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins lent în carbonat acid de sodiu saturat (100 ml), stratul organic a fost separat, spălat cu soluție salină (100 ml) și uscat utilizând un cartuș de separare a fazelor. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține un ulei de culoare portocalie, care a fost purificat prin cromatografie eluand cu EtOAc/izo-hexan. 2-Cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxibenzenul (1,0 g, randament 43%) a fost izolat sub forma unui ulei de culoare galben palid, care s-a solidificat în repaos.

2-Difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzonitril

2-Cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxi-benzenul (1g, 4,75 mmoli) a fost dizolvat în dimetilacetamidă anhidră (7 ml, 74,7 mmoli) la care s-a adăugat dicianozinc (0,55 g, 4,75 mmoli). S-a barbotat azot în amestecul de reacție timp de 20 de minute, apoi s-a adăugat un complex de tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (0,087 g, 0,095 mmoli) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) cu diclorometan (0,139 g, 0,190 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura de 150°C peste noapte sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost stins în apă (100 ml) și apoi extras cu EtOAc (3 × 200 ml). Organicele combinate au fost spălate cu soluție salină (3 × 200 ml), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și evaporate sub presiune redusă pentru a se obține un ulei de culoare brun închis. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu EtOAc/izo-hexan pentru a se obține 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzonitril (182 mg, randament 17%) sub forma unei substanțe solide de culoare brună. $[MH]^+ = 202,1$.

tert-Butil esterul acidului (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzil)-carbamic

2-(Difluorometil)-6-fluoro-3-metoxi-benzonitrilul (182 mg, 0,778 mmoli) a fost dizolvat în metanol anhidru (5 ml, 124 mmoli) la care s-a adăugat clorură de nichel hexahidrat (19 mg, 0,078 mmoli), urmată de dicarbonat de di-tert-butil (343 mg, 1,556 mmoli). Soluția de culoare verde palid rezultată a fost răcită într-o baie de gheață până la temperatura de -5°C și apoi s-a adăugat borohidru de sodiu (206 mg, 5,45 mmoli) în porții, menținând temperatura de reacție la 0°C. Soluția de culoare brun intens a fost lăsată să se agite la temperatura de 0°C și a fost lăsată să se încălzească lent până la tc peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și apoi partiționat între DCM (10 ml) și apă (10 ml). Stratul apos a fost extras din nou cu DCM (2 × 10 ml). Produsele organice combinate au fost spălate cu soluție salină (10 ml), uscate folosind un cartuș de separare a fazelor și concentrate *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu EtOAc/izo-hexan pentru a se obține tert-butil ester al acidului (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzil)-carbamic sub forma unei substanțe solide ceroase de culoare albă (158 mg, randament 63%). $[MNa]^+ = 328$.

2-Difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzilamină clorhidrat

tert-Butil esterul acidului (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzil)-carbamic (158 mg, 0,492 mmoli) a fost preluat în alcool izo-propilic (1 ml) și apoi s-a adăugat HCl (6 N în alcool izo-propilic) (1 ml, 0,778 mmoli) și s-a agitat la temperatura de 40°C timp de 1 oră. S-a format un precipitat albicios care a fost colectat prin filtrare în vacuum și spălat cu alcool izo-propilic (1 ml) pentru a se obține produsul dorit 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzilamină clorhidrat sub forma unei substanțe solide de culoare albă (43 mg, randament 22%). $[MH]^+ = 206$.

2-Difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic

Acidul 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzil)-1H-pirazol-4-carboxilic (58 mg, 0,162 mmoli), 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzilamină, sare clorhidrat (40,2 mg, 0,163 mmoli) și HATU (68,3 mg, 0,180 mmoli) au fost puse în suspensie în DCM anhidru (3 ml) la care s-a adăugat trietilamină (91 mg, 0,653 mmoli), sonicizată și apoi lăsată să se agite la tc timp de 3 ore. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a stins cu soluție de clorură de amoniu (5 ml), rezultând o substanță solidă de culoare brun palid, care a fost lăsată să se agite peste weekend. Substanța solidă a fost filtrată sub presiune redusă, spălată cu apă, uscată sub presiune redusă și apoi plasată în desicator la temperatura de 50°C timp de 3 ore. Produsul dorit, 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic (74 mg, randament 83%) a fost izolat sub forma unei substanțe solide de culoare crem cu curgere liberă. $[MH]^+ = 541,2$. RMN (d^6 -DMSO) δ 3,12 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,52–4,59 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, $J = 1,4, 6,7$ Hz), 6,39 (1H, dt, $J = 1,0, 9,2$ Hz), 7,15–7,44 (8H, m), 7,75 (1H, ddd, $J = 0,7, 2,1, 6,8$ Hz), 8,08 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,22 (1H, s).

15 Exemplul 126

5-Bromometil-2-fluoro-piridină

2-Fuoro-5-metilpiridina (5,0 g, 45 mmoli) a fost dizolvată în 1,2-dicloroetan (120 ml). La această soluție s-au adăugat N-bromosuccinimidă (9,61 g, 54 mmoli) și azobisisobutironitril (739 mg, 4,5 mmoli). Reacția a fost agitată la reflux (95°C) timp de 5 ore, apoi reacția a fost răcită la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu $CHCl_3$ (50 ml) și spălat cu sat. $NaHCO_3$ (1×20 ml), apă (1×20 ml), urmată de soluție salină (1×20 ml), uscată (Na_2SO_4) și a fost filtrată prin hârtie PS și evaporată *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (silice), eluând cu 10% EtOAc, 90% gazolină, pentru a se obține un ulei incolor identificat ca 5-bromometil-2-fluoro-piridină, cu un randament de 5,9 g, 69%. $[MH]^+ = 191,76$. RMN ($CDCl_3$): 4,46 (2H, s), 6,93 (1H, dd, $J = 8,4, 3,0$ Hz), 7,84 (1H, td, $J = 7,8, 2,6$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

25 Etil esterul acidului 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic

3-Trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilatul de etil (1,57 g, 7,53 mmoli) a fost dizolvat în DMF (20 ml), și s-au adăugat 5-bromometil-2-fluoro-piridină (1,3 g, 6,84 mmoli) și carbonat de cesiu (6,69 g, 20,53 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 50°C timp de 18 ore după care amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (100 ml), această soluție a fost spălată cu apă (1×30 ml), soluție salină (1×30 ml), uscată (Na_2SO_4) și filtrată prin hârtie PS și evaporată *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (silice), eluând cu gazolină 85%, 15% EtOAc pentru a se obține o substanță solidă de culoare albă spumoasă (1,26 g, randament 58%) identificată ca etil ester al acidului 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic. $[MMeCN]^+ = 358,75$.

Acid 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic

Etil esterul acidului 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic (1,26 g, 3,97 mmoli) a fost dizolvat în THF (50 ml) și apă (5 ml) după care s-a adăugat hidroxid de litiu (476 mg, 19,86 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 50°C timp de 18 ore după care solventul a fost concentrat *in vacuo* și reziduul preluat în EtOAc (50 ml). Stratul apos a fost extras și acidificat cu HCl 1M până la pH 2 și extras cu $CHCl_3$ (3×50 ml). Extractele combinate au fost spălate cu apă (1×30 ml) urmate de soluție salină (1×30 ml), uscate (Na_2SO_4) și au fost filtrate prin hârtie PS și evaporate *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (silice), eluând cu 3% MeOH, 97% $CHCl_3$, pentru a se obține un ulei incolor identificat ca acid 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic, 946 mg, randament 82%. $[MH]^+ = 289,82$.

Acid 1-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic

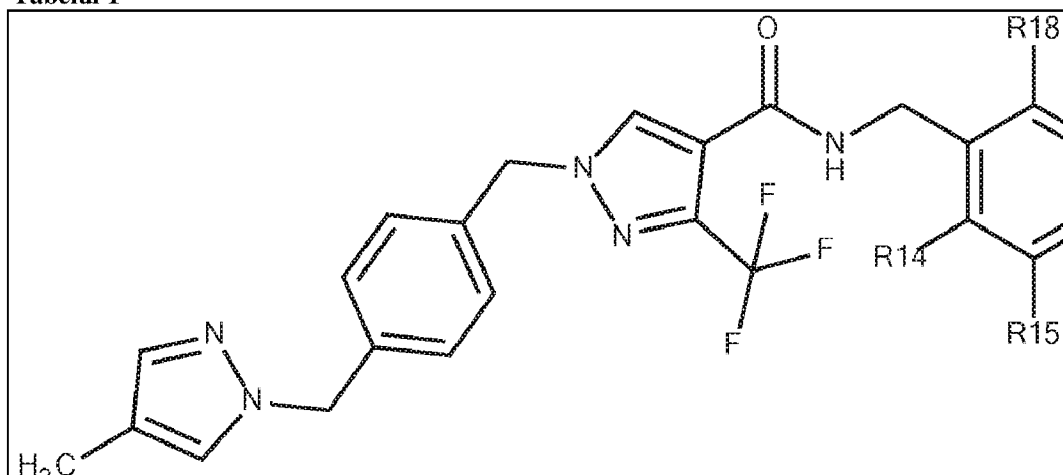
Acidul 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic (300 mg, 1,04 mmoli) a fost dizolvat în dioxan (25 ml) și pirolidină (2 ml) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura de 80°C timp de 18 ore. După finalizare, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (100 ml), această soluție a fost spălată cu apă (1×30 ml), soluție salină (1×30 ml), uscată (Na_2SO_4) și a fost filtrată prin hârtie PS și evaporată *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie eluând cu 1% AcOH, 9% MeOH, 90% $CHCl_3$ pentru a se obține o substanță solidă spumoasă de culoare albă (267 mg, randament 76%) identificată ca acid 1-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic. $[MH]^+ = 340,72$.

