

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891268** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2018.11.30

(22) Дата подачи заявки
2016.12.16

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/08 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
КИНАЗЫ**

(31) **1522245.8; 1613945.3**

(32) **2015.12.16; 2016.08.15**

(33) **GB**

(86) **PCT/GB2016/053968**

(87) **WO 2017/103611 2017.06.22**

(71) Заявитель:
ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гизо Никола (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям. Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы тирозинкиназы. В частности, соединения согласно настоящему изобретению можно применять в качестве ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК). Изобретение также предусматривает применение соединений для лечения состояний, поддающихся лечению путем ингибирования тирозинкиназы Брутона, например рака, лимфомы, лейкоза и иммунологических заболеваний.

A1

201891268

201891268

A1

**СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
КИНАЗЫ**

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые можно применять в качестве ингибиторов киназы, а также способам получения таких соединений и применения таких соединений. В частности, настоящее изобретение относится к ингибиторам тирозинкиназы Брутона (ВТК).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Киназы представляют собой класс ферментов, которые контролируют перенос фосфатных групп от донора фосфатных групп, например, АТФ, к конкретным субстратам. Протеинкиназы являются большой подгруппой киназ, которые играют центральную роль в регуляции различных видах сигнализации и клеточных процессов, а ВТК является одной из таких протеинкиназ.

[0003] ВТК является членом src-родственного семейства цитоплазматических киназ. ВТК участвует в пути передачи сигнала В-клеточного рецептора (BCR) в В-клетках, который необходим для развития, активации и выживания В-клеток. Соответственно, ингибиторы ВТК разрабатываются с целью лечения В-клеточных злокачественных образований, зависимых от сигнализации BCR, таких как хронической лимфоцитарный лейкоз (CLL, ХЛЛ) и неходжкинская лимфома (NHL, НХЛ) (Buggy 2012). ВТК также экспрессируется в определенных миелоидных клетках, включая моноциты/ макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки. Было обнаружено, что в этих миелоидных клетках ВТК участвует в опосредуемой иммунными комплексами активации FcγR и FcεR, которая, как считают, вносит вклад в патогенез ревматоидного артрита (РА) (Whang 2014). Кроме того, ВТК необходима для созревания остеокластов, и, соответственно, ингибирование ВТК может предотвращать эрозию костей, связанную с РА. Критическая роль ВТК в В-клетках и миелоидных клетках сделала ВТК привлекательной мишенью для лечения не только В-клеточных

злокачественных образований, но также для лечения аутоиммунных заболеваний.

[0004] Ибрутиниб представляет собой необратимый ингибитор ВТК, одобренный для лечения для лечения ХЛЛ, мантийноклеточной лимфомы (МСЛ, МКЛ) и макроглобулинемии Вальденстрема (WM, MB). С момента первого раскрытия ибритиниба появился ряд патентных заявок, относящихся к структурам, близко родственными ибритинибу, см, например, WO 2012/158843, WO 2012/158764, WO 2011/153514, WO 2011/046964, US 2010/0254905, US 2010/0144705, US 7718662, WO, 2008/054827 и WO 2008/121742.

[0005] Другие ингибиторы Vtk раскрыты в документах WO 2013/010136, US 9090621, WO 2015/127310, WO 2015/095099 и US 2014/221333. Ингибиторы киназы также раскрыты в документах US 6660744, US 2002/0156081, US 2003/0225098 и WO 01/19829.

[0006] Ибрутиниб также необратимо связывает индуцируемую интерлейкином-2 тирозинкиназу (ITK) (Dubovsky 2013). ITK играет решающую роль в стимулированном FcR функционировании природных киллеров (NK), которое необходимо для антителозависимой клеточной цитотоксичности, реализуемой NK-клетками (ADCC, АЗКЦ). АЗКЦ представляет собой механизм, который, как считается, активируется анти-CD20 антителами, такими как ритуксимаб, при этом было показано, что ибрутиниб противодействует этому механизму *in vitro* (Kohrt 2014). Поскольку комбинированная химиотерапия с применением ритуксимаба является современным стандартом лечения В-клеточных злокачественных образований, было бы желательно иметь ингибитор ВТК, характеризующийся высокой селективностью в отношении ВТК по сравнению с ITK.

[0007] Наблюдаемые при клиническом применении нежелательные эффекты включают фибрилляцию предсердий, диарею, высыпания, артралгию и кровотечения (вкладка в упаковку IMBRUVICA, 2014). Также известно, что известные ингибиторы ВТК, например, ибрутиниб, вызывают побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, которые, как считают, обусловлены вторичной активностью по ингибированию рецептора фактора роста эндотелия (EGFR). Соответственно, желательно иметь ингибитор ВТК, характеризующийся высоким ингибированием ВТК и низким

ингибированием EGFR, что позволило бы снизить или исключить побочные эффекты со стороны пищеварительной системы.

[0008] Необратимые и ковалентные ингибиторы ВТК специфично нацелены на остаток цистеина С481 в ВТК. После лечения ибрутинибом возникали случаи первичной и вторичной устойчивости. В литературе описаны мутации в ВТК, такие как С481S, С481Y, С481R, С481F и сообщается, что они очевидно вмешиваются в связывание лекарственного средства (Woyach 2014; Maddocks 2015). Ожидается, что количество наблюдаемых случаев устойчивости будет возрастать во временем в результате расширения клинического применения вне рамок клинических испытаний (Zhang 2015).

[0009] Соответственно, задачей настоящего изобретения является обеспечение ингибиторов ВТК с другим характером связывания, в частности, к обратимым ингибиторам. Дополнительно, задачей настоящего изобретения является обеспечение ингибиторов ВТК с высокой селективностью в отношении ингибирования ВТК относительно ингибирования EGFR и ИТК.

[0010] Кроме того, задачей некоторых вариантов реализации настоящего изобретения является обеспечения новых средств для лечения рака. В частности, задачей некоторых вариантов реализации настоящего изобретения является обеспечение соединений, обладающих активностью, сравнимой с активностью существующих средств лечения рака, но также обладающих эффективностью против мутаций. Один из аспектов настоящего изобретения направлен на получение ингибиторов, эффективных против мутаций С481.

[0011] Задачей некоторых вариантов реализации настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые демонстрируют более низкую цитотоксичность, чем соединения, известные из уровня техники и существующие терапевтические средства.

[0012] Другой задачей некоторых вариантов реализации настоящего изобретения является обеспечение удобного фармакокинетического профиля и подходящего периода действия после введения. Еще одной задачей некоторых вариантов реализации этого изобретения является обеспечение соединений, в которых

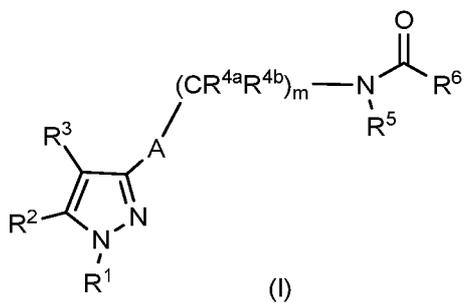
метаболизируемые фрагменты или фрагменты лекарственного средства после всасывания относятся к категории GRAS (считающиеся в целом безопасными).

[0013] Некоторые из вариантов реализации настоящего изобретения решают некоторые или все из описанных выше задач.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РАСКРЫТИЯ

[0014] В соответствии с настоящим изобретением предложены соединения, раскрытые ниже. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены соединения, способные ингибировать тирозинкиназу Брутона (ВТК) и применение этих соединений в ингибировании ВТК. В соответствии с настоящим изобретением предложен способ лечения состояний, модулируемых киназой ВТК. Согласно настоящему изобретению предложены соединения для применения в лечение состояния, модулируемого киназой ВТК.

[0015] В первом аспекте изобретения предложено соединение, соответствующее формуле (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где

A представляет собой кольцо, выбранное из замещенных или незамещенных: фенила, пиридина, пиридазина, пиримидина или пиазина, причем, если A является замещенным, он содержит от 1 до 4 R⁷;

R¹ представляет группу, выбранную из: C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ алкокси, C₂₋₈ алкилового эфира, -C(O)R^A, C₃₋₁₀ карбоциклической группы, 3-10 - членной гетероциклической группы, C₁₋₈ алкила, замещенного C₃₋₁₀ карбоциклической группой, и C₁₋₈ алкила, замещенного 3-10 - членной гетероциклической группой, причем каждая из вышеупомянутых групп может быть незамещенной или содержать от 1 до 5 заместителей, выбранных из:

галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкилового эфира, $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $-CN$, $=O$, $-OC(O)R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-NR^A C(O)R^B$, $-C(O)NR^A R^B$, $-NR^A S(O)_2 R^B$, $-S(O)_2 NR^A R^B$, бензоила, 5- или 6-членного гетероциклоарила, 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^A$ и C_{1-4} алкокси, замещенного группой $-OR^A$, или единственный атом в R^1 содержит два заместителя с образованием 3-6-членного гетероциклоалкильного или циклоалкильного кольца;

R^2 представляет группу, выбранную из: $-OH$, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 3-10 - членной гетероциклической группы, алкила, замещенного группой $-OR^C$, C_{1-8} алкила, замещенного C_{3-10} карбоциклической группой, алкила, замещенного 3-10 - членной гетероциклической группой, и $-NR^C R^D$;

R^3 представляет $-C(O)NR^E R^F$, C_{1-6} алкил, замещенный $-OR^G$, или C_{1-6} галогеналкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо в каждом случае выбраны из: H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^H$;

R^5 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^6 представляет собой группу, выбранную из замещенных или незамещенных: фенила или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, причем, в случае, когда R^6 замещен, он содержит от 1 до 5 заместителей, независимо в каждом случае выбранных из: галогена, $-OR^I$, $-NR^I R^J$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^I$;

R^7 выбран из: H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^H$;

m представляет собой 1 или 2;

R^A и R^B в каждом случае независимо выбраны из: H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, фенила, бензила или C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^H$;

R^C , R^D , R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, незамещенной C_{3-10} карбоциклической группы, C_{1-4} алкила, замещенного незамещенной C_{3-10} карбоциклической группой, C_{1-4} алкила, замещенного C_{3-10}

карбоциклической группой, замещенной 1 или 2 группами R^H или $-OR^H$, и 3-10-членной гетероциклической группы;

R^G , R^I и R^J независимо в каждом случае выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^H$; и

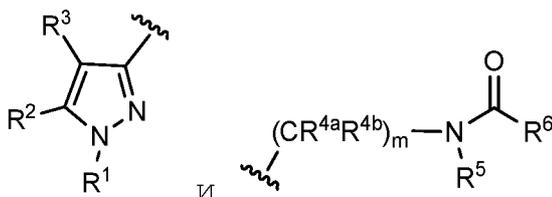
R^H выбран из H или C_{1-4} алкила.

[0016] В одном из вариантов реализации А представляет собой незамещенный фенил, незамещенный пиридин, фенил, замещенный 1-4 группами R^7 , или пиридин, замещенный 1-4 группами R^7 .

[0017] В предпочтительном варианте А представляет собой незамещенный фенил, незамещенный пиридин, незамещенный пиридазин, незамещенный пиримидин, незамещенный пиазин, или фенил, замещенный 1 или 2 группами R^7 .

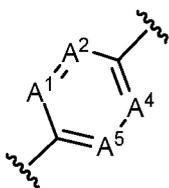
[0018] В одном из вариантов реализации А представляет собой незамещенный фенил, незамещенный пиридил или фенил, замещенный 1-4 группами R^7 (необязательно 1 или 2 группами R^7). В одном из вариантов реализации А представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный 1-4 группами R^7 .

[0019] Из структурной Формулы (I) специалисту понятно, что группа «А» замещена двумя группами, показанными ниже (и также необязательно может быть замещена 1-4 группами R^7).



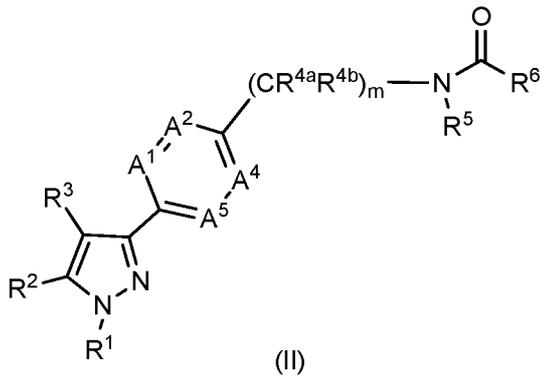
Эти две группы могут быть пара-заместителями на А. Другими словами, эти две группы могут представлять собой 1,4-заместители на А.

[0020] В одном из вариантов реализации А может представлять собой:



где 0, 1 или 2 из A^1 , A^2 , A^4 и A^5 независимо выбраны из N, а остальные представляют собой CR^7 .

[0021] Соответственно, соединения, соответствующие формуле (I), могут представлять собой соединения Формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли:



где 0, 1 или 2 из A^1 , A^2 , A^4 и A^5 независимо выбраны из N, а остальные представляют собой CR^7 .

[0022] В вариантах реализации 0 или 1 из A^1 , A^2 , A^4 и A^5 представляют собой N, из оставшихся A^1 , A^2 , A^4 и A^5 0 или 1 представляют собой CR^7 , а остальные представляют собой CH.