2-Fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 1-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic

2-Fluoro-3-metoxi-benzilamină clorhidrat (56 mg, 0,294 mmoli) și acid 1-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic (100 mg, 0,294

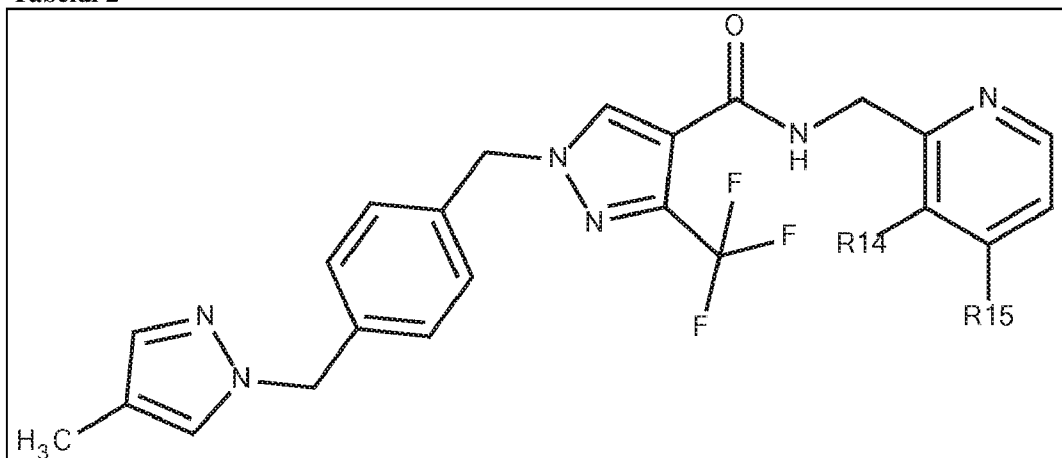
- mmoli) au fost combinate și preluate în DCM (10 ml) la temperatura de 0°C. La soluție s-au adăugat HOBt (48 mg, 0,353 mmoli), trietilamină (205 μl, 1,469 mmoli) și carbodiimidă hidrosolubilă (79 mg, 0,411 mmoli). Reacția a fost lăsată să se încălzească până la temperatura camerei și a fost agitată timp de 3 zile. Reacția a fost diluată cu CHCl₃ (50 ml) și s-a adăugat sat. aq. NaHCO₃ (20 ml). Stratul organic a fost separat, uscat (MgSO₄), filtrat și concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie eluand cu MeOH/DCM pentru a se obține produsul 2-fluoro-3-metoxi-benzilamidă a acidului 1-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic dorit sub forma unei substanțe solide de culoare albă, 95 mg, randament 68%. [MH]⁺ = 478,0. RMN ¹H (DMSO) δ: 1,90–1,94 (4H, m), 3,31–3,37 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,26 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,85–6,90 (1H, m), 7,03–7,10 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,8 Hz).

Tabelul 1

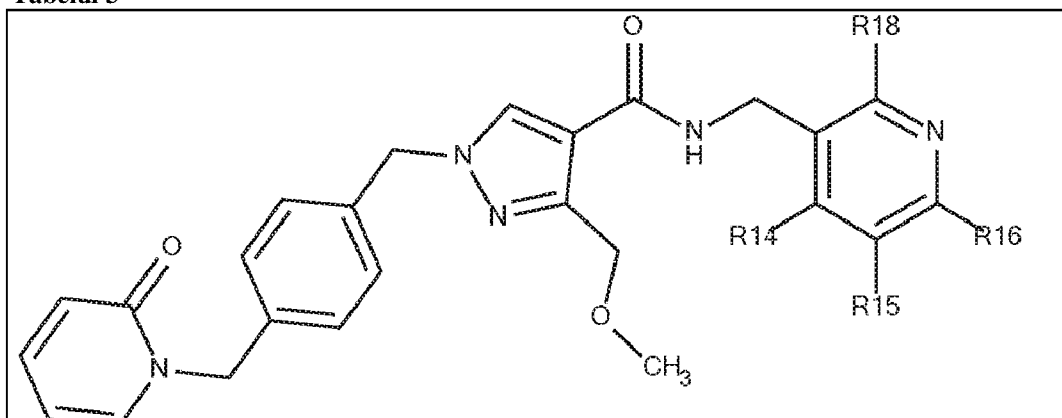


Nr. de exemplu	R14	R15	R16	R17	18	MM a bazei libere	[M+H] ⁺
4	F	OMe	H	H	H	501,5	501,8
5	H	OMe	H	H	H	483,5	484,1
6	H	OEt	H	H	H	497,5	497,6
7	H	OCF ₃	H	H	H	537,5	537,8
8	H	H	Me	H	H	467,5	468,1
9	H	OMe	H	H	F	501,5	501,9
10	OMe	H	OMe	H	H	513,5	513,8
11	F	H	OMe	H	F	519,5	520,0
12	CF ₃	H	OMe	H	H	551,5	551,8
13	F	H	H	H	F	489,4	490,0
14	F	H	H	H	Cl	505,9	506,0
15	F	H	H	H	CF ₃	539,4	540,0
16	F	H	Cl	H	F	523,9	523,9
17	F	H	Cl	H	H	505,9	506,0
18	F	Cl	H	H	F	523,9	523,9
19	F	Cl	H	H	H	505,9	505,9
20	F	H	H	Cl	H	505,9	505,8
21	F	Cl	H	H	CF ₃	573,9	573,8
22	Cl	H	H	H	Cl	522,4	593,9
23	H	H	Cl	H	CF ₃	555,9	555,8
24	Me	H	Me	H	H	481,5	481,9
25	Me	H	H	H	Me	481,5	481,9
26	Me	H	Me	H	Me	495,5	496,1
27	Me	F	H	H	H	485,5	485,9
28	F	H	Me	H	H	485,5	486,1

Tabelul 2

				
Număr de exemplu	R14	R15	MM a bazei libere	[M+H] ⁺
29	F	H	472,4	472,9
30	H	Cl	488,9	488,9

Tabelul 3

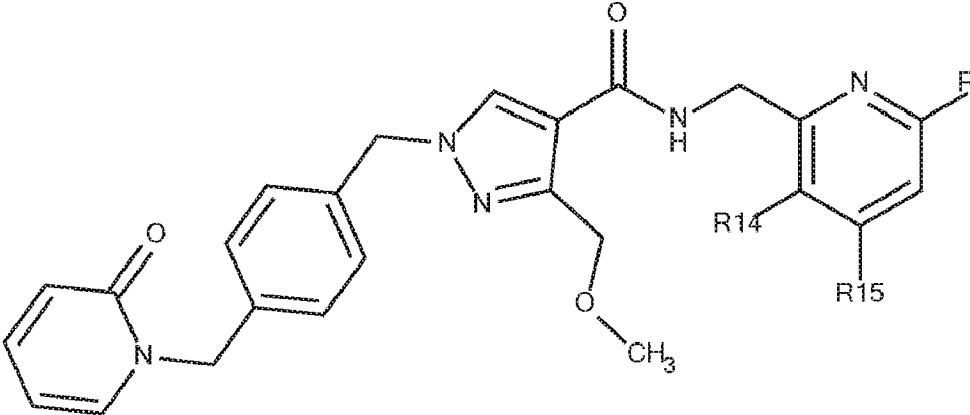
						
Număr de exemplu	R14	R15	R16	R18	MM a bazei libere	[M+H] ⁺
31	CF ₃	H	H	H	511,5	512,0
32	H	H	Me	H	457,5	458,3
33	F	OMe	H	H	491,5	
34	NHCOMe	H	H	H	500,5	
35	F	H	H	CF ₃	529,5	
36	H	H	H	CF ₃	511,5	512,3
37	CF ₃	H	H	H	511,5	512,0
38	F	H	H	H	461,5	
39	H	H	Me	H	457,5	458,3

5

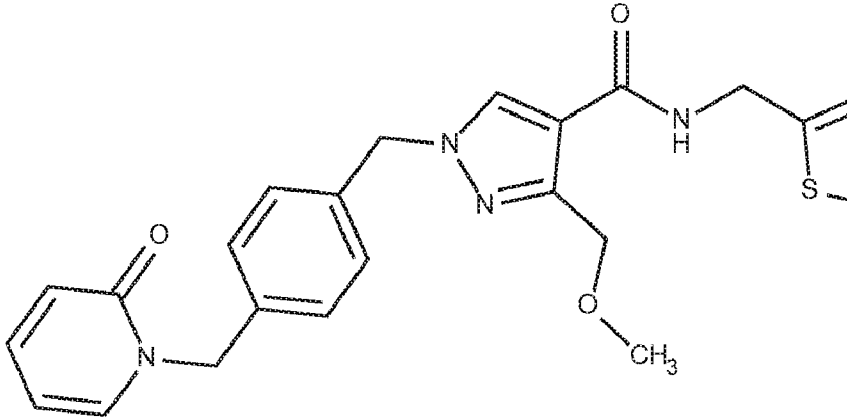
10

15

Tabelul 4

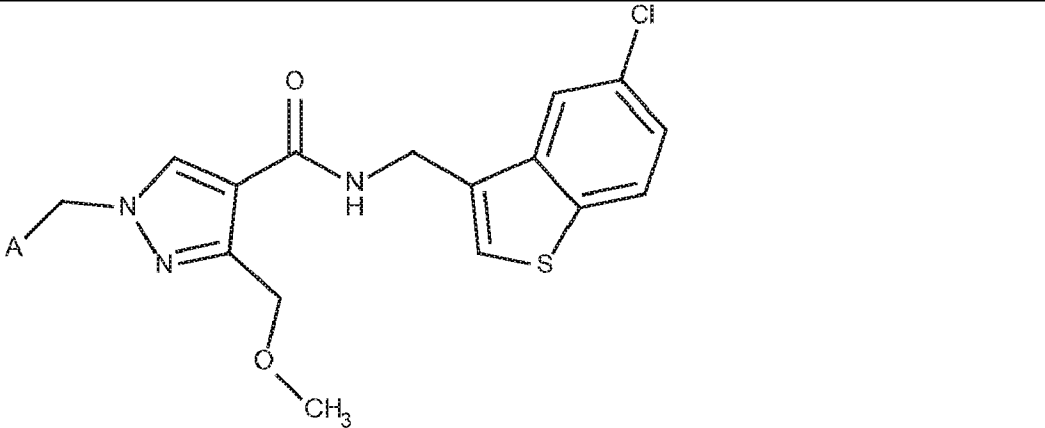
					
Număr de exemplu	R14	R15	R17	MM a bazei libere	[M+H] ⁺
40	H	H	OMe	473,5	474,0
41	F	OMe	H	491,5	492,0
42	F	H	OMe	491,5	492,3

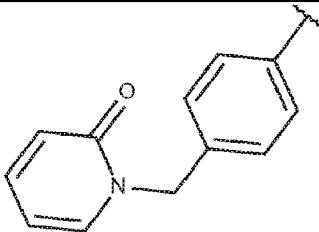
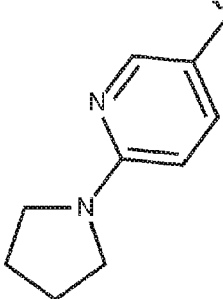
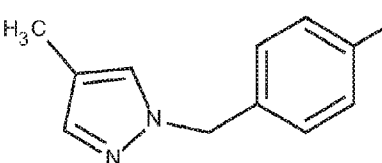
Tabelul 5

			
Număr de exemplu	R14	R16	MW a bazei libere
43	Cl	H	483,0
44	Cl	Me	497,0

5

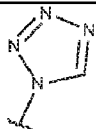
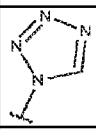
Tabelul 6

			
Număr de exemplu	A	MM a bazei libere	[M+H] ⁺

45		533,0	533,0
46		496,0	495,9
47		520,0	520,0

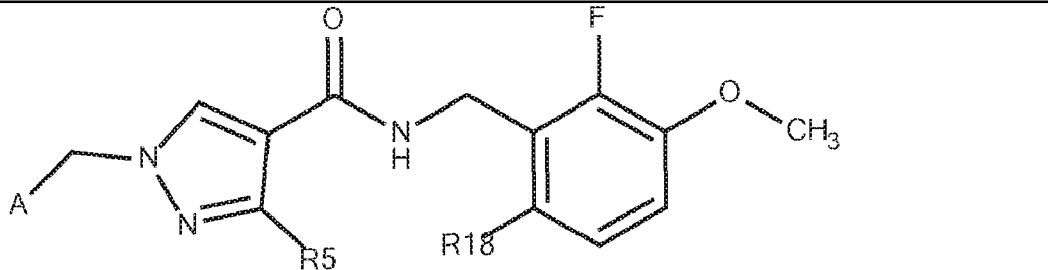
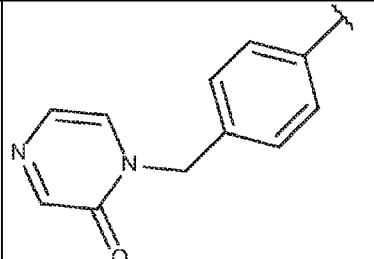
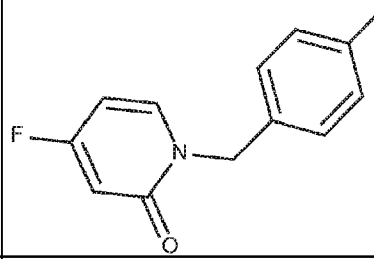
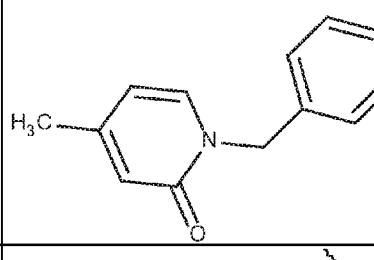
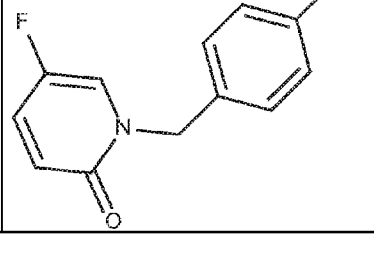
Tabelul 7

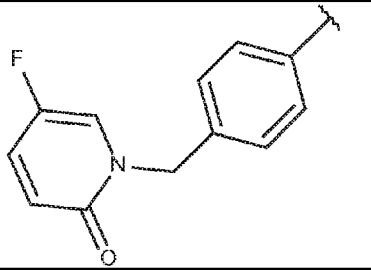
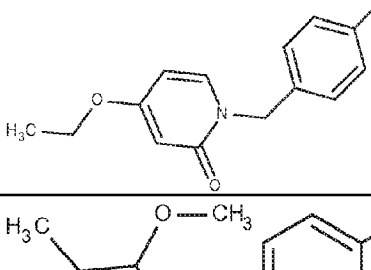
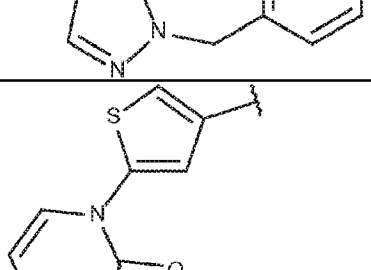
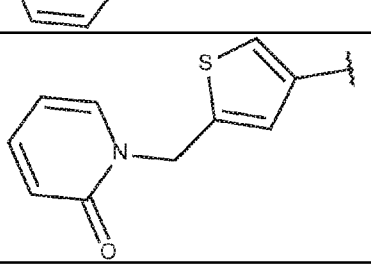
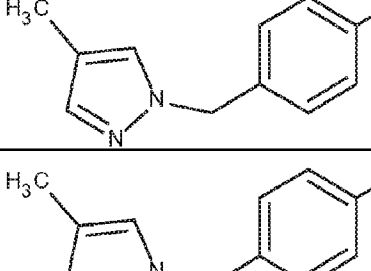
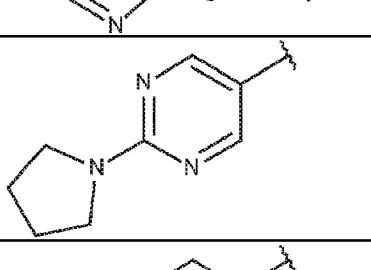
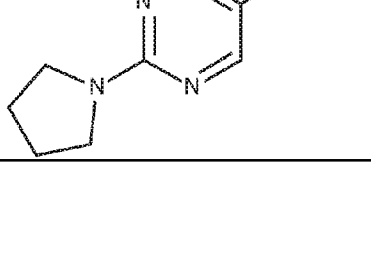
Tablă nr. 7								

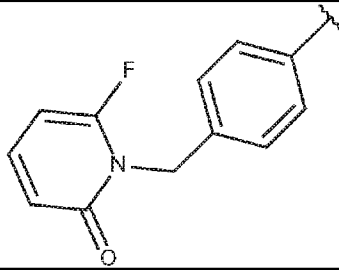
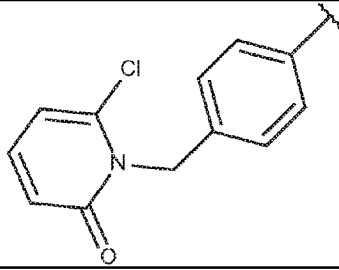
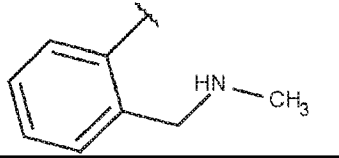
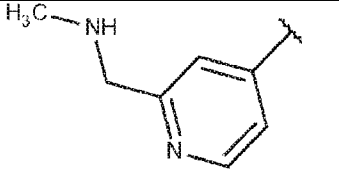
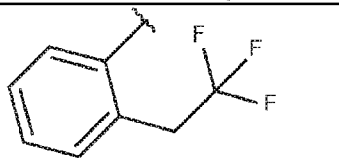
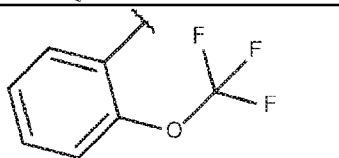
53	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	H	490,5	491,0
54	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	OMe	520,6	521,2
55	NHMe	F	OMe	H	H	H	475,5	
56	NHCH ₂ CH ₃	F	OMe	H	H	H	489,5	
57	–NHCH (Me) ₂	F	OMe	H	H	H	503,6	
58	NH ₂	H	H	OCF ₃	H	H	497,5	497,6
59	NMe ₂	F	OMe	H	H	H	489,5	490,2
60	NH ₂	F	OMe	H	H	F	479,5	
61	NHMe	F	OMe	H	H	F	493,5	
62	CH ₂ OMe	F	H	H	H	H	460,5	461,2
63	CH ₂ OMe	CF ₃	H	H	H	H	510,5	511,3
64	CH ₂ OMe	F	H	H	OMe	H	490,5	491,3
65	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	H	474,5	475,3
66	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	F	508,5	509,0
67	CH ₂ OMe	H	Cl	H	OMe	H	507,0	507,0
68	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	H	H	492,5	493,0
69	CH ₂ OMe	CHF ₂	OMe	H	H	H	522,5	523,0
70	NH ₂	F	H	H	H	CF ₃	499,5	500,0
71	NHCOMe	F	OMe	H	H	H	503,5	504,0
72	NMeCOMe	F	OMe	H	H	H	517,6	518,0
73	CH ₂ OMe	F	Cl	H	H	F	512,9	513,2
74	CH ₂ OMe	F	OMe	Me	H	H	504,6	
75	CH ₂ OMe	CN	H	H	OMe	H	497,5	
76	CH ₂ OMe	CN	H	H	Cl	H	502,0	502,2
77	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	CN	515,5	516,3
78	CH ₂ OMe	CF ₃	OMe	H	H	H	540,5	541,1
79	CH ₂ OMe	CF ₃	H	H	OMe	H	540,5	541,1
80	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	H	F	510,5	511,2
81	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	OMe	H	522,5	523,1
82	CH ₂ OMe	CHF ₂	H	H	OMe	F	540,5	
83	CH ₂ OMe	CHF ₂	OMe	H	H	F	540,5	541,2
84	CH ₂ OMe	Cl	H	H	OMe	H	507,0	
85	CH ₂ OMe	CONH ₂	H	H	H	F	503,5	504,3
86	CH ₂ OMe	CONH ₂	H	H	OMe	H	515,6	516,3
87	CH ₂ OMe	COOH	H	H	H	H	486,5	487,1
88	CH ₂ OMe		H	H	H	F	528,5	
89	CH ₂ OMe	H		H	H	F	528,5	
90	CH ₂ OMe	F	OCHF ₂	H	H	H	526,5	527,2
91	CH ₂ OMe	H	OCHF ₂	H	H	H	508,5	509,2
92	CH ₂ OMe	F	H	H	H	OCHF ₂	526,5	527,3
93	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	CHF ₂	524,5	
94	CH ₂ OMe	F	H	H	F	H	478,5	479,0
95	CH ₂ OMe	H	OMe	H	F	H	490,5	491,3
96	CH ₂ OMe	F	OMe	H	F	H	508,5	509,0
97	CH ₂ OMe	F	H	H	H	Me	474,5	475,0
98	CH ₂ OMe	F	OMe	H	Cl	H	525,0	
99	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	Cl	525,0	525,0
100	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	CF ₃	558,5	
101	CH ₂ OMe	F	H	Me	H	CF ₃	542,5	
102	CH ₂ OMe	F	H	Cl	H	CF ₃	562,9	

103	CN	F	OMe	H	H	H	471,5	
129	CH ₂ OMe	F	OH	H	H	H	476,5	477,0
130	NH ₂	F	OH	H	H	H	447,5	447,9
131	CH ₂ OMe	COOMe	H	H	H	H	500,6	501,1
132	CH ₂ OMe	F	CH ₂ Me	H	H	H	488,6	489,3
133	CH ₂ OMe	H	OMe	H	H	H	472,5	473,1