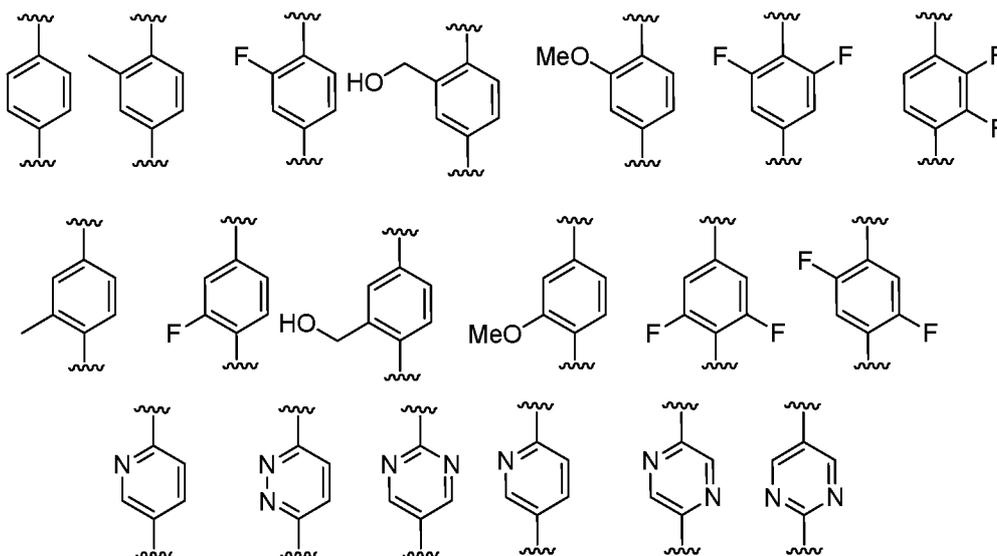
[0023] В вариантах реализации A^1 , A^4 и A^5 представляют собой CH, и A^2 представляет собой CR^7 , и R^7 выбран из фтора, метила, метокси или $-CH_2OH$. В вариантах реализации A^2 , A^4 и A^5 представляют собой CH, и A^1 представляет собой CR^7 , и R^7 выбран из H, фтора, метила, метокси или $-CH_2OH$. В вариантах реализации A^1 , A^4 и A^5 представляют собой CH, и A^2 представляет собой N. В вариантах реализации A^2 , A^4 и A^5 представляют собой CH, и A^1 представляет собой N. В вариантах реализации A^1 и A^5 представляют собой CH, и A^2 и A^4 представляют собой N. В вариантах реализации A^1 и A^5 представляют собой N, и A^2 и A^4 представляют собой CH. В вариантах реализации A^1 и A^4 представляют собой CH, и A^2 и A^5 представляют собой N. В вариантах реализации A^1 и A^2 представляют собой CH, и A^4 и A^5 представляют собой N.

[0024] В вариантах реализации A^1 и A^5 представляют собой CH, и A^2 и A^4 представляют собой CR^7 , и R^7 выбран из фтора, метила, метокси или $-CH_2OH$. В вариантах реализации A^1 и A^2 представляют собой CH, и A^4 и A^5 представляют собой CR^7 , и R^7 выбран из фтора, метила, метокси или $-CH_2OH$. В вариантах реализации A^2 и A^4 представляют собой CH, и A^1 и A^5 представляют CR^7 , и R^7 выбран из фтора, метила, метокси или $-CH_2OH$. В вариантах реализации A^1 и A^4

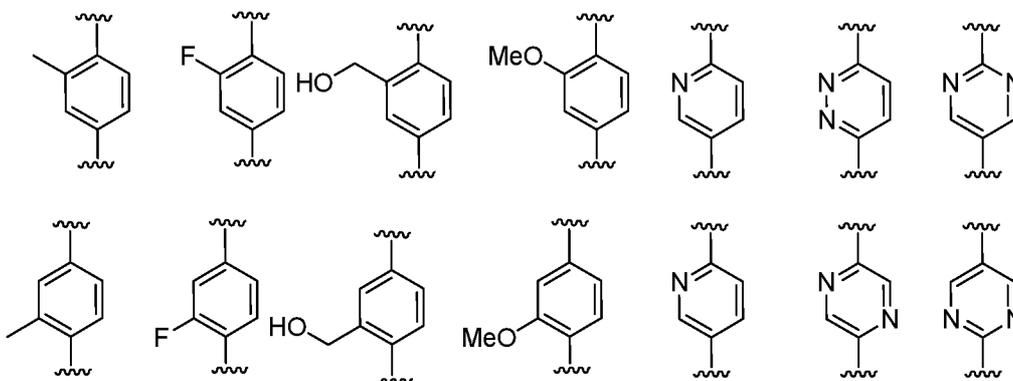
представляют собой CH , и A^2 и A^5 представляют собой CR^7 и R^7 выбран из фтора, метила, метокси или $-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0025] Необязательно, R^7 может быть выбран из: H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-\text{OR}^{\text{H}}$. В предпочтительном варианте R^7 могут быть выбраны из: H , фтора, метил, метокси и $-\text{CH}_2\text{OH}$. В предпочтительном варианте R^7 представляет собой H .

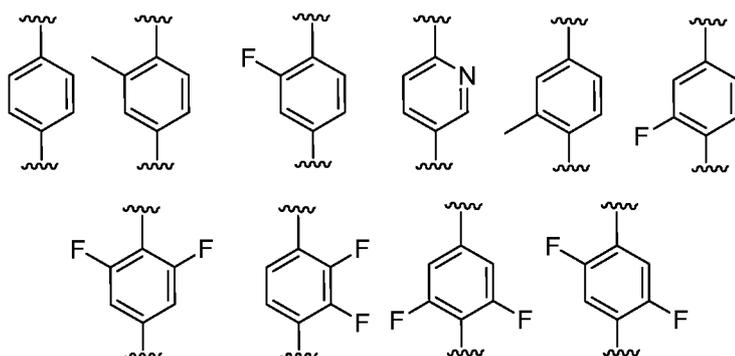
[0026] В вариантах реализации A может быть выбран из:



[0027] В вариантах реализации A может быть выбран из:

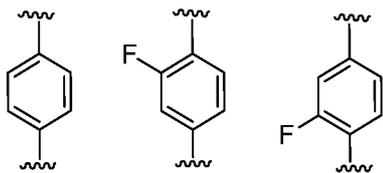


[0028] В вариантах реализации A может быть выбран из:



[0029] В предпочтительных вариантах реализации, A выбран

из:



[0030] В вариантах реализации R^6 представляет собой группу, выбранную из замещенных или незамещенных: фенила или 6-членного гетероарильного кольца. В предпочтительном варианте R^6 представляет собой группу, выбранную из замещенного: фенила или 6-членного гетероарильного кольца, замещенного 1 или 2 (предпочтительно 1) метокси-группой (-OMe).

[0031] В вариантах реализации R^6 представляет собой группу, выбранную из замещенных или незамещенных: фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуридила, тиофенила, оксазолила, тиазолила, изоксазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила или тиодиазолила.

[0032] В предпочтительном варианте R^6 представляет собой группу, выбранную из замещенного: фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуридила, тиофенила, оксазолила, тиазолила, изоксазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила или тиодиазолила, причем R^6 содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо в каждом случае выбранных из: галогена, $-OR^I$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^I$, причем необязательно R^I выбран из: H, метила, этила, $-CF_3$, $-CH_2-OR^H$ и $-CH_2CH_2-OR^H$. В предпочтительном варианте R^I представляет собой H или метил.

[0033] Исходя из изображения структурной формулы соединений согласно настоящему изобретению специалисту будет понятно, что, R^6 присоединен к остальной части соединения согласно настоящему изобретению через карбонильную группу ($-C(=O)-$). Если R^6 замещен 1, 2 или 3 заместителями, R^6 замещен карбонильной группой (соединяющей R^6 с остальной частью соединения) и еще 1, 2 или 3 заместителями. В предпочтительных вариантах реализации один из заместителей находится в положении, соседним с $-C(=O)-$. Другими

словами, один из заместителей находится в орто-положении по отношению к карбонильной группе (-C(=O)-). В предпочтительном варианте тот заместитель из 1, 2 или 3 заместителей, который находится на R⁶ в орто-положении по отношению к карбонильной группе, представляет собой.

[0034] В вариантах реализации R⁶ представляет собой замещенный или незамещенный: фенил или пиридил (в предпочтительном варианте - замещенный. В особенно предпочтительных вариантах реализации R⁶ представляет собой замещенный фенил.

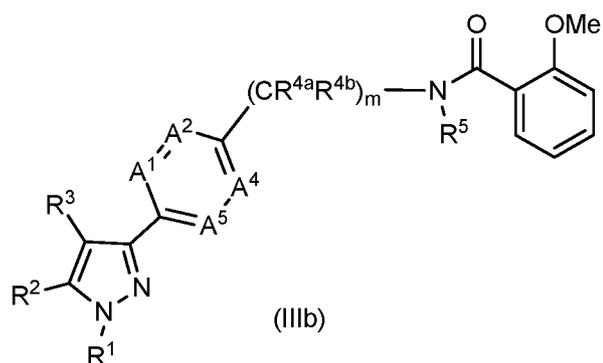
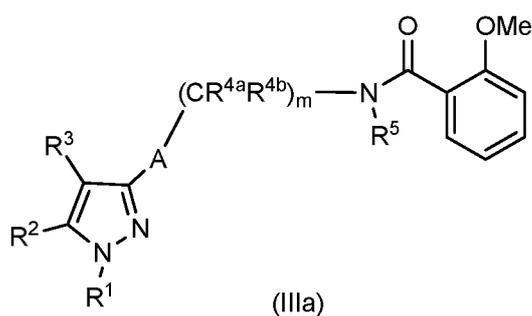
[0035] В предпочтительном варианте R⁶ содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо в каждом случае выбранных из: фтора, хлора, метокси, этокси, изопропокси, -CN, метила, этила, трифторметила, трифторэтила или -OCF₃. В вариантах реализации R⁶ содержит 1 или 2 заместителя, независимо в каждом случае выбранных из: фтора, метокси или метила. В предпочтительном варианте R⁶ содержит 1 метокси-заместитель или 2 заместителя, которые представляют собой фтор и метокси.

[0036] Особенно предпочтительным заместителем для R⁶ является метокси. Соответственно, в предпочтительных вариантах реализации R⁶ представляет собой группу, выбранную из метокси-замещенного: фенила, пиридила, пиридазина, пиразина, пиримидина, пиррола, пирозола, имидазола, фурана, тиофенила, оксазола, тиазола, изоксазола, изотиазола, триазола, оксадиазола или тиодиазола. Необязательно, R⁶ представляет собой группу, выбранную из метокси-замещенного: фенила, пиридила, пиридазина, пиразина или пиримидина.

[0037] Особенно предпочтительными заместителями для R⁶ являются метокси и фтор. Соответственно, в предпочтительных вариантах реализации R⁶ представляет собой группу, выбранную из фтор- и метокси-замещенных: фенила, пиридила, пиридазина, пиразина, пиримидина, пиррола, пирозола, имидазола, фурана, тиофенила, оксазола, тиазола, изоксазола, изотиазола, триазола, оксадиазола или тиодиазола. Необязательно, R⁶ представляет собой группу, выбранную из фтор- и метокси-замещенных: фенила, пиридила, пиридазина, пиразина

или пиримидинила.

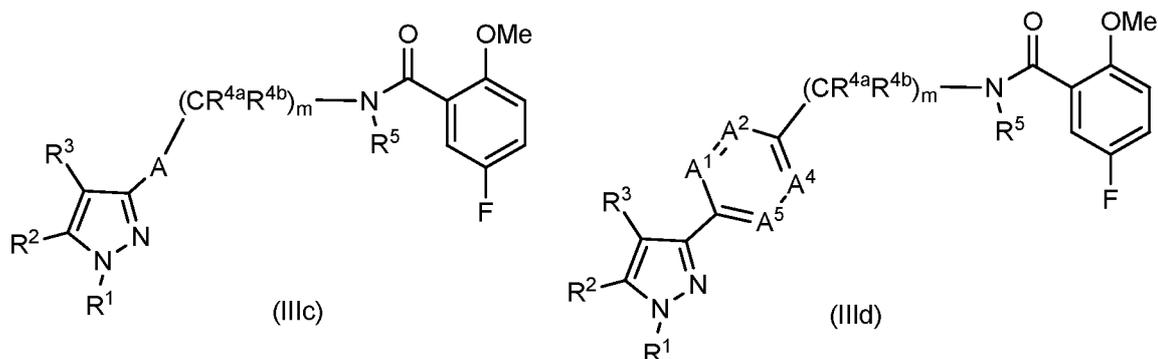
[0038] R^6 может представлять собой метоксифенил или фторметоксифенил. R^6 может представлять собой метоксифенил. Для специалиста понятно, что R^6 присоединен к остальной части соединения согласно настоящему изобретению через карбонильную группу $(-C(=O)-)$. Если R^6 представляет собой метоксифенил, фенильная группа в R^6 замещена карбонильной группой (соединяющей фенильное кольцо с остальной частью соединения) и метокси-группой. В предпочтительных вариантах реализации, где R^6 представляет собой метоксифенил, метокси-группа представляет собой заместитель в положении, соседнем с $-C(=O)-$. Другими словами, метокси-группа представляет заместитель в орто-положении по отношению к карбонильной группе $(-C(=O)-)$. Соответственно, в одном из вариантов реализации соединения, соответствующие формуле (I), представляют собой соединения формул (IIIa) и (IIIb):



[0039] Соответственно, в предпочтительных вариантах реализации R^6 представляет собой 2-метоксифен-1-ил.