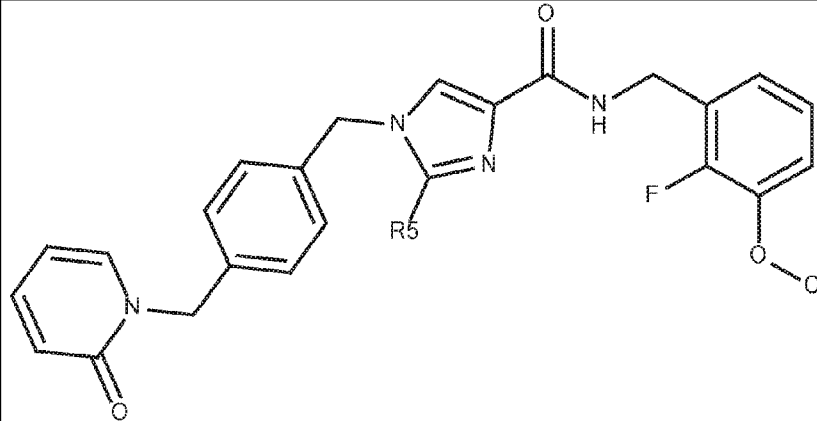
Tabelul 8

						
Nr. de exemplu	A	R5	R18	MM a bazei libere	[M+H] ⁺	
104		CH ₂ OMe	H	491,5	492,0	
105		CH ₂ OMe	F	526,5		
106		CH ₂ OMe	F	522,5	523,0	
107		CH ₂ OMe	H	508,5		

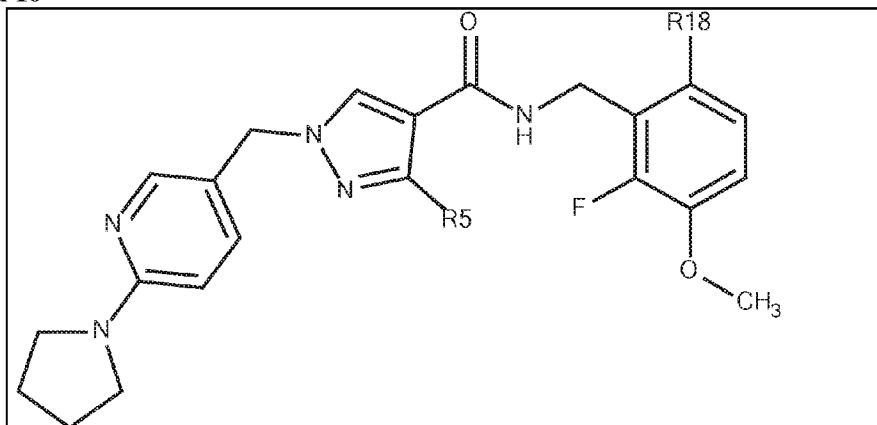
108		CH ₂ OMe	F	526,5	527,0
109		CH ₂ OMe	F	552,6	553,0
110		CH ₂ OMe	H	507,6	
111		CH ₂ OMe	H	482,5	
112		CH ₂ OMe	H	496,6	
113		NH ₂	H	448,5	
134		CH ₂ OMe	CN	502,5	
135		CH ₂ OMe	CN	479,5	
136		CF ₃	CN	503,5	

114		CH ₂ OMe	H	508,5	
115		CH ₂ OMe	H	525,0	
116		CH ₂ OMe	F	444,5	
117		CH ₂ OMe	H	431,4	
118		CH ₂ OMe	H	465,4	
119		CH ₂ OMe	H	467,4	

Tabelul 9

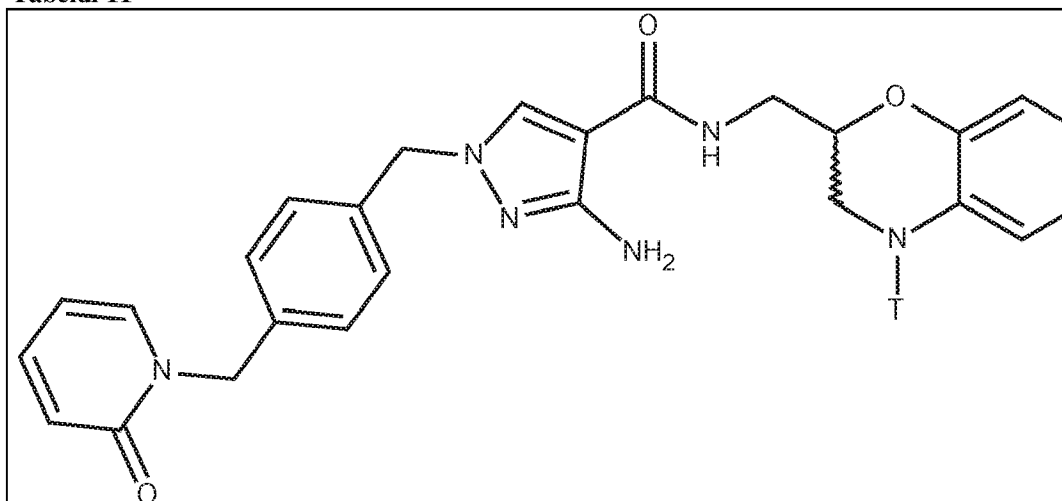
			
Număr de exemplu	R5	MM a bazei libere	[M + H] ⁺
121	Me	460,5	461,0
122	NH ₂	461,5	

123		486,5	
124	CF ₃	514,5	515,0
125	CH ₂ OMe	490,5	

Tabelul 10

Număr de exemplu	R5	R18	MM a bazei libere	[M + H] ⁺
126	CF ₃	H	477,5	478,0
127	NH ₂	H	424,5	
128	CH ₂ OMe	H	453,5	
137	CH ₂ OMe	CN	478,5	
138	CF ₃	CN	502,5	

5

Tabelul 11

Număr de exemplu	T	MM a bazei libere	[M+H] ⁺
139	Me	519,0	519,1
140	H	505,0	505,1

Tabelul 12: Nume de compuş

Nr. de exemplu	Nume
4	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
5	N-[(3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
6	N-[(3-etoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
7	1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-N-{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
8	N-[(4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
9	N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
10	N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
11	N-[(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
12	N-{[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
13	N-[(2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
14	N-[(2-clor-6-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
15	N-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
16	N-[(4-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
17	N-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
18	N-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
19	N-[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
20	N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
21	N-{[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
22	N-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
23	N-{[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
24	N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
25	N-[(2,6-dimetilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
26	1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)-N-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazol-4-carboxamidă
27	N-[(3-fluoro-2-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
28	N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
29	N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
30	N-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
31	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamidă

Nr. de exemplu	Nume
32	3-(metoximetil)-N-[(6-metilpiridină-3-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
33	N-[(4-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
34	N-[(4-acetamidopiridin-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
35	N-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
36	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamidă
37	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamidă
38	N-[(4-fluoropiridin-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
39	3-(metoximetil)-N-[(6-metilpiridină-3-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
40	3-(metoximetil)-N-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
41	N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
42	N-[(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
43	N-[(3-clorotiofen-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
44	N-[(3-cloro-5-metiltiofen-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
45	N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
46	N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-{[6-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamidă
47	N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
48	N-[(2-carbamoiilfenil)metil]-3-ciclopropil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
49	N-[(3-carbamoiilfenil)metil]-3-ciclopropil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
50	N-[(4-carbamoiilfenil)metil]-3-ciclopropil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
51	N-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamidă
52	3-ciclopropil-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
53	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
54	N-[(2-fluoro-3,6-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
55	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
56	3-(etilamino)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
57	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(izopropilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
58	3-amino-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}pirazol-4-carboxamidă
59	3-(dimetilamino)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
60	3-amino-N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă

Nr. de exemplu	Nume
	il)metil]fenil}metil]pirazol-4-carboxamidă
61	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
62	N-[(2-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
63	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{2-(trifluorometil)fenil}metil]pirazol-4-carboxamidă
64	N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
65	N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
66	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
67	N-[(3-cloro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
68	N-{[2-(difluorometil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
69	N-{[2-(difluorometil)-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
70	3-amino-N-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
71	3-acetamido-N-{[2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
72	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(N-metilacetamido)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
73	N-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
74	N-[(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
75	N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
76	N-[(5-cloro-2-cianofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
77	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
78	N-{[3-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
79	N-{[5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
80	N-{[2-(difluorometil)-6-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
81	N-{[2-(difluorometil)-5-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
82	N-{[6-(difluorometil)-2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
83	N-{[2-(difluorometil)-6-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
84	N-[(2-cloro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
85	N-[(2-carbamoi-6-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
86	N-[(2-carbamoi-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
87	acid 2-({[3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-il]formamido}metil)benzoic
88	N-{[2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă

Nr. de exemplu	Nume
89	N-{[2-fluoro-5-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
90	N-{[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
91	N-{[3-(difluorometoxi)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
92	N-{[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
93	N-{[2-(difluorometil)-6-fluoro-4-metilfenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
94	N-{[2,5-difluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
95	N-{[3-fluoro-5-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
96	N-{[2,5-difluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
97	N-{[2-fluoro-6-metilfenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
98	N-{[5-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
99	N-{[6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
100	N-{[2-fluoro-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
101	N-{[2-fluoro-4-metil-6-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
102	N-{[4-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
103	3-ciano-N-{[2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
129	N-{[2-fluoro-3-hidroxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
130	3-amino-N-{[2-fluoro-3-hidroxifenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
131	benzoat de 2-({[3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-il]formamido}metil)
132	N-{[3-etil-2-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
133	3-(metoximetil)-N-{[3-metoxifenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
104	N-{[2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopirazin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
105	N-{[2,6-difluoro-3-metoxifenil]metil}-1-({4-[(4-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamidă
106	N-{[2,6-difluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamidă
107	1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-{[2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamidă
108	N-{[2,6-difluoro-3-metoxifenil]metil}-1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamidă
109	N-{[2,6-difluoro-3-metoxifenil]metil}-1-({4-[(4-etoxi-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamidă
110	N-{[2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-1-({4-[(5-metoxi-4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamidă
111	N-{[2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{[5-(2-oxopiridin-1-il)tiofen-3-il]metil}pirazol-4-carboxamidă
112	N-{[2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({5-[(2-oxopiridin-1-