[0040] R^6 может представлять собой фторметоксифенил. Для специалиста понятно, что R^6 присоединен к остальной части соединения согласно настоящему изобретению через карбонильную группу $(-C(=O)-)$. В случаях, когда R^6 представляет собой фторметоксифенил, фенильная группа в R^6 замещена карбонильной группой (соединяющей фенильное кольцо с остальной частью соединения), фторсодержащей группой и метокси-группой. В предпочтительных вариантах реализации, где R^6 представляет собой фторметоксифенил, метокси-группа представляет собой заместитель в положении, соседнем с $-C(=O)-$, а фторсодержащая группа

представляет собой заместитель напротив метокси-группы. Другими словами, метокси-группа представляет собой заместитель в орто-положении относительно карбонильной группы ($-C(=O)-$), а фторсодержащая группа присоединена в пере-положении относительно метокси-группы. Соответственно, в одном из вариантов реализации соединения, соответствующие формуле (I), представляют собой соединения формул (IIIc) и (IIIId):



[0041] Соответственно, в предпочтительных вариантах реализации R^6 представляет собой 5-фтор-2-метоксифен-1-ил.

[0042] В вариантах реализации R^6 представляет собой 2-метоксифен-1-ил или 5-фтор-2-метоксифен-1-ил.

[0043] R^5 может представлять собой H или метил. В предпочтительном варианте R^5 представляет собой H.

[0044] R^{4a} и R^{4b} могут быть независимо в каждом случае быть выбраны из: H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^H$. Необязательно, R^{4a} и R^{4b} могут быть независимо в каждом случае быть выбраны из: H, метила, этила, циклопропила или $-CH_2OH$. Необязательно, R^{4a} представляет собой H, и R^{4b} может быть выбран из: H, метила, этила, циклопропила или $-CH_2OH$. Необязательно, R^{4a} представляет собой H, и R^{4b} выбран из: H, метила или $-CH_2OH$. В предпочтительном варианте R^{4a} представляет собой H, и R^{4b} представляет собой H.

[0045] В вариантах реализации m представляет собой 1.

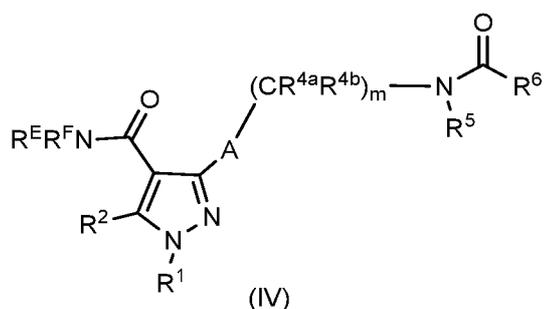
[0046] В вариантах реализации m представляет собой 1, и R^{4a} и R^{4b} представляют собой H. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, и R^5 представляет собой H. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, R^5 представляет собой H, и R^6 представляет

собой фторметоксифенил или метоксифенил. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, и A представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одним R^7 . В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, R^5 представляет собой H, и A представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одним R^7 . В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой фторметоксифенил или метоксифенил, и A представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одним R^7 . R^7 могут быть выбраны из: фтора, метила, метокси и $-CH_2OH$.

[0047] В вариантах реализации m представляет собой 1, и R^{4a} и R^{4b} представляют собой H. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, и R^5 представляет собой H. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, R^5 представляет собой H, и R^6 представляет собой метоксифенил. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, и A представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одним R^7 . В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, R^5 представляет собой H, и A представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одним R^7 . В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой метоксифенил, и A представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одним R^7 . R^7 могут быть выбраны из: фтора, метила, метокси и $-CH_2OH$.

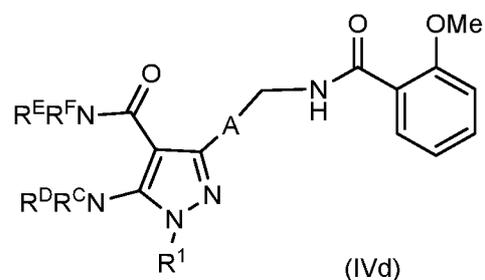
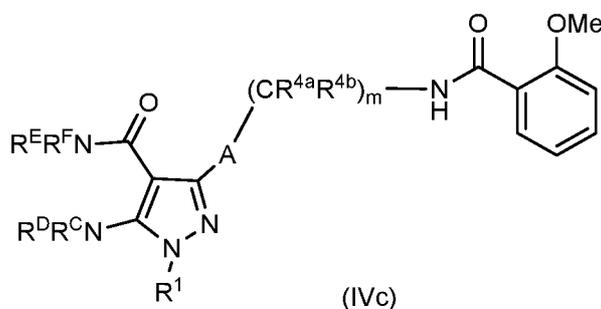
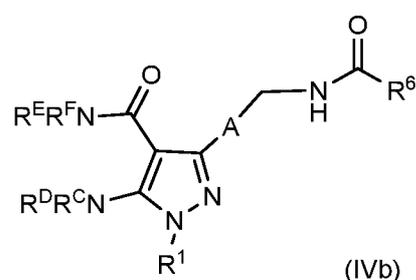
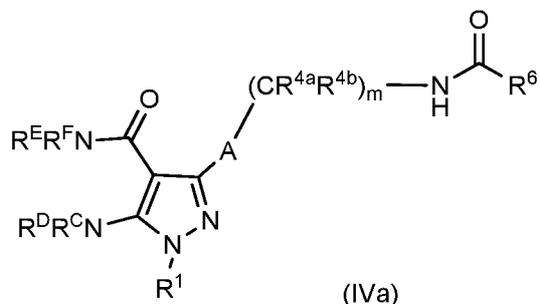
[0048] В вариантах реализации R^3 представляет $-C(O)NR^E R^F$. В предпочтительном варианте R^3 представляет $-C(O)NHMe$ или $-C(O)NH_2$.

[0049] В вариантах реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения Формулы (IV) или их фармацевтически приемлемые соли:

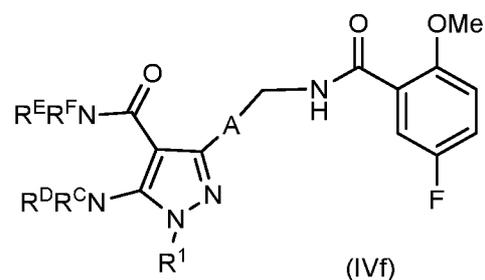
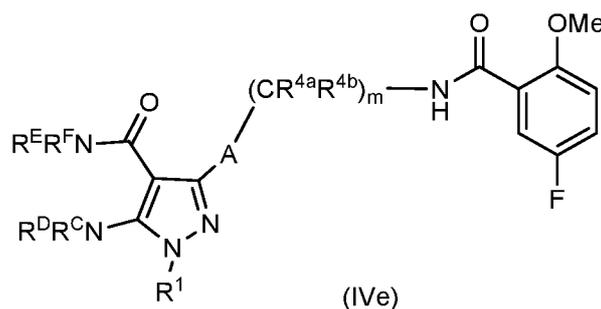


[0050] В вариантах реализации R^2 представляет группу, выбранную из: галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила и $-NR^C R^D$. В предпочтительном варианте R^2 представляет Cl, CHF_2 , CF_3 , NH_2 , $NHPh$, $NHMe$, $NHEt$ и NH^i-Pr .

[0051] В вариантах реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) или их фармацевтически приемлемые соли:



[0052] В дополнительных или альтернативных вариантах реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (IVe) или (IVf) или их фармацевтически приемлемые соли:



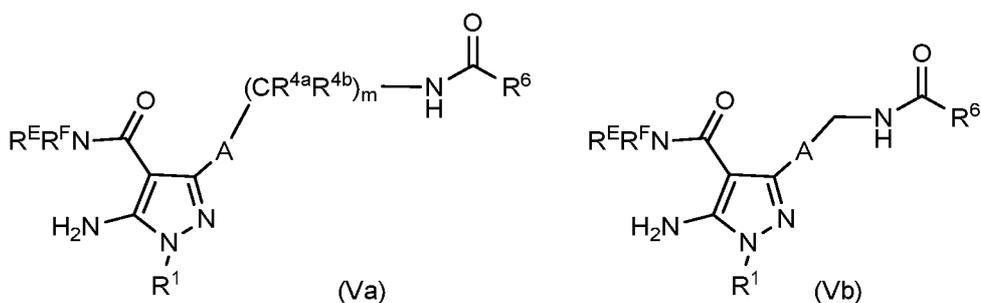
[0053] В одном из вариантов реализации R^C и R^D в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, незамещенной C_{3-10} карбоциклической группы (необязательно C_{3-6} карбоциклической группы или фенила), 3-10 - членной гетероциклической группы (необязательно 3-6 - членной гетероциклической группы). В предпочтительном варианте R^C и R^D независимо выбраны из: H, метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, циклопропила, фенила, пиридила и сек-бутила. Например, R^C представляет собой H и R^D выбран из: H, метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, циклопропила, фенила, пиридила и сек-бутила.

[0054] В одном из вариантов реализации R^C и R^D в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, незамещенной C_{3-10} карбоциклической группы (необязательно C_{3-6} карбоциклической группы), 3-10 - членной гетероциклической группы (необязательно 3-6 - членной гетероциклической группы). В предпочтительном варианте R^C и R^D независимо выбраны из: H, метила, этила, изопропила, трифторметила, циклопропила, фенила, пиридила и сек-бутила. Особенно предпочтительные варианты реализации R^C и R^D представляют собой H.

[0055] В вариантах реализации R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, незамещенной C_{3-10} карбоциклической группы (необязательно C_{3-6} карбоциклической группы), 3-10 - членной гетероциклической группы (необязательно 3-6 - членной гетероциклической группы). В вариантах реализации R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, (в предпочтительном варианте R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H, метила и этила). В вариантах реализации R^E и R^F представляют собой H.

[0056] В вариантах реализации R^C , R^D , R^E и R^F представляют собой H.

[0057] В вариантах реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (Va) и (Vb) или их фармацевтически приемлемые соли:



[0058] R^2 представляет группу, выбранную из: -OH, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 3-10 - членной гетероциклической группы, C_{1-8} алкила, замещенного группой $-OR^C$, C_{1-8} алкила, замещенной C_{3-10} карбоциклической группы, C_{1-8} алкила, замещенной 3-10 - членной гетероциклической группы и $-NR^C R^D$.

[0059] В вариантах реализации R^2 представляет группу, выбранную из: галогена, C_{1-8} алкила или $-NR^C R^D$, причем R^C и R^D в каждом случае независимо выбраны из: H или C_{1-4} алкила.

[0060] В вариантах реализации R^2 представляет группу, выбранную из: фтора, метила, этила, циклопропила, трифторметила, дифторметила, морфолинила, $-CH_2OH$ и $-NR^C R^D$, причем R^C и R^D в каждом случае независимо выбраны из: H, метила, этила, изопропила, трифторметила, циклопропила, фенила, пиридила и сек-бутила.

[0061] В предпочтительном варианте R^2 представляет собой NH_2 или Me.

[0062] В вариантах реализации R^3 представляет $-C(O)NR^E R^F$, C_{1-6} алкил, замещенный $-OR^G$ или C_{1-6} галогеналкил, при этом необязательно R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H или C_{1-4} алкил (в предпочтительном варианте R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H, метила и этила, и R^G выбран из: H или C_{1-4} алкила).

[0063] В вариантах реализации один из R^E и R^F представляет собой H, а другой выбран из

[0064] В вариантах реализации R^3 представляет $-C(O)NH_2$, $-C(O)NMe$, $-CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $-CF_3$ или $-CHF_2$.

[0065] В предпочтительном варианте R^3 представляет $-C(O)NH_2$.

[0066] В вариантах реализации R^2 представляет собой NH_2 или Me, и R^3 представляет собой $-C(O)NH_2$. В особенно предпочтительном

варианте реализации R^2 представляет собой NH_2 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

[0067] В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H , и R^2 представляет собой NH_2 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H , R^5 представляет собой H , и R^2 представляет собой NH_2 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H , R^5 представляет собой H , R^6 представляет собой фторметоксифенил или метоксифенил, R^2 представляет собой NH_2 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В вариантах реализации m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H , R^5 представляет собой H , R^6 представляет собой метоксифенил, R^2 представляет собой NH_2 , и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

[0068] R^1 представляет группу, выбранную из: C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{2-8} алкилового эфира, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, C_{3-10} карбоциклической группы, 3-10 - членной гетероциклической группы, C_{1-8} алкила, замещенной C_{3-10} карбоциклической группы, и C_{1-8} алкила, замещенной 3-10 - членной гетероциклической группы, причем каждая из вышеупомянутых групп является незамещенной или содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкилового эфира, $-\text{OR}^A$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^A\text{R}^B$, 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-\text{OR}^A$, C_{1-4} алкокси, замещенного группой $-\text{OR}^A$;

причем R^A и R^B независимо выбраны из: H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, бензила или C_{1-4} алкила, замещенного группой $-\text{OR}^H$.

[0069] R^1 представляет группу, выбранную из: C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{2-8} алкилового эфира, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, C_{3-10} карбоциклической группы, 3-10 - членной гетероциклической группы, C_{1-8} алкила, замещенной C_{3-10} карбоциклической группы и C_{1-8} алкила, замещенного 3-10 - членной гетероциклической группой, причем каждая из вышеупомянутых групп является незамещенной или содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: галогена, C_{1-4}

алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкилового эфира, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^A$, C_{1-4} алкокси, замещенного группой $-OR^A$;

причем R^A выбран из: H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, бензила или C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^H$.

[0070] R^1 представляет группу, выбранную из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкилового эфира, $-C(O)R^A$, C_{3-10} циклоалкила (предпочтительно C_{3-6} циклоалкила), C_{6-10} арила (предпочтительно фенила или инданила), 3-10-членного гетероциклоалкила (необязательно 3-6-членного), 3-10-членного гетероарила (необязательно 3-6-членного, например, 5- или 6-членного), C_{1-6} алкила, замещенного C_{3-10} циклоалкилом (предпочтительно C_{3-6} циклоалкилом), C_{1-6} алкила, замещенного C_{6-10} арилом (предпочтительно фенилом), C_{1-6} алкила, замещенного 3- - 10-членного гетероциклоалкилом (необязательно 3- - 6-членным), и C_{1-6} алкила, замещенного 3- - - 10-членным гетероарилом (необязательно 3- - 6-членными, например, 5- или 6-членным), причем каждая из вышеупомянутых групп является незамещенной или содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкилового эфира, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^A$, C_{1-4} алкокси, замещенного группой $-OR^A$,

где R^A выбран из: H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, бензила или C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^H$.

[0071] В вариантах реализации R^1 выбран из замещенных или незамещенных: метила, этила, изо-пропила, пропила, гексила, трет-гексила, трет-бутила, трифторэтила, трифторпропила, трифторбутила, дифторпропила, хлорпропила, пропилового эфира, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, инданила, бицикло[3.1.0]гексила, оксетана, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, фенила, пиридила, тиазолила, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного оксетаном, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного морфолином, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила),

замещенного тетразолом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного пиперидином, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного циклогексиллом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного циклопентилом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного тетрагидропиранилом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного пиролидинилом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного пиридинилом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного фенилом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного тетрагидрофураном, и C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного циклопропилом.

[0072] В вариантах реализации R^1 выбран из замещенных или незамещенных: метила, этила, изо-пропила, трет-гексила, трет-бутила, трифтор, этила, пропилового эфира, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, инданила, бицикло[3.1.0]гексила, оксетана, тетрагидропиранила, фенила, пиридила, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного оксетаном, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного морфолином, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного тетразолом, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного пиперидином, и C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного циклогексиллом.

[0073] В предпочтительном варианте R^1 содержит от 1 до 5 заместителей (необязательно от 1 до 4), выбранных из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкилового эфира, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, 5- или 6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^A$, C_{1-4} алкокси, замещенного группой $-OR^A$, или единственный атом в R^1 содержит два заместителя с образованием 3-6-членного гетероциклоалкильного или циклоалкильного кольца.

[0074] В вариантах реализации R^1 содержит от 1 до 4 заместителей, выбранных из: $-OH$, $=O$, $-OMe$, $-CN$, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, CF_3 , Cl , F , $-OBn$, $-CO_2H$, -

CO₂Me, -CO₂Et, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)NMe₂, -C(O)NHOMe, пиридинила, пиролидинила, оксетанила, тетрагидропирианила или тетрагидрофуранила, или единственный атом в R¹ содержит два заместителя с образованием оксирана или оксетана.

[0075] Необязательно, R¹ содержит от 1 до 5 заместителей (необязательно от 1 до 3), выбранных из: галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₂₋₄ алкилового эфира, -OR^A, -CN, =O, -C(O)OR^A, C₁₋₄ алкила, замещенного группой -OR^A, C₁₋₄ алкокси, замещенного группой -OR^A. В вариантах реализации R¹ содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из: -OH, =O, -OMe, -CN, метила, CF₃, Cl, F, -OBn или -CO₂Et.

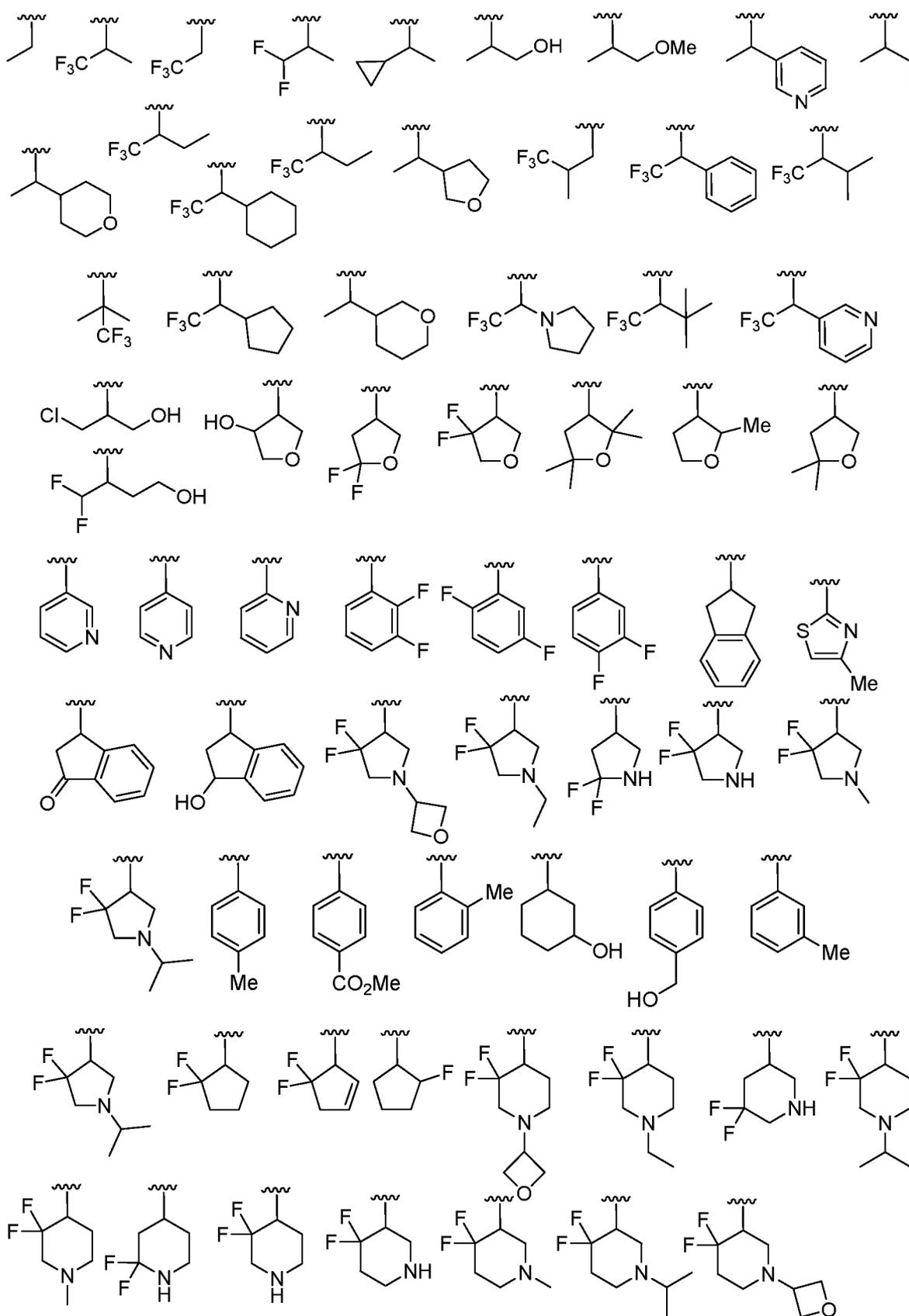
[0076] В вариантах реализации R¹ выбран из замещенных или незамещенных: метила, этила, изо-пропила, трет-гексила, трет-бутила, трифторэтила, пропилового эфира, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, инданила, бицикло[3.1.0]гексила, оксетана, тетрагидропирианила, фенила, пиридила, C₁₋₈ алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного оксетаном, C₁₋₈ алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного морфолином, C₁₋₈ алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного тетразолом, C₁₋₈ алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного пиперидином, и C₁₋₈ алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного циклогексилом,

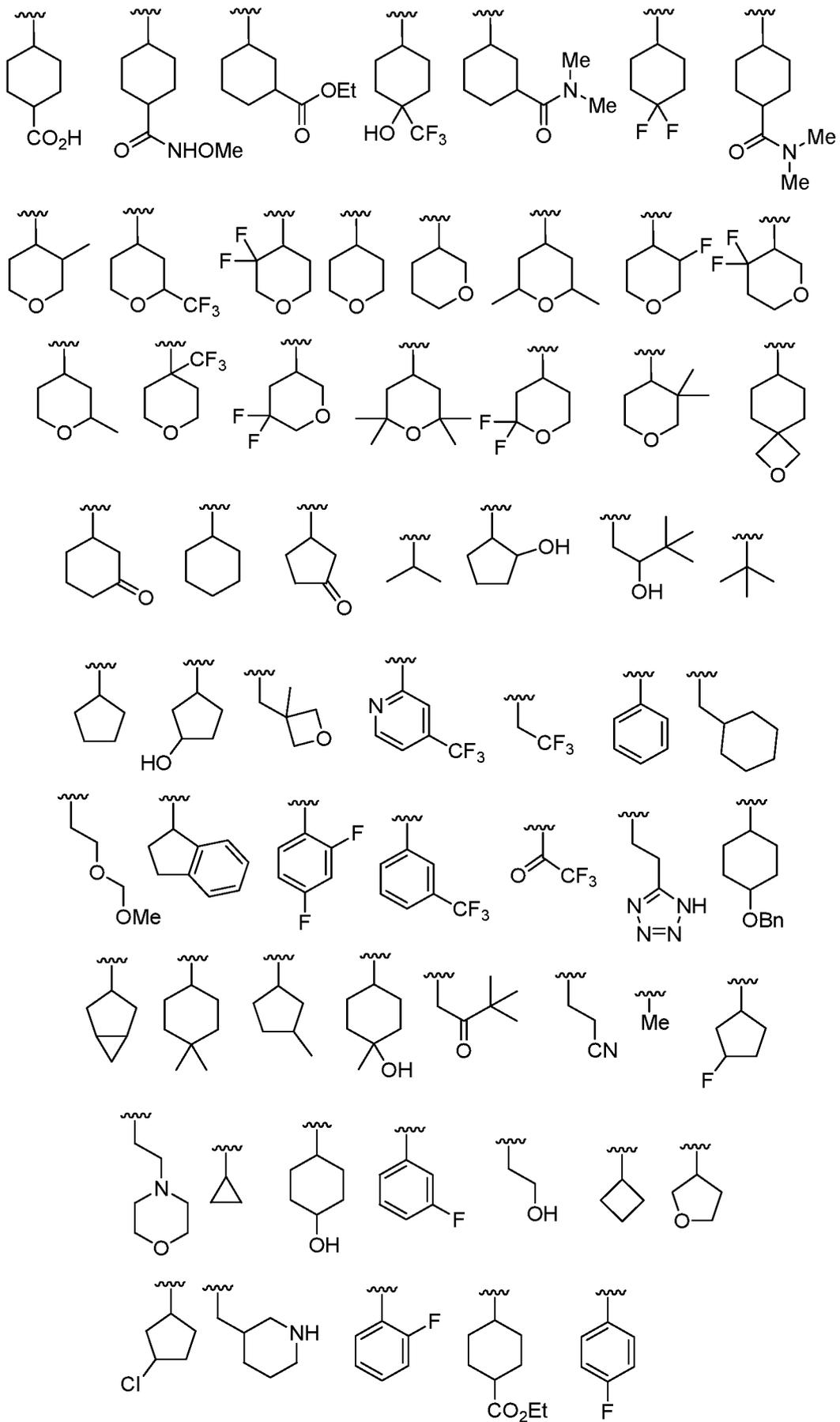
где R¹ содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: -OH, =O, -OMe, -CN, метила, CF₃, Cl, F, -OBn или -CO₂Et.