Nr. de exemplu	Nume
	il)metil]tiofen-3-il}metil}pirazol-4-carboxamidă
113	3-amino-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil}pirazol-4-carboxamidă
134	6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-[4-(4-metilpirazol-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxilic
135	6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-(2-pirolidin-1-il-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxilic
136	6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 1-(2-pirolidin-1-il-pirimidin-5-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic
114	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-fluoro-6-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil}pirazol-4-carboxamidă
115	1-({4-[(2-cloro-6-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil}pirazol-4-carboxamidă
116	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({2-[(metilamino)metil]fenil}metil}pirazol-4-carboxamidă
117	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({2-(metilamino)piridin-4-il}metil}pirazol-4-carboxamidă
118	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil}metil}pirazol-4-carboxamidă
119	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({2-(trifluorometoxi)fenil}metil}pirazol-4-carboxamidă
121	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-2-metil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil}imidazol-4-carboxamidă
122	2-amino-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil}imidazol-4-carboxamidă
123	2-ciclopropil-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({14-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil}imidazol-4-carboxamidă
124	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluorometil)imidazol-4-carboxamidă
125	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-2-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil}imidazol-4-carboxamidă
126	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({6-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}metil)-3-(trifluorometil}pirazol-4-carboxamidă
127	3-amino-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({6-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}metil}pirazol-4-carboxamidă
128	N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({6-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}metil}pirazol-4-carboxamidă
137	6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 3-metoximetil-1-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxilic
138	6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-benzilamida acidului 1-(6-pirolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilic
139	3-amino-N-[(7-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil}pirazol-4-carboxamidă
140	3-amino-N-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil}pirazol-4-carboxamidă

Tabelul 13: Date RMN ale exemplurilor (solvent d6-DMSO)

Nr. de exemplu	Deplasare chimică
4	1,98 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,86-6,90 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,19-7,29 (5H, m), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,74 (1H, t, J = 5,7 Hz)
5	1,87 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,80-6,86 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23-7,29 (4H, m), 7,53 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,75 (1H, br s)
6	1,30 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,98 (3H, s), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,9

Nr. de exemplu	Deplasare chimică
	Hz), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,78–6,84 (3H, m), 7,19–7,27 (6H, m), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,75 (1H, t, J = 5,8 Hz)
7	1,98 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19–7,33 (8H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,86 (1H, t, J = 5,9 Hz)
8	1,98 (3H, s), 2,27 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,11–7,23 (9H, m), 7,54 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,75 (1H, t, J = 5,9 Hz)
9	1,98 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,84–6,87 (2H, m), 7,09–7,13 (1H, m), 7,21–7,29 (5H, m), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,77 (1H, t, J = 5,7 Hz)
10	1,98 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,25 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,23 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 0,6), 8,51 (1H, t, J = 5,6 Hz)
11	1,98 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,22 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 3,7 Hz), 7,26 (1H, s), 7,54 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,55 (1H, t, J = 5,0 Hz)
12	1,98 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,47 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,23 (2H, s), 5,42 (2H, s), 7,20–7,24 (5H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,78 (1H, t, J = 4,8 Hz)
13	1,98 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,22 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,06–7,09 (2H, m), 7,10–7,13 (2H, m), 7,18–7,26 (3H, m), 7,37–7,44 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 5,1 Hz)
14	1,98 (3H, s), 4,49–4,50 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23–7,27 (4H, m), 7,34–7,43 (2H, m), 7,54 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,55 (1H, t, J = 4,8 Hz)
15	1,98 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 3,9 Hz), 5,21 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23–7,25 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,58–7,63 (3H, m), 8,35 (1H, s), 8,51 (1H, t, J = 4,3 Hz)
16	1,98 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,22 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,18 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,27 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,54 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,67 (1H, t, J = 5,1 Hz)
17	1,98 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,26–7,29 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 7,55 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,82 (1H, t, J = 5,8 Hz)
18	1,98 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,22 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,18–7,27 (6H, m), 7,53 (1H, s), 7,58–7,62 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,71 (1H, t, J = 5,2 Hz)
19	1,98 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19–7,23 (4H, m), 7,27–7,32 (3H, m), 7,47–7,51 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,82 (1H, t, J = 5,6 Hz)
20	1,98 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19–7,30 (6H, m), 7,36–7,40 (2H, m), 7,54 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,80 (1H, t, J = 5,7 Hz)
21	1,98 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 3,7 Hz), 5,21 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 2,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,35 (1H, s), 8,54 (1H, t, J = 4,2 Hz)
22	1,98 (3H, s), 4,61 (2H, d, J = 4,4 Hz), 5,21 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22–7,26 (3H, m), 7,38–7,40 (1H, m), 7,49–7,53 (3H, m), 8,38 (1H, s), 8,45 (1H, t, J = 4,3 Hz)
23	1,98 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,23 (2H, s), 5,44 (2H, s), 7,20–7,24 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,49 (1H, s), 8,90 (1H, t, J = 5,8 Hz)
24	1,98 (3H, s), 2,24 (6H, s), 4,31 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,98 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,18–7,29 (5H, m), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,60 (1H, t, J = 5,6 Hz)
25	1,97 (3H, s), 2,31 (6H, s), 4,38 (2H, d, J = 4,7 Hz), 5,21 (2H, s), 5,36 (2H, s), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,07–7,11 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 3,5 Hz), 7,25 (1H, s), 7,53 (1H, s), 8,26 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,38 (1H, s)
26	1,97 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,26 (6H, s), 4,34 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,21 (2H, s), 5,36

Nr. de exemplu	Deplasare chimică
	(2H, s), 6,84 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23–7,25 (3H, m), 7,53 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 4,7 Hz), 8,38 (1H, s)
27	1,98 (3H, s), 2,19 (3H, d, J = 1,7 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,04–7,09 (2H, m), 7,16–7,29 (6H, m), 7,53 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,68 (1H, t, J = 5,2 Hz)
28	1,98 (3H, s), 2,29 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,23 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,19–7,22 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,75 (1H, t, J = 5,7 Hz)
29	1,99 (3H, s), 4,55 (2H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 5,23 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,19–7,24 (3H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38–7,43 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,67–7,72 (1H, m), 8,36–8,38 (1H, m), 8,44 (1H, s), 8,76 (1H, t, J = 4,2 Hz)
30	1,99 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,24 (2H, s), 5,43 (2H, s), 7,20–7,25 (3H, m), 7,30–7,31 (2H, m), 7,49–7,50 (2H, m), 7,55 (1H, s), 8,52 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,97 (1H, d, J = 5,9 Hz)
31	3,20 (3H, m), 4,53 (2H, d, J = 2,9 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,06 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,19–6,27 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,18–7,34 (4H, m), 7,36–7,47 (1H, m), 7,76 (2H, t, J = 6,4 Hz), 8,24–8,37 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,74–8,86 (2H, m)
32	2,73 (3H, s), 3,22 (3H, s), 4,46–4,58 (4H, m), 5,08 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,20–6,27 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,20–7,32 (4H, m), 7,42 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 1,5, 6,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 8,64–8,76 (2H, m)
36	3,21 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,58 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,20–7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,9, 4,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,28 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz)
37	3,20 (3H, m), 4,53 (2H, d, J = 2,9 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,06 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,19–6,27 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,18–7,34 (4H, m), 7,36–7,47 (1H, m), 7,76 (2H, t, J = 6,4 Hz), 8,24–8,37 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,74–8,86 (2H, m)
39	2,73 (3H, s), 3,22 (3H, s), 4,46–4,58 (4H, m), 5,08 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,20–6,27 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,20–7,32 (4H, m), 7,42 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 1,5, 6,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 8,64–8,76 (2H, m)
40	3,21 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,55 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,6 Hz), 6,40 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 0,8, 8,2 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 0,8, 7,3 Hz), 7,22–7,29 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 7,3, 8,2 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,8, 2,1, 6,8 Hz), 8,28 (1H, s), 8,42 (1H, t, J = 5,8 Hz)
41	3,25 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,46–4,57 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,2 Hz), 7,17–7,28 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,21–8,29 (2H, m), 8,42 (1H, t, J = 5,4 Hz)
42	3,21 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,49 (2H, dd, J = 2,0, 5,5 Hz), 4,54 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,23 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,38–6,43 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 3,0, 8,9 Hz), 7,20–7,25 (2H, m), 7,25–7,30 (2H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,65 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 1,5, 6,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,31 (1H, t, J = 5,5 Hz)
45	3,17 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,06 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 6,8, 1,3 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38–7,42 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (1H, s), 8,36–8,43 (1H, m)
46	1,91–1,93 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,31–3,36 (4H, m), 4,54 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,12 (2H, s), 6,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,68 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 5,2 Hz)
47	1,98 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,20 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, s), 7,41 (1H, dd,

Nr. de exemplu	Deplasare chimică
	J = 8,6, 2,0 Hz), 7,52 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,7 Hz)
48	0,72–0,75 (2H, m), 0,80–0,84 (2H, m), 2,50–2,55 (1H, m), 4,52 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,21–6,25 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27–7,30 (1H, m), 7,35–7,49 (4H, m), 7,77 (1H, dd, J = 1,9, 6,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,31 (1H, t, J = 6,0 Hz)
49	0,72–0,76 (2H, m), 0,79–0,84 (2H, m), 2,52–2,64 (1H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,20–6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38–7,44 (4H, m), 7,72–7,77 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,9 Hz)
50	0,73–0,76 (2H, m), 0,79–0,84 (2H, m), 2,57–2,62 (1H, m), 4,41 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,07 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,21–6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27–7,35 (4H, m), 7,39–7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,9, 6,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 6,0 Hz)
51	4,52 (2H, d, J = 3,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,20–6,24 (1H, m), 6,38 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,26 (4H, s), 7,39–7,45 (1H, m), 7,63 (3H, t, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 4,8, 1,9 Hz), 8,35 (1H, s), 8,51 (1H, t, J = 4,5 Hz)
52	0,72–0,75 (2H, m), 0,79–0,82 (2H, m), 2,56–2,62 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,06 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,21–6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,86–6,90 (1H, m), 7,04–7,07 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39–7,43 (1H, m), 7,76 (1H, q, J = 5,1 Hz), 8,12 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,9 Hz)
53	3,2 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,52 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,86–6,90 (1H, m), 7,05–7,10 (2H, m), 7,22–7,27 (4H, m), 7,39–7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz), 8,24 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,7 Hz)
54	3,16 (3H, s), 3,77 (6H, d, J = 1,8 Hz), 4,39 (2H, dd, J = 1,6, 5,2 Hz), 4,45 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,36–6,40 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J = 1,7, 9,1 Hz), 7,05 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,17–7,27 (4H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2,1, 6,8 Hz), 7,95 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,21 (1H, s)
58	4,36 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,21–6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27–7,31 (2H, m), 7,38–7,43 (3H, m), 7,76 (1H, dd, J = 2,0, 6,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,9 Hz)
59	2,72 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,07 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,21–6,25 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86–6,89 (1H, m), 7,04–7,07 (2H, m), 7,21–7,25 (4H, m), 7,39–7,41 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,9, 1,6 Hz), 8,07 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,8 Hz)
62	3,20 (3H, s), 4,42 (2H, J = 5,7 Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,13–7,38 (8H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,8 Hz)
63	3,20 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,22–7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,5, 2,1 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,29 (1H, s), 8,43 (1H, t, J = 5,8 Hz)
64	3,20 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,52 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,80–6,81 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J = 9,6, 8,9 Hz), 7,20–7,30 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 9,2, 6,6, 2,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,25 (1H, s), 8,33 (1H, t, J = 5,7 Hz)
65	2,28 (3H, s), 3,20 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,52 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,93–7,04 (2H, m), 7,18–7,30 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 9,2, 6,6, 2,1 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1