[0077] В вариантах реализации R¹ выбран содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: метила, этила, изо-пропила, трет-гексила, трет-бутила, трифторэтила,

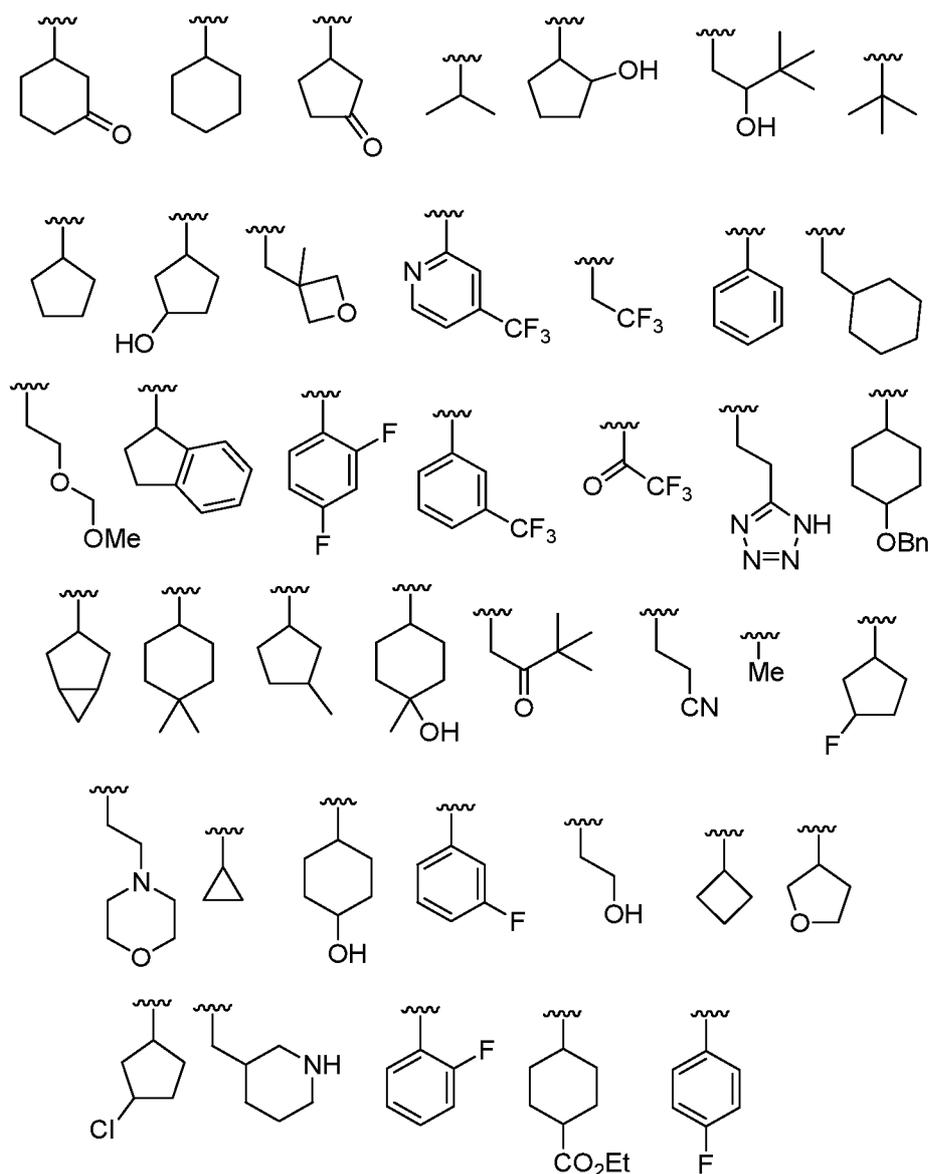
причем R¹ содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: -OH, =O, -OMe, -CN, метила, CF₃, Cl, F, -OBn или -CO₂Et.

[0078] R¹ могут быть выбраны из:





[0079] R¹ может быть выбраны из:

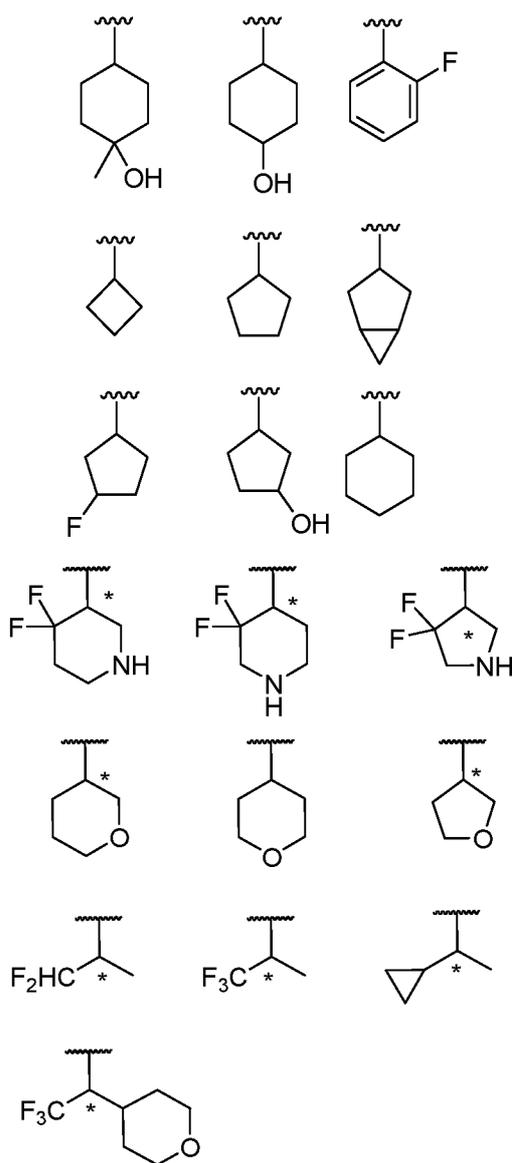


[0080] В вариантах реализации R^1 выбран из замещенных или незамещенных: C_{3-10} карбоциклической группы, причем если R^1 замещен, он содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: галогена, C_{1-4} алкила или $-OR^A$, причем R^A выбран из H или C_{1-4} алкила.

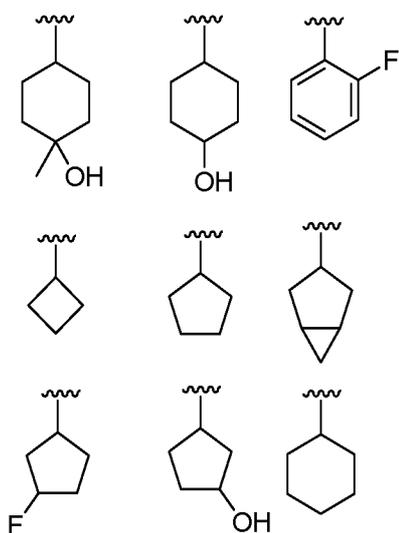
[0081] В вариантах реализации R^1 выбран из замещенных или незамещенных: C_{3-6} циклоалкила или фенила, причем если R^1 замещен, он содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: галогена, C_{1-4} алкила или $-OR^A$, причем R^A выбран из H или C_{1-4} алкила.

[0082] В предпочтительных вариантах реализации R^1 выбран из замещенных или незамещенных: циклогексила, фенила, циклобутила, циклопентила, бицикло[3.1.0]гексила, пиперидинила, пиролидинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, дифторизопропила, трифторизопропила, (циклопропил) этила или

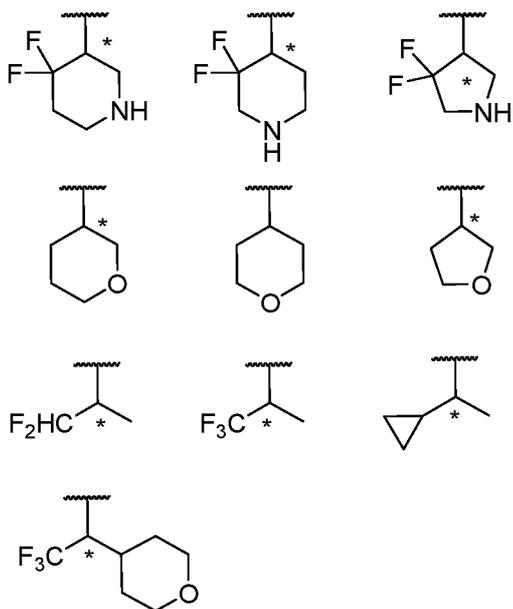
(тетрагидропиранил)этила. Соответственно, R^1 может быть выбран из:



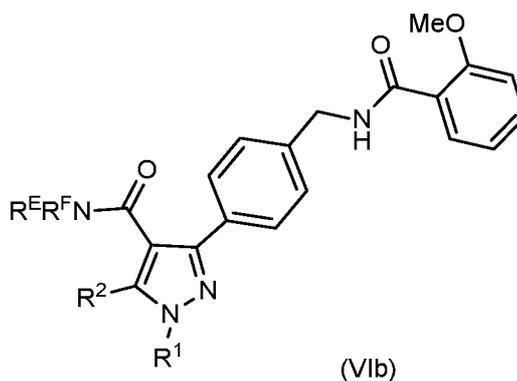
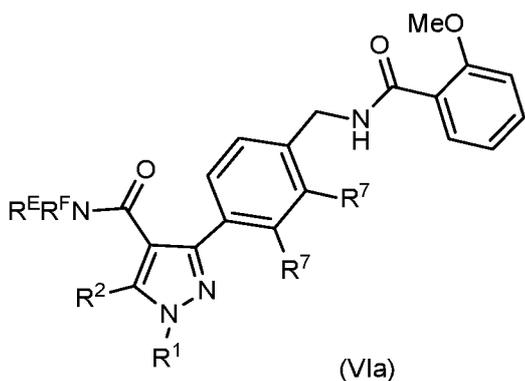
[0083] В предпочтительных вариантах реализации R^1 выбран из замещенных или незамещенных: циклогексила, фенила, циклобутила, циклопентила или бицикло[3.1.0]гексила. В предпочтительном варианте R^1 могут быть выбраны из:



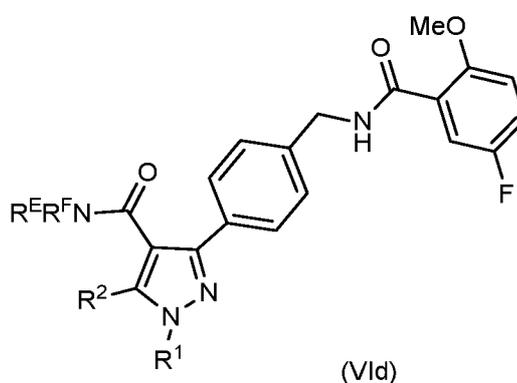
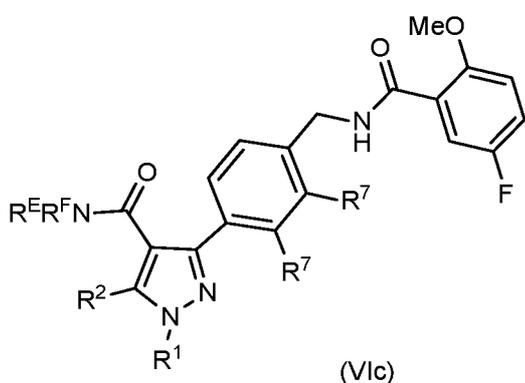
[0084] В предпочтительных вариантах реализации R¹ выбран из замещенных или незамещенных: пиперидинила, пирролидинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, дифторизопропила, трифторизопропила, (циклопропил)этила или (тетрагидропиранил)этила. Соответственно, R¹ могут быть выбраны из:



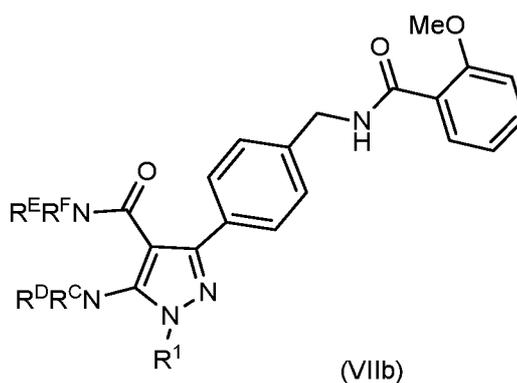
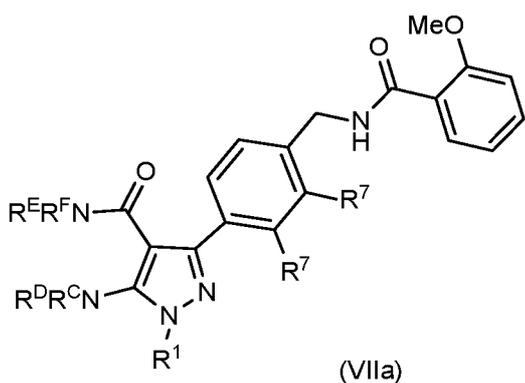
[0085] В одном из вариантов реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (VIa) и (VIb) или их фармацевтически приемлемые соли:



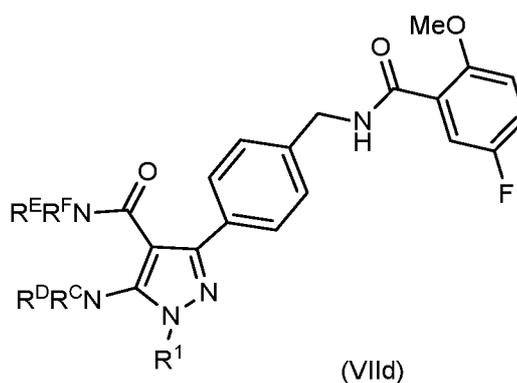
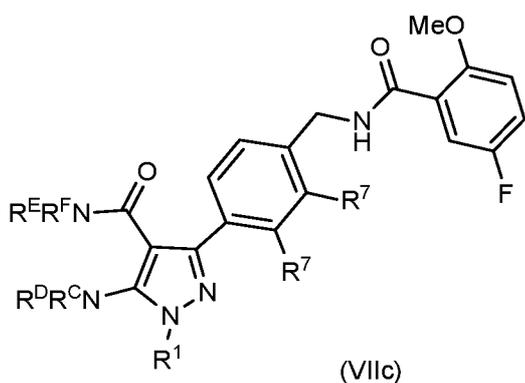
[0086] В альтернативном варианте соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (VIc) и (VIId) или их фармацевтически приемлемые соли:



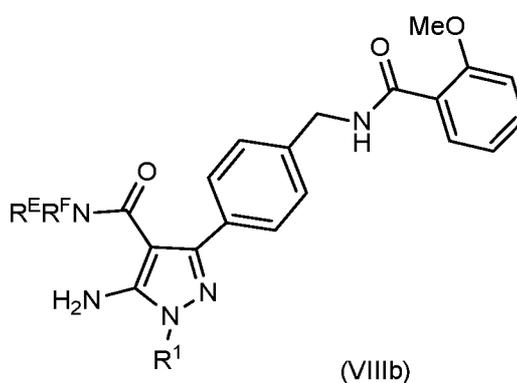
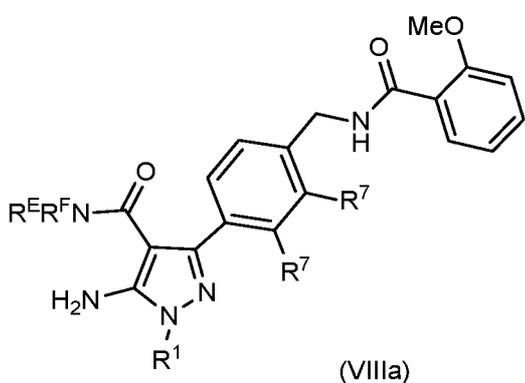
[0087] В одном из вариантов реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (VIIa) и (VIIb), или их фармацевтически приемлемые соли:



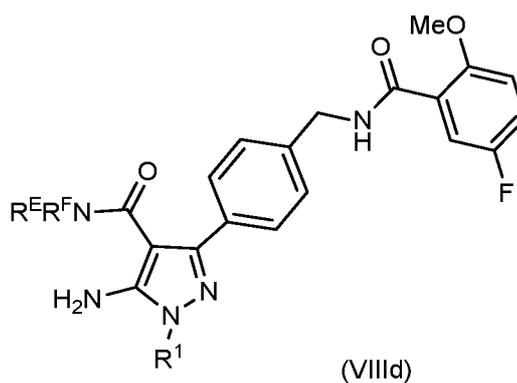
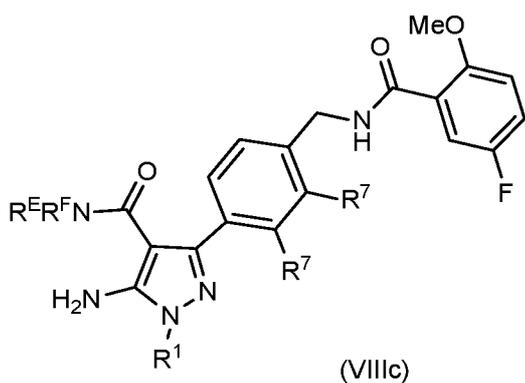
[0088] В альтернативном варианте соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (VIIc) и (VIIId) или их фармацевтически приемлемые соли:



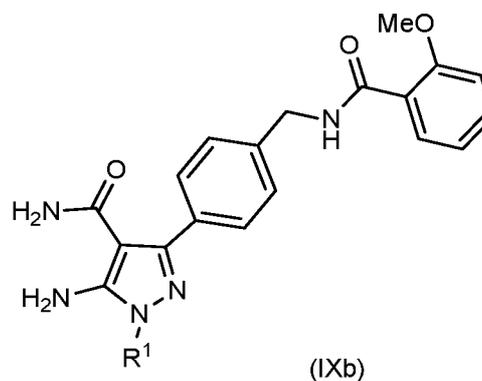
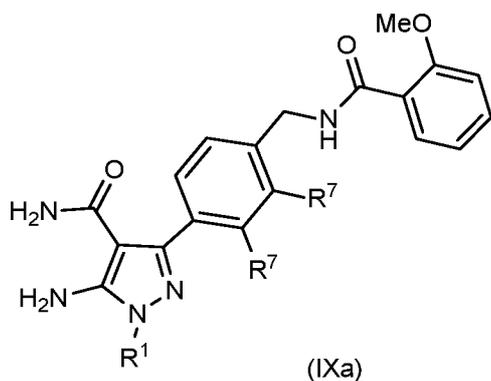
[0089] В одном из вариантов реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (VIIIIa) и (VIIIIb) или их фармацевтически приемлемые соли



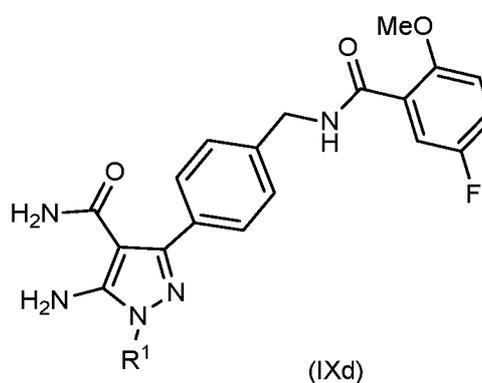
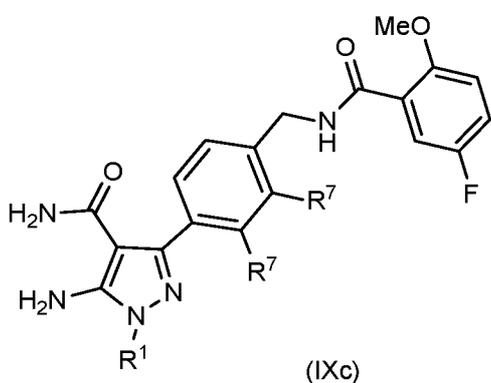
[0090] В альтернативном варианте соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (VIIIIc) и (VIIIIId) или их фармацевтически приемлемые соли



[0091] В одном из вариантов реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (IXa) и (IXb), или их фармацевтически приемлемые соли

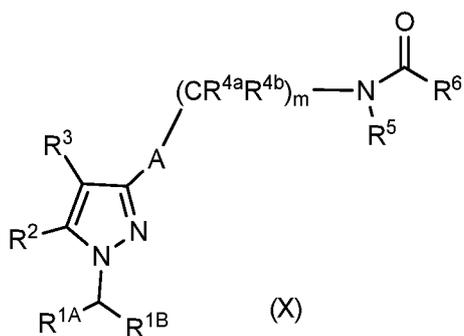


[0092] В альтернативном варианте соединения, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (IXc) и (IXd) или их фармацевтически приемлемые соли



[0093] Для соединений формул (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (VIc), (VIc), (VIIC) и (IXc) R⁷ может соответствовать определению, данному в какой-либо другой части настоящего текста, в предпочтительном варианте R⁷ может быть выбран из: H, фтора, метила, метокси и -CH₂OH.

[0094] В особенно предпочтительном варианте реализации изобретения R¹ представляет собой $\overset{\text{wavy line}}{\text{C}}\text{R}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$. Соответственно, соединение, соответствующее формуле (I) может представлять собой соединение Формулы (X) или его фармацевтически приемлемую соль:



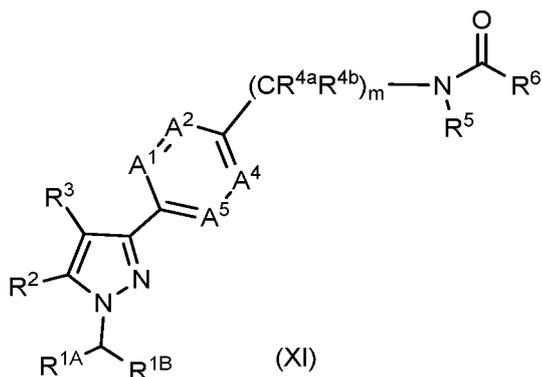
где R^{1A} выбран из C₁₋₂ алкила или C₁₋₂ галогеналкил, и R^{1B}

выбран из незамещенного C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкила, замещенного группой OH, C₁₋₄ алкила, замещенного группой OMe, 5- или 6-членного гетероарильного, 3- - 6-членного гетероциклоалкильного кольца, фенила или C₃₋₁₀ карбоциклической группы (такой как 3- - 10-членное циклоалкильное кольцо); при условии, что если R^{1A} представляет собой C₁₋₂ алкил, то R^{1B} не является незамещенным C₁₋₄ алкилом.

[0095] В предпочтительном варианте R^{1A} выбран из метила, дифторметила или трифторметила, и R^{1B} выбран из метила, этила, пропила, трифторметила, дифторметила, трифторэтила, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OMe, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила, фенила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила; при условии, что если R^{1A} не является метилом, то R^{1B} не является метилом, этилом или пропилом. В вариантах реализации R^{1A} представляет собой трифторметил.

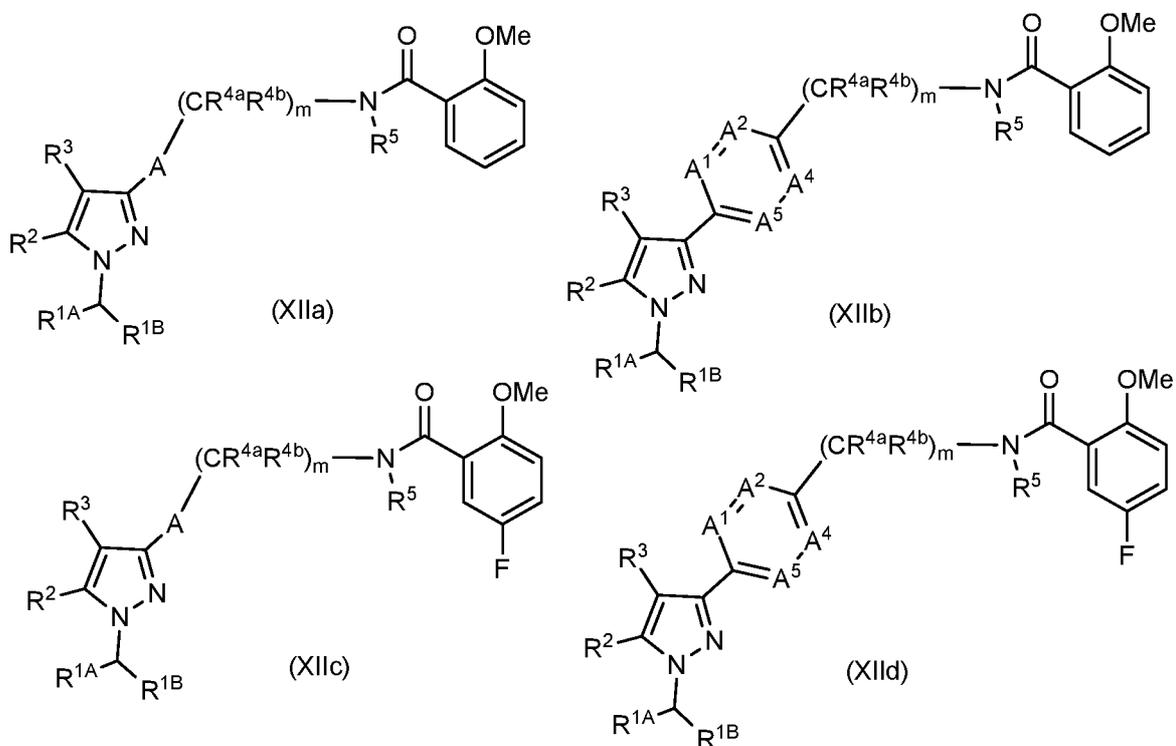
[0096] В предпочтительном варианте R^{1A} выбран из метила или трифторметила, и R^{1B} выбран из метила, этила, пропила, трифторметила, дифторметила, трифторэтила, -CH₂OH, -CH₂OMe, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила, фенила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила; при условии, что, если R^{1A} не является метилом, то R^{1B} не является метилом, этилом или пропилом. В вариантах реализации R^{1A} представляет собой трифторметил.