Nr. de exemplu	Deplasare chimică
	Hz), 8,24 (1H, s), 8,30 (1H, t, J = 5,7 Hz),
66	3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,49 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1 Hz), 7,02 (1H, dt, J = 1,9, 9,2 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 5,3, 9,3 Hz), 7,18–7,27 (4H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,24 (1H, t, J = 5,3 Hz)
67	3,21 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,54 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,40 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,2 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 1,4, 2,4 Hz), 6,87–6,93 (2H, m), 7,21–7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,9 Hz)
68	3,18 (3H, d, J = 0,7 Hz), 4,53 (4H, d, J = 8,8 Hz), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, tt, J = 1,0, 6,7 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,13–7,45 (8H, m), 7,51 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,0, 6,8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,9 Hz)
69	3,19 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14–7,48 (7H, m), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,9 Hz)
70	4,14 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,55 (2H, br s), 5,04 (2H, s), 6,20 (1H, td, J = 6,7, 1,3 Hz), 6,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,20–7,29 (4H, m), 7,37–7,42 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,60 (3H, br s), 7,74 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 8,40 (1H, br s), 12,01–12,19 (1H, m)
71	1,98 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,04 (2H, s), 5,59 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 9,1, 0,5 Hz), 6,79–6,83 (1H, m), 7,03–7,05 (2H, m), 7,08–7,10 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,39–7,43 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 9,13 (1H, t, J = 5,9 Hz), 10,53 (1H, s)
72	1,93 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,05 (2H, s), 5,64 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,3 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,79–6,81 (1H, m), 6,87 (1H, br s), 7,03–7,06 (2H, m), 7,07–7,11 (2H, m), 7,18–7,21 (2H, m), 7,39–7,44 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz), 9,08 (1H, br s)
73	3,22 (3H, s), 4,46 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,51 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15–7,29 (5H, m), 7,38–7,46 (1H, m), 7,54–7,64 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,5, 6,8 Hz), 8,20 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,4 Hz)
76	3,22 (3H, s), 4,54 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,40 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1 Hz), 7,20–7,30 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,2 Hz), 7,52–7,59 (2H, m), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 7,84–7,91 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,58 (1H, t, J = 5,7 Hz)
77	3,21 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,47–4,55 (4H, m), 5,06 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,17–7,31 (5H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,20 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,2 Hz)
78	3,20 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,49–4,56 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22–7,29 (4H, m), 7,39–7,44 (1H, m), 7,55 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,8 Hz)
79	3,20 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,53 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,40 (1H, dt, J = 1,0, 9,1 Hz), 6,96–7,05 (2H, m), 7,22–7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,29 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,8 Hz)
80	3,16 (3H, s), 4,43–4,52 (4H, m), 5,05 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,2 Hz), 7,23 (4H, q, J = 8,3 Hz), 7,31–7,62 (5H, m), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, t, J = 5,4 Hz)
81	3,18 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,51 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,40 (1H, dt, J = 1,2, 9,0 Hz), 6,88–6,98 (2H, m), 7,03–7,33 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7,

Nr. de exemplu	Deplasare chimică
	2,1, 6,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 5,8 Hz)
83	3,12 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,52–4,59 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, t, J = 1,0, 9,2 Hz), 7,15–7,44 (8H, m), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,08 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,22 (1H, s)
85	3,17 (3H, s), 4,44 (2H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,14–7,32 (6H, m), 7,34–7,44 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,07–8,18 (2H, m), 8,21 (1H, s)
86	3,21 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,82–6,91 (2H, m), 7,18–7,33 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,8, 2,1 Hz), 7,81 (1H, br s), 8,25 (1H, s), 8,30 (1H, t, J = 6,0 Hz)
87	3,21 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 1,3, 9,1 Hz), 7,21–7,28 (4H, m), 7,32–7,44 (3H, m), 7,51 (1H, td, J = 1,5, 7,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,1, 6,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,08 (1H, br s)
90	3,21 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,16–7,31 (7H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,38–7,44 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,26 (1H, s), 8,45 (1H, t, J = 5,8 Hz)
91	3,20 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,54 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,02–7,10 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,21–7,29 (4H, m), 7,35–7,43 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,24 (1H, s), 8,41 (1H, t, J = 5,9 Hz)
92	3,18 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,47 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,6, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36–7,47 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,11 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,20 (1H, s)
94	3,21 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,1 Hz), 7,15 (2H, dd, J = 4,9, 8,4 Hz), 7,20–7,30 (5H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,8 Hz)
95	3,21 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,55 (2H, s), 5,08 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,19–6,27 (1H, m), 6,40 (1H, dd, J = 0,6, 9,2 Hz), 6,65–6,75 (3H, m), 7,22–7,31 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 9,0 Hz), 7,73–7,81 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,9 Hz)
96	3,21 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,53 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,68 (1H, ddd, J = 9,0, 4,9, 3,1 Hz), 7,02 (1H, ddd, J = 10,1, 6,8, 3,1 Hz), 7,19–7,30 (4H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 5,8 Hz)
97	2,37 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,42 (2H, dd, J = 1,7, 5,1 Hz), 4,48 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, dt, J = 0,9, 9,2 Hz), 7,02 (2H, dd, J = 8,0, 11,8 Hz), 7,16–7,29 (5H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,74 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 8,04 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,22 (1H, s)
99	3,18 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,49 (4H, d, J = 4,9 Hz), 5,06 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,7, 1,4, 9,1 Hz), 7,12–7,28 (6H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,7 Hz), 8,14 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,21 (1H, s)
129	3,20 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,52 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 6,6, 1,2 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,73 (1H, dt, J = 6,4, 1,4 Hz), 6,83 (1H, dt, J = 8,2, 1,7 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38–7,43 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,7 Hz), 8,24 (1H, s), 8,28 (1H, t, J = 5,1 Hz), 9,73 (1H, br s)
130	4,35 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,03 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,36 (2H, br s), 6,22 (1H, dt, J = 6,6, 1,2 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,70 (1H, dt, J = 7,6, 1,4 Hz), 6,82 (1H, dt, J = 8,3, 1,6 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1

Nr. de exemplu	Deplasare chimică
	H _z), 7,38–7,43 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 7,0, 1,8 Hz), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 5,6 Hz), 9,70 (1H, br, s)
131	3,20 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,68 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, ddd, J = 0,6, 1,3, 9,1 Hz), 7,22–7,28 (4H, m), 7,36–7,43 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 1,2, 7,9 Hz), 7,56 (1H, dt, J = 1,5, 7,5 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,32 (1H, t, J = 5,9 Hz)
132	1,16 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,20 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,52 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,13–7,30 (6H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,8 Hz)
133	3,19 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,53 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,39 (1H, dt, J = 1,0, 9,1 Hz), 6,78–6,83 (1H, m), 6,83–6,88 (2 H, m), 7,18–7,30 (5 H, m), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 0,7, 2,1, 6,7 Hz), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, t, J = 5,9 Hz)
104	3,20 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,52 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,87–6,90 (1H, m), 7,04–7,10 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,30–7,35 (3H, m), 7,76 (1H, dd, J = 4,3, 1,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,26 (1H, s), 8,36 (1H, t, J = 5,7 Hz)
106	2,10 (3H, d, J = 0,6 Hz), 3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,49 (2H, s), 5,01 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,07 (1H, dd, J = 6,9, 1,9 Hz), 6,20 (1H, s), 7,01 (1H, td, J = 9,2, 1,7 Hz), 7,09–7,15 (1H, m), 7,18–7,24 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,20 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 5,0 Hz)
108	3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,50 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,49 (2H, s), 5,00 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J = 10,0, 5,4 Hz), 7,01 (1H, td, J = 9,2, 1,7 Hz), 7,09–7,15 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53–7,58 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 4,6, 3,4 Hz), 8,21 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 5,2 Hz)
109	2,50 (3H, t, J = 1,8 Hz), 3,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,49 (2H, s), 4,98 (2H, s), 5,25 (2H, s), 5,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,92 (1H, dd, J = 7,6, 2,9 Hz), 7,01 (1H, td, J = 9,2, 1,7 Hz), 7,09–7,15 (1H, m), 7,18–7,23 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,20 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 5,1 Hz)
121	2,26 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,22 (1H, ddd, J = 6,6, 6,6, 1,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,81–6,85 (1H, m), 7,00–7,07 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 8,9, 6,5, 2,0 Hz), 7,64 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 6,7, 2,0 Hz), 8,31 (1H, t, J = 6,0 Hz)
124	3,82 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,08 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J = 6,6, 1,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,85 (1H, dt, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,01–7,08 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 8,8, 6,6, 2,1 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz), 8,09 (1H, s), 8,68 (1H, br s)
126	1,90–1,94 (4H, m), 3,31–3,37 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,26 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,85–6,90 (1H, m), 7,03–7,10 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,82, 4,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,8 Hz)
139	2,81 (3H, s), 2,98 (1H, dd, J = 12,0, 7,3 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 12,0, 2,6 Hz), 3,35–3,45 (2H, m), 4,26–4,28 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,37 (2H, br s), 6,22 (1H, td, J = 6,6, 1,3 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,21 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39–7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,0, 1,9 Hz), 7,99 (1H, s), 8,00 (1H, t, J = 5,7 Hz)
140	2,96–3,02 (1H, m), 3,29–3,34 (1H, m), 3,34–3,43 (2H, m), 4,07–4,12 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,36 (2H, br s), 5,93 (1H, br s), 6,22 (1H, td, J = 6,7, 1,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,55–6,58 (1H, m), 6,68–6,71 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39–7,43 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,0, 2,0 Hz), 7,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,99 (1H, s)

Metode biologice

Capacitatea compușilor având formula (I) de a inhiba kalikreina plasmatică poate fi determinată folosind următoarele analize biologice:

Determinarea IC₅₀ pentru kalikreina plasmatică

Activitate inhibitoare a kalikreinei plasmatice *in vitro* a fost determinată folosind metodele publicate standard (vezi de exemplu Johansen și colab., *Int. J. Tiss. Reac.*, 1986, 8, 185; Shori și colab., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43, 1209; Sturzebecher și colab., *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1992, 373, 1025). Kalikreina plasmatică umană (Protogen) a fost incubată la temperatura de 25°C cu substratul fluorogen H-DPro-Phe-Arg-AFC și diferite concentrații ale compusului de test. Activitatea enzimelor reziduale (viteza inițială de reacție) a fost determinată prin măsurarea schimbării absorbanței optice la 410 nm și a fost determinată valoarea IC₅₀ pentru compusul de test.