[0097] Соединения, соответствующие формуле (I), могут представлять собой соединения Формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли:

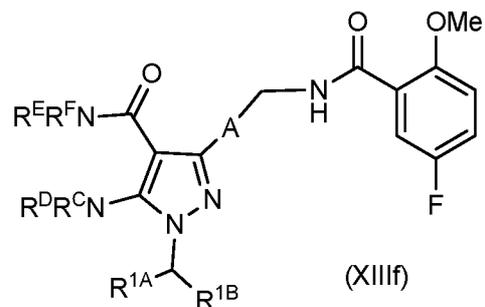
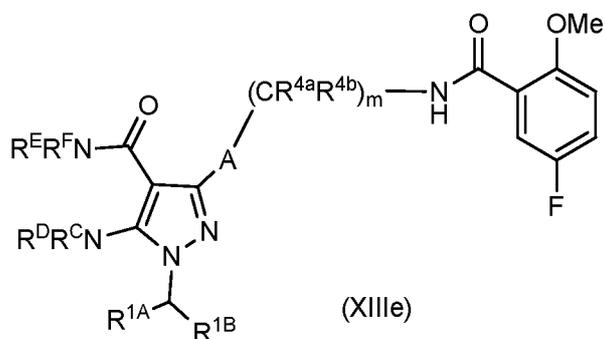
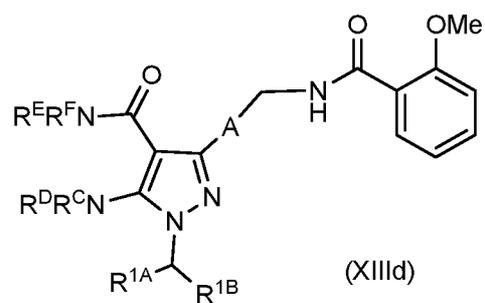
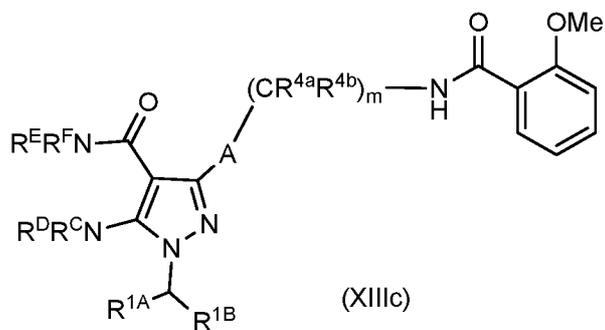
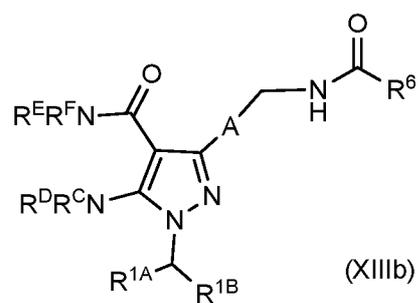
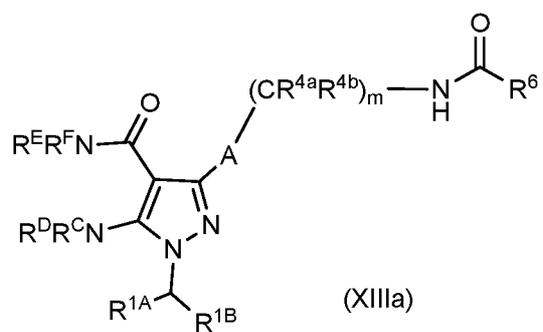


где 0, 1 или 2 в A^1 , A^2 , A^4 и A^5 независимо выбраны из N, а остальные представляют собой CR⁷.

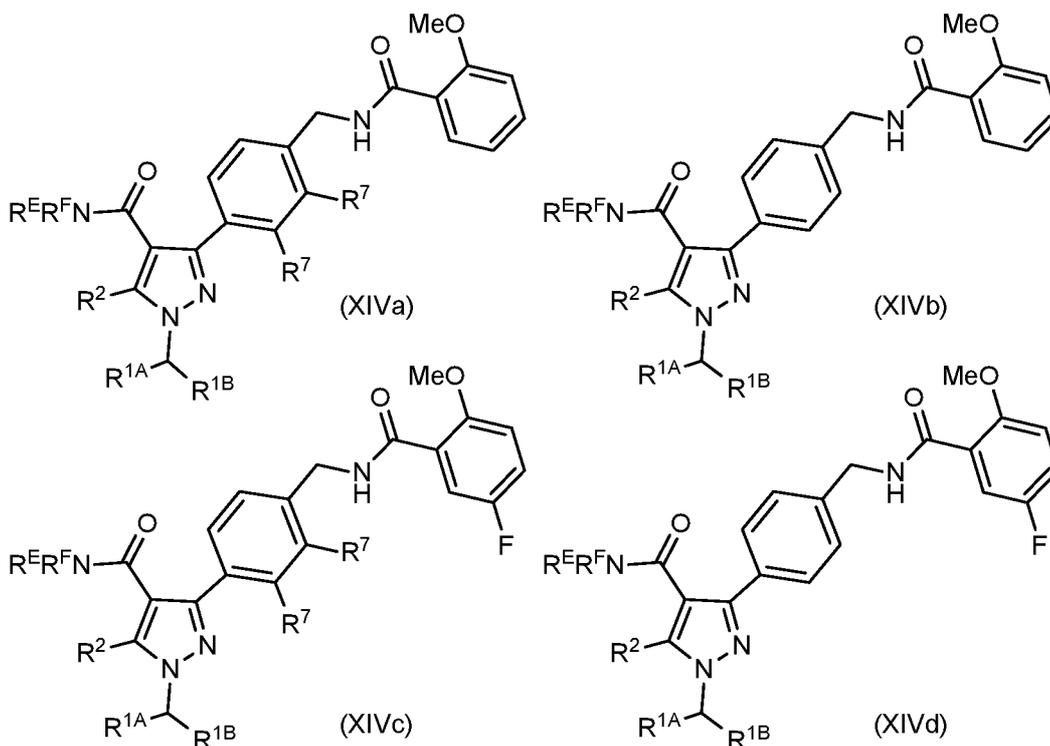
[0098] В одном из вариантов реализации соединения, соответствующие формуле (I) представляют собой соединения формул (XIIa), (XIIb), (XIIc) и (XII d):



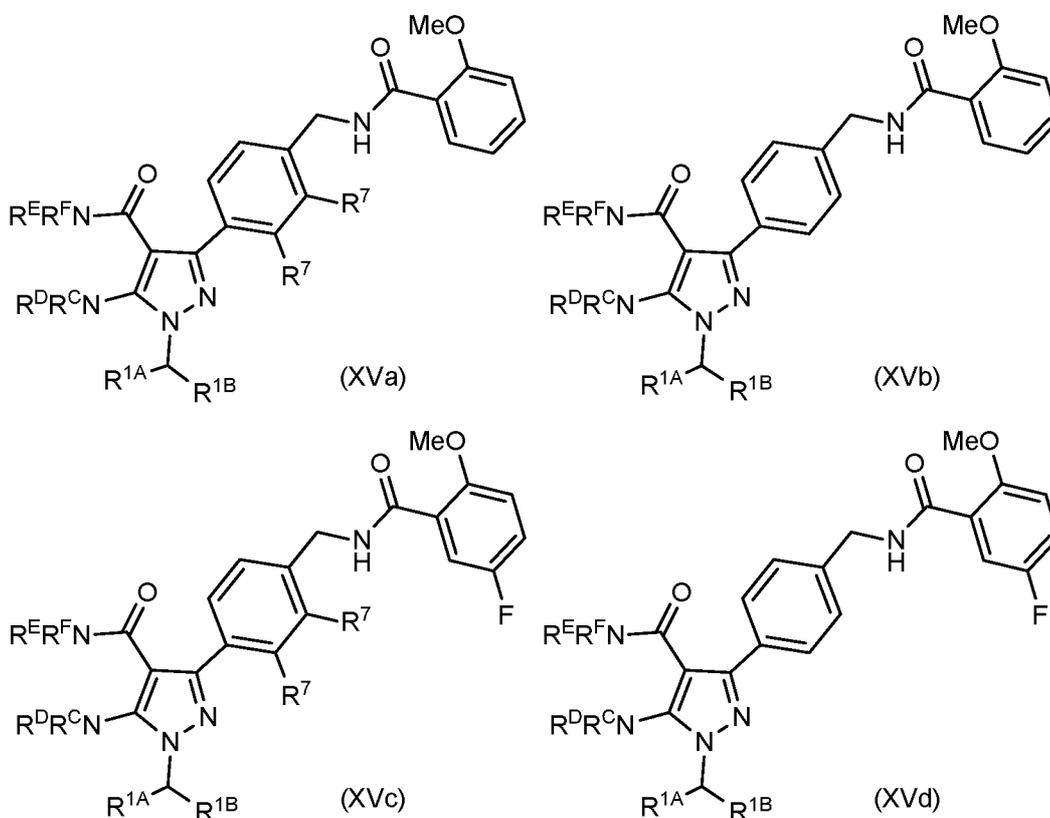
[0099] В вариантах реализации соединение, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc), (XIII d), (XIII e) или (XIII f) или их фармацевтически приемлемые соли:



[00100] В одном из вариантов реализации соединения, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (XIVa), (XIVb), (XIVc) и (XIVd) или их фармацевтически приемлемые соли:



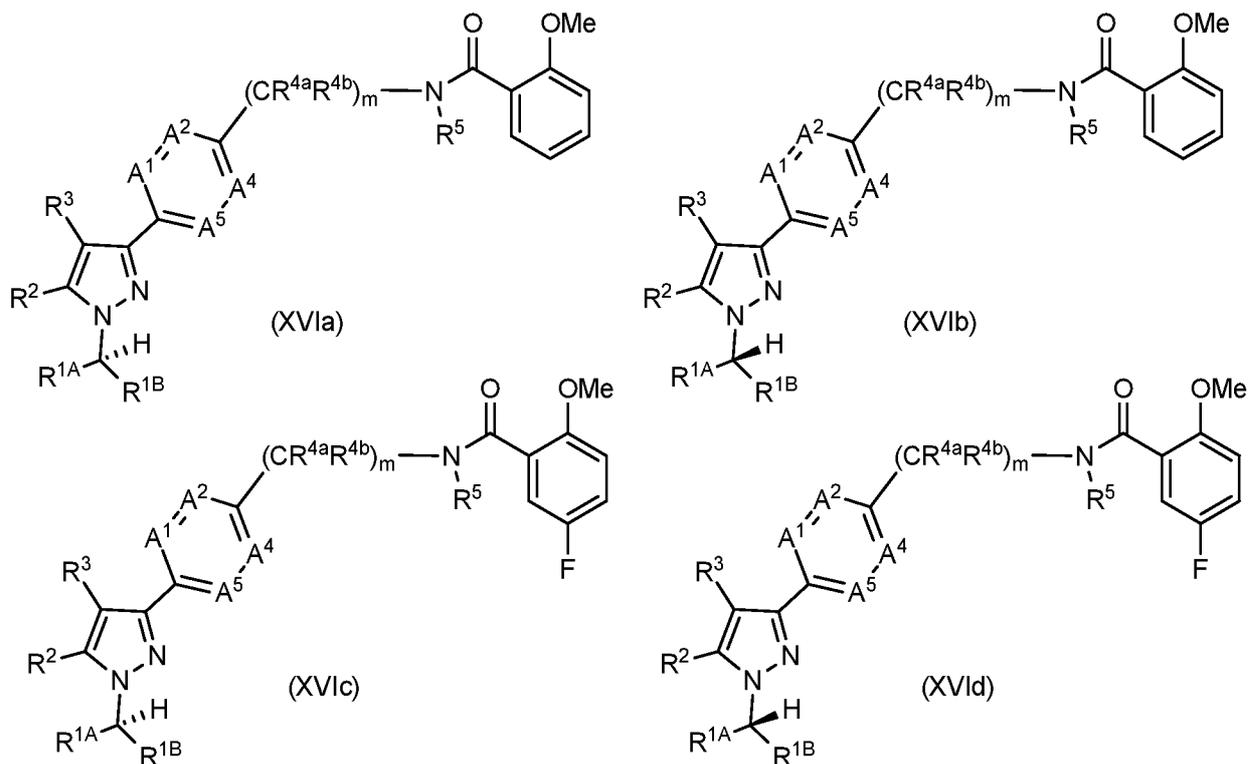
[00101] В одном из вариантов реализации соединения, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (XVa), (XVb), (XVc) и (XVd) или их фармацевтически приемлемые соли:



[00102] В соединениях формул (XVa), (XVb), (XVc) и (XVd) R^C и R^D могут представлять собой H. В соединениях формул (XVa),

(XVb), (XVc) и (XVd) R^E и R^F могут представлять собой H. В соединениях формул (XVa), (XVb), (XVc) и (XVd) R^C и R^D могут представлять собой H, и R^E и R^F могут представлять собой H.