10 Datele obținute din aceste analize sunt prezentate în Tabelul 14.

Compușii selectați au fost examinați în continuare pentru activitatea inhibitoare împotriva enzimei corelate KLK1. Capacitatea compușilor având formula (I) de a inhiba KLK1 poate fi determinată folosind următoarea analiză biologică:

Determinarea IC₅₀ pentru KLK1

15 Activitate inhibitoare KLK1 *in vitro* a fost determinată folosind metodele publicate standard (vezi de exemplu Johansen și colab., *Int. J. Tiss. Reac.*, 1986, 8, 185; Shori și colab., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43, 1209; Sturzebecher și colab., *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1992, 373, 1025). KLK1 umană (Callbiochem) a fost incubată la temperatura de 25°C împreună cu substratul fluorogen H-DVal-Leu-Arg-AFC și diferite concentrații ale compusului de test.

20 Activitatea enzimelor reziduale (viteza inițială de reacție) a fost determinată prin măsurarea schimbării absorbanței optice la 410 nm și a fost determinată valoarea IC₅₀ pentru compusul de test.

Datele obținute din această analiză sunt prezentate în Tabelul 14.

25 Compușii selectați au fost analizați în continuare pentru activitatea inhibitoare împotriva enzimei asociate FXIa. Capacitatea compușilor având formula (I) de a inhiba FXIa poate fi determinată folosind următoarea analiză biologică:

Determinarea inhibiției % pentru FXIa

30 Activitatea inhibitoare asupra FXIa *in vitro* a fost determinată folosind metodele standard publicate (vezi de exemplu Johansen și colab., *Int. J. Tiss. Reac.*, 1986, 8, 185; Shori și colab., *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43, 1209; Sturzebecher și colab., *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1992, 373, 1025). FXIa umană (Enzme Research Laboratories) a fost incubată la temperatura de 25°C cu substratul fluorogen Z-Gly-Pro-Arg-AFC și 40 ?M din compusul de test. Activitatea enzimelor reziduale (viteza inițială de reacție) a fost determinată prin măsurarea schimbării absorbăței optice la 410 nm.

35 Datele obținute din această analiză sunt prezentate în Tabelul 14

Tabelul 14

Nr, de exemplu	IC ₅₀ (PKal umană) nM	IC ₅₀ (KLK1 umană) nM	% Inhibiție @ 40 μM (FXIa umană)
1	698	>10000	0
2	8,7	>10000	8
3	2580	>10000	3
4	136	>10000	
5	364	>10000	
6	2360	>10000	0
7	>10000	>10000	
8	539	>10000	
9	239	>10000	
10	1270	>10000	
11	456	>10000	
12	746	>10000	
13	439	>10000	
14	514	>10000	
15	219	>10000	
16	263	>10000	
17	865	>10000	
18	373	>10000	
19	1130	>10000	

Nr, de exemplu	IC ₅₀ (PKal umană) nM	IC ₅₀ (KLK1 umană) nM	% Inhibiție @ 40 μM (FXIa umană)
20	740	>10000	
21	257	>10000	
22	1350	>10000	
23	1060	>10000	
24	717	>10000	
25	1840	>10000	
26	1340	>10000	
27	>10000	>10000	
28	280	>10000	
29	2190	>10000	
30	915	>10000	
31	392	>10000	
32	7870	>10000	
36	4170	>10000	0
37	392	>10000	0
39	7870	>10000	0
40	3700	>10000	1
41	3,3	>40000	0
42	831	>10000	1
45	144	>10000	
46	2400	>10000	
47	753	>10000	
48	647	>10000	2
49	5450	>10000	0
50	1800	>10000	
51	48,9	>40000	
52	23,3	>40000	1
53	20,2	>10000	
54	2,1	>40000	17
58	5780	>10000	0
59	73,4	>10000	0
62	572	>10000	0
63	342	>10000	0
64	35,2	>10000	0
65	43,3	>10000	0
66	4,6	>10000	4
67	393	>10000	0
68	81,1	>10000	6
69	16,8	>40000	0
70	26,7	>10000	6
71	300	>10000	0
72	6610	>10000	1
73	120	>10000	8
76	28,3	>40000	5
77	0,6	>40000	28
78	612	>10000	0
79	14,7	>40000	2
80	20,4	>40000	
81	2,3	>40000	1
83	6,8	>40000	14
85	79,2	>40000	46
86	8,7	>40000	
87	>10000	>10000	2
90	154	>40000	2
91	523	>10000	0

Nr. de exemplu	IC ₅₀ (PKal umană) nM	IC ₅₀ (KLK1 umană) nM	% Inhibiție @ 40 μM (FXIa umană)
92	16,0	>10000	4
94	780	>10000	0
95	308	>40000	1
96	75,0	>40000	0
97	153	>10000	0
99	6,4	>10000	4
129	437	>40000	0
130	174	>40000	0
131	1510	>10000	0
132	135	>40000	0
133	90,2	>10000	1
104	691	>10000	0
106	140	>10000	2
108	5,5	>10000	
109	2980	>10000	2
121	43,9	>10000	0
124	191	>10000	0
126	742	>10000	10
139	64,7	>40000	33
140	10,6	>40000	9

Parametri farmacocinetici

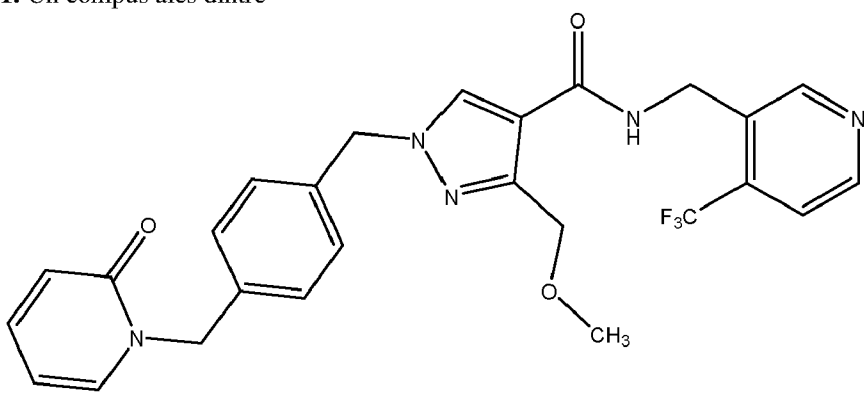
- Studiile farmacocinetice ale compușilor din Tabelul 15 au fost efectuate pentru a evalua parametrii farmacocinetici după o singură doză orală la șobolani Sprague-Dawley de sex masculin.
- 5 Doi șobolani au primit o singură doză po de 5 ml/kg dintr-o compoziție nominală de 2 mg/ml (10 mg/kg) de compus de test în vehicul. După administrare, s-au recoltat probe de sange pe o perioadă de 24 de ore. Moemtele de timp de prelevare a probelor au fost de 5, 15 și 30 de minute apoi de 1, 2, 4, 6, 8 și 12 ore. După colectare, probele de sânge au fost centrifugate și fracția de plasmă a fost analizată pentru concentrația compusului de test prin LCMS. Datele de expunere
- 10 orală obținute din aceste studii sunt prezentate mai jos:

Tabelul 15: Date privind expunerea orală

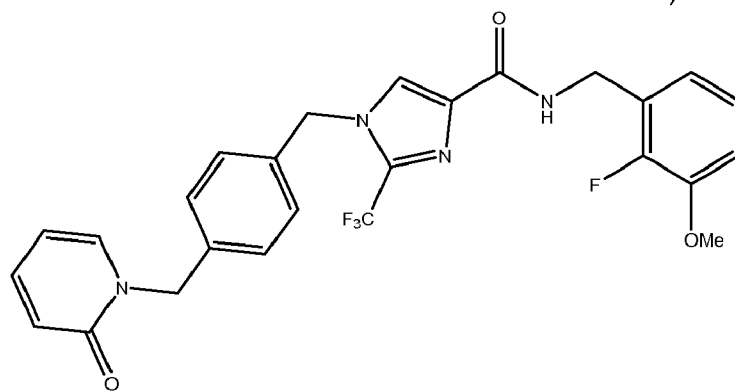
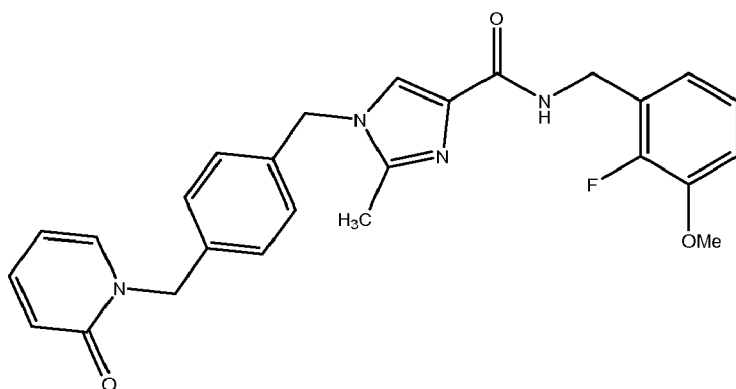
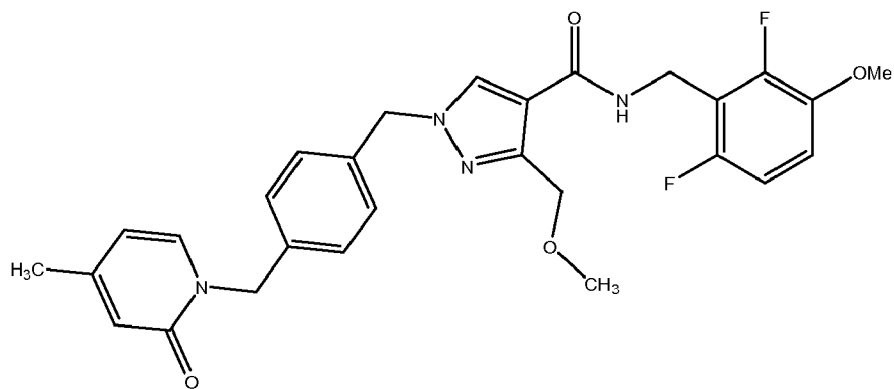
Nr. de exemplu	Vehicul	Doza (mg/kg)	po	Cmax (ng/ml)	Tmax (minute)
2	10% DMSO / 10% cremofor / 80% SWFI	9,5		351	60
41	10% DMSO / 10% cremofor / 80% SWFI	10,5		1534	180
51	5% cremofor / 5% etanol / 90% soluție salină tamponată cu fosfat	13,7		101	15
52	10% DMSO / 10% cremofor / 80% SWFI	17,9		1472	45
53	10% DMSO / 10% cremofor / 80% SWFI	8,6		1031	15
66	10% DMSO / 10% cremofor / 80% SWFI	11,3		2892	60
77	10% DMSO / 10% cremofor / 80% SWFI	5,5		397	30

(56) Referințe bibliografice citate in raportul de documentare:

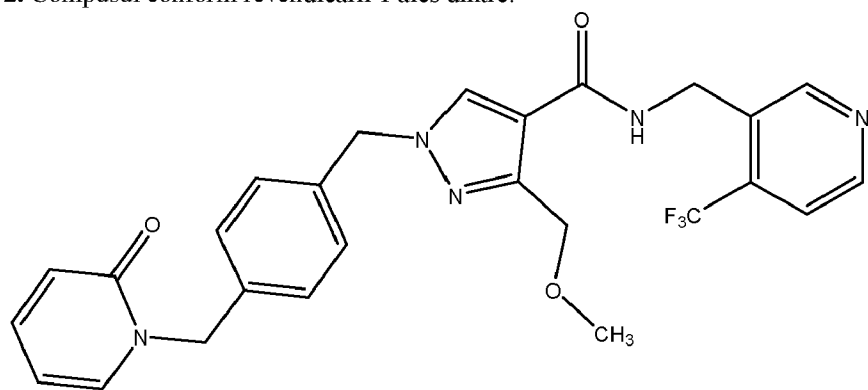
- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 18 December 2008 (2008-12-18), Chemical catalogue: AKos Consulting and Solutions GmbH: "2-Thiophenecarboxamide", XP055244196,
- WO-A1-2005/049578
- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 January 2009 (2009-01-22), Chemical catalogue: AKos Consulting and Solutions GmbH: "2-Thiophenecarboxamide, 4-[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(4-morpholinyl)", XP055244198, Database accession no. 1094996-93-6
- WO-A1-2007/113289
- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 August 2012 (2012-08-03), Chemical catalogue: Ukorrgsyntez Ltd: "1H-Pyrazole-4-carboxamide, N-[[4-[(2-amino-2-oxoethyl)amino]carbonyl]phenyl]methyl]-3-(4-methylphenyl)-1-[(4-methylphenyl)methyl]-", XP055244204, Database accession no. 1386189-59-8
- WO-A1-2012/017020
- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 August 2009 (2009-08-02), Chemical Catalogue: Ambinter: "1H-Pyrazole-4-carboxamide, N-[[4-(acetyl amino)phenyl]methyl]-3-(4-methylphenyl)-1-[(4-methylphenyl)methyl]-", XP055244636, Database accession no. 1171693-25-6
- WO-A1-2013/111108
- WO-A1-2014/108679
- WO-A1-2014/188211

(57) Revendicări:**1. Un compus ales dintre**

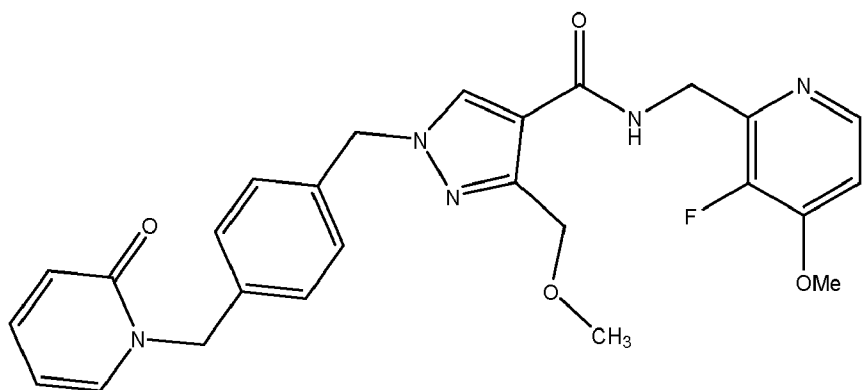




și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestora.
2. Compusul conform revendicării 1 ales dintre:

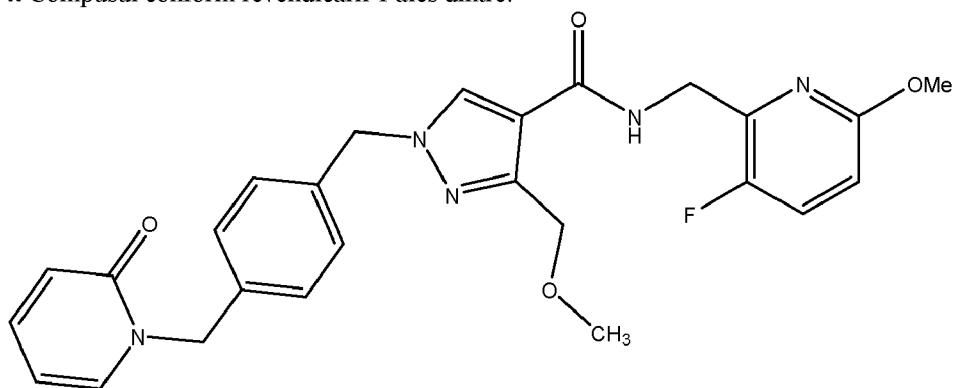


și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestuia.
3. Compusul conform revendicării 1 ales dintre:



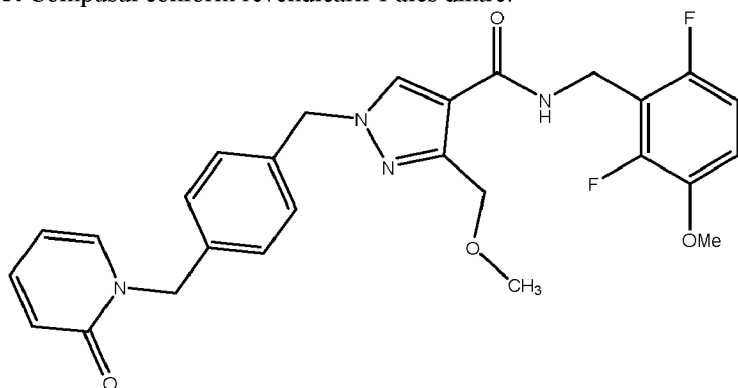
și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestuia.

4. Compusul conform revendicării 1 ales dintre:



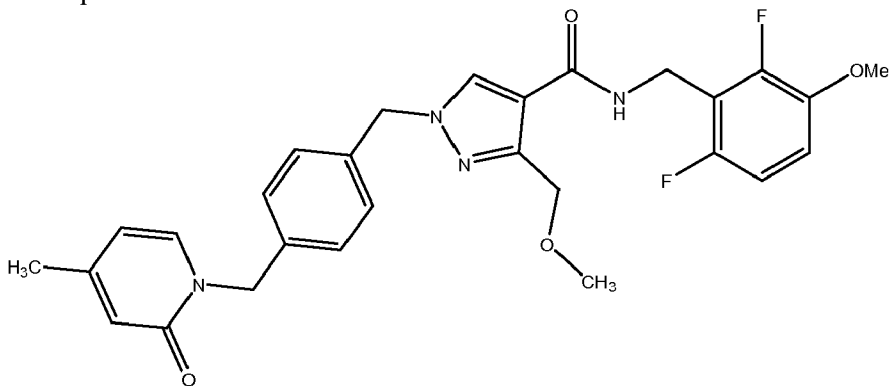
și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestuia.

5. Compusul conform revendicării 1 ales dintre:



și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestuia.

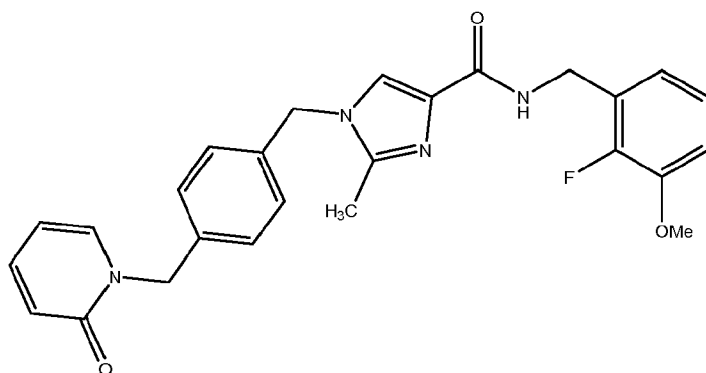
6. Compusul conform revendicării 1 ales dintre:



și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestuia.

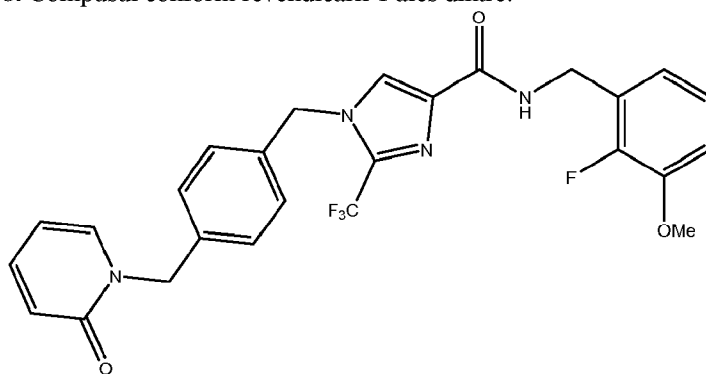
7. Compusul conform revendicării 1 ales dintre:

53



și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestuia.

8. Compusul conform revendicării 1 ales dintre:



și săruri acceptabile farmaceutic și solvați acceptabili farmaceutic ale acestuia.

9. Compoziție farmaceutică cuprinzând un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat acceptabil farmaceutic al acestuia, conform oricăreia dintre revendicările 1 la 8 și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.