[00103] В одном из вариантов реализации соединения, соответствующее формуле (I), может представлять собой соединения формул (XVa), (XVb), (XVc) и (XVd) или их фармацевтически приемлемые соли:

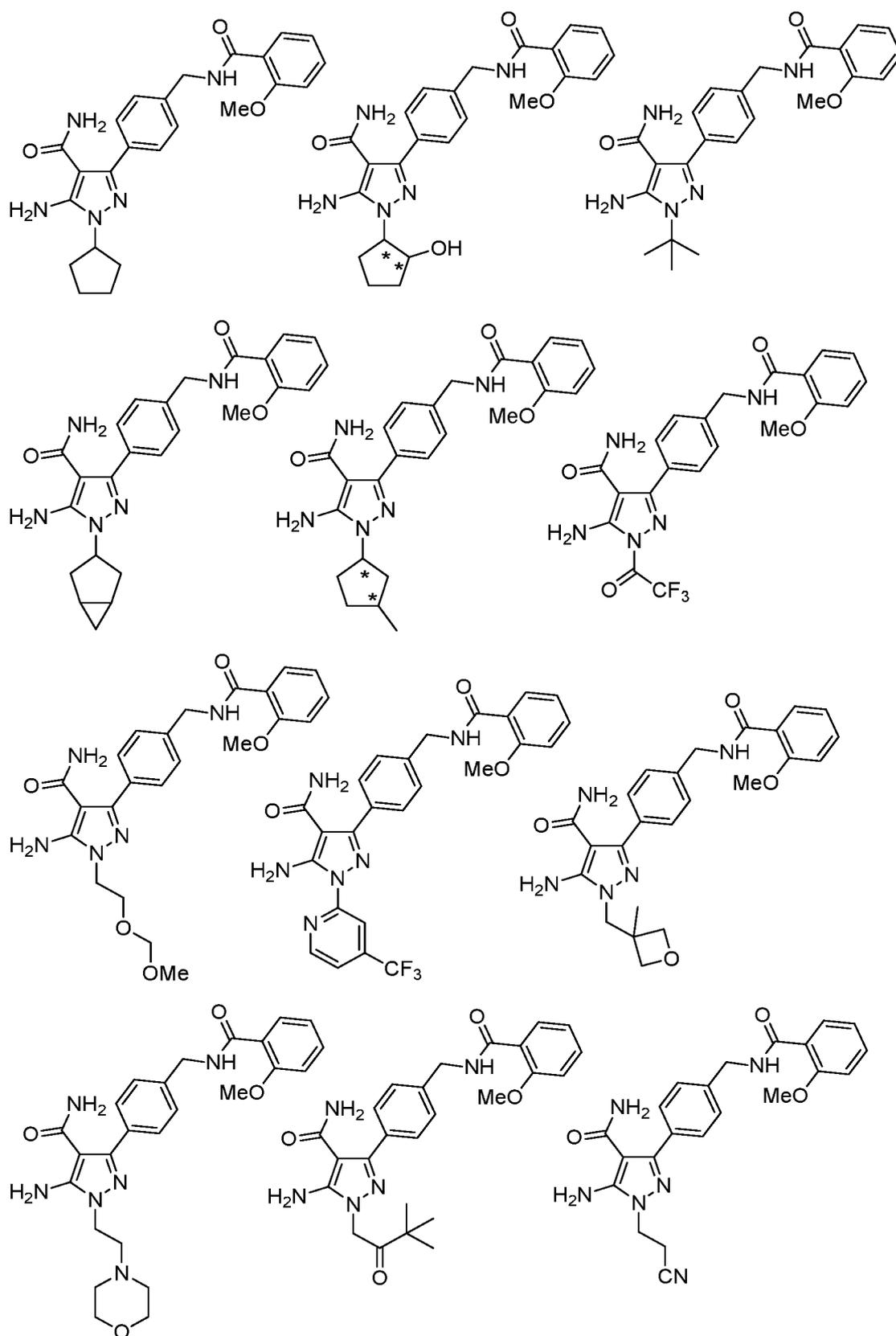


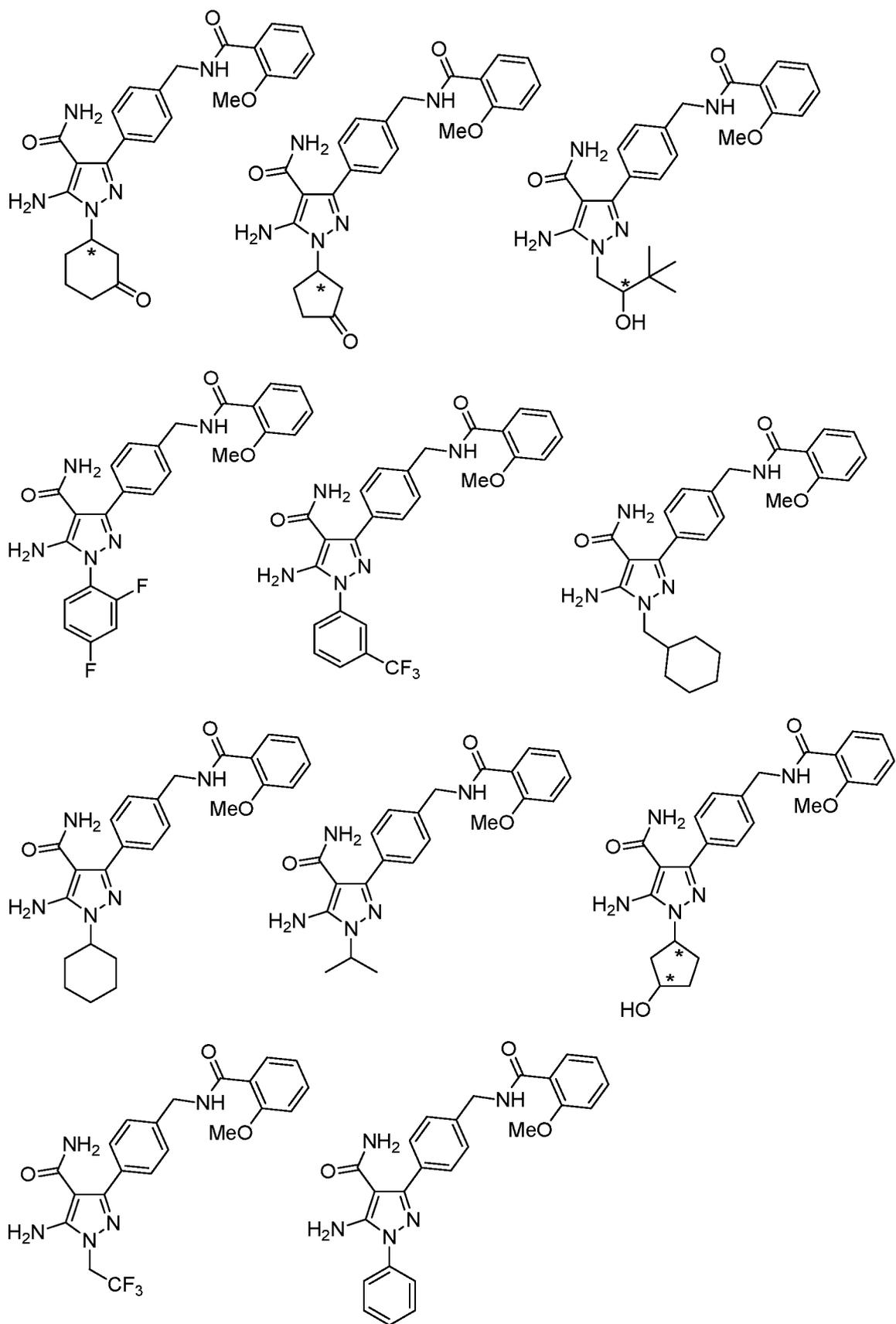
[00104] В вариантах реализации соединений Формулы (XVIa), (XVIb), (XVIc) и (XVIId) A^1 , A^2 , A^4 и A^5 представляют собой CH, или A^1 , A^4 и A^5 представляют собой CH, и A^2 представляет собой CH, или A^2 , A^4 и A^5 представляют собой CH, и A^1 представляет собой CF.

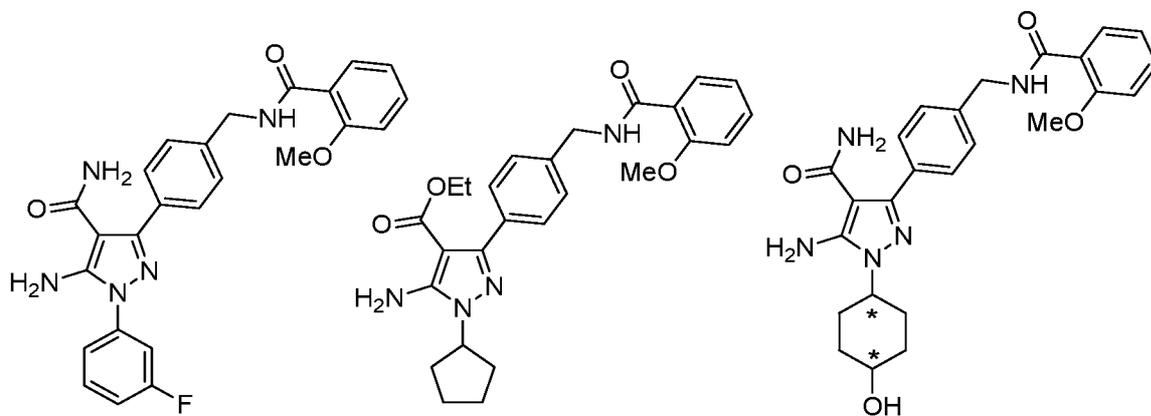
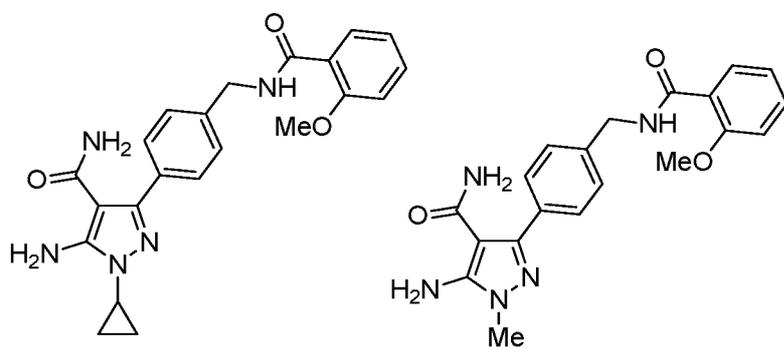
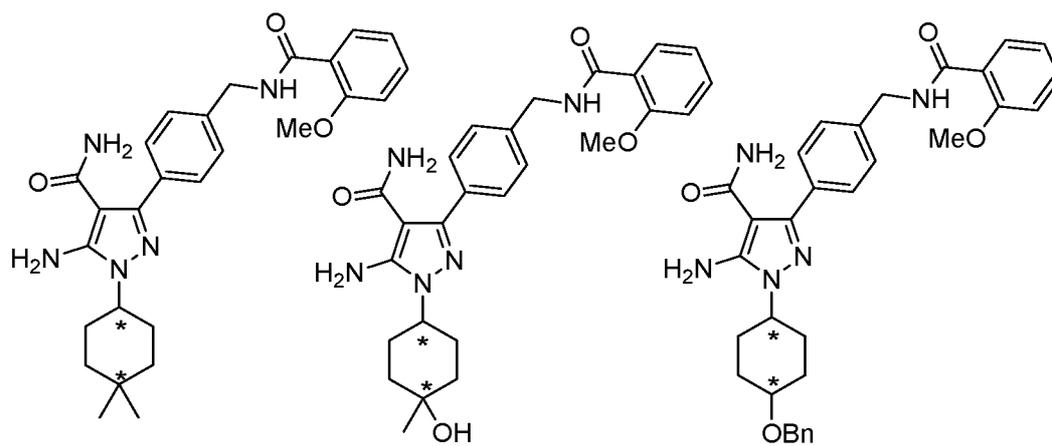
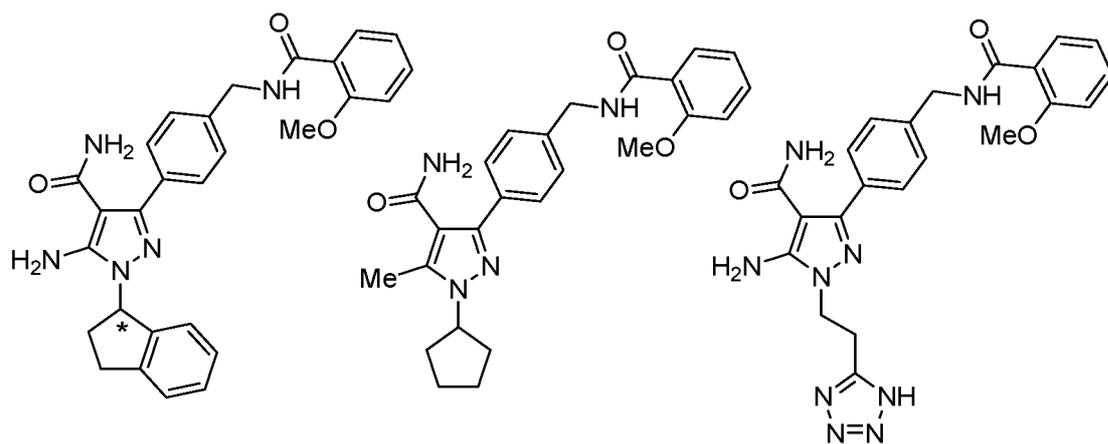
[00105] В вариантах реализации соединений Формулы (XVIa), (XVIb), (XVIc) и (XVIId) R^2 представляет $-NR^C R^D$ и R^3 представляет $-C(O)NR^E R^F$. Необязательно, R^C и R^D представляют собой H, R^E и R^F представляют собой H.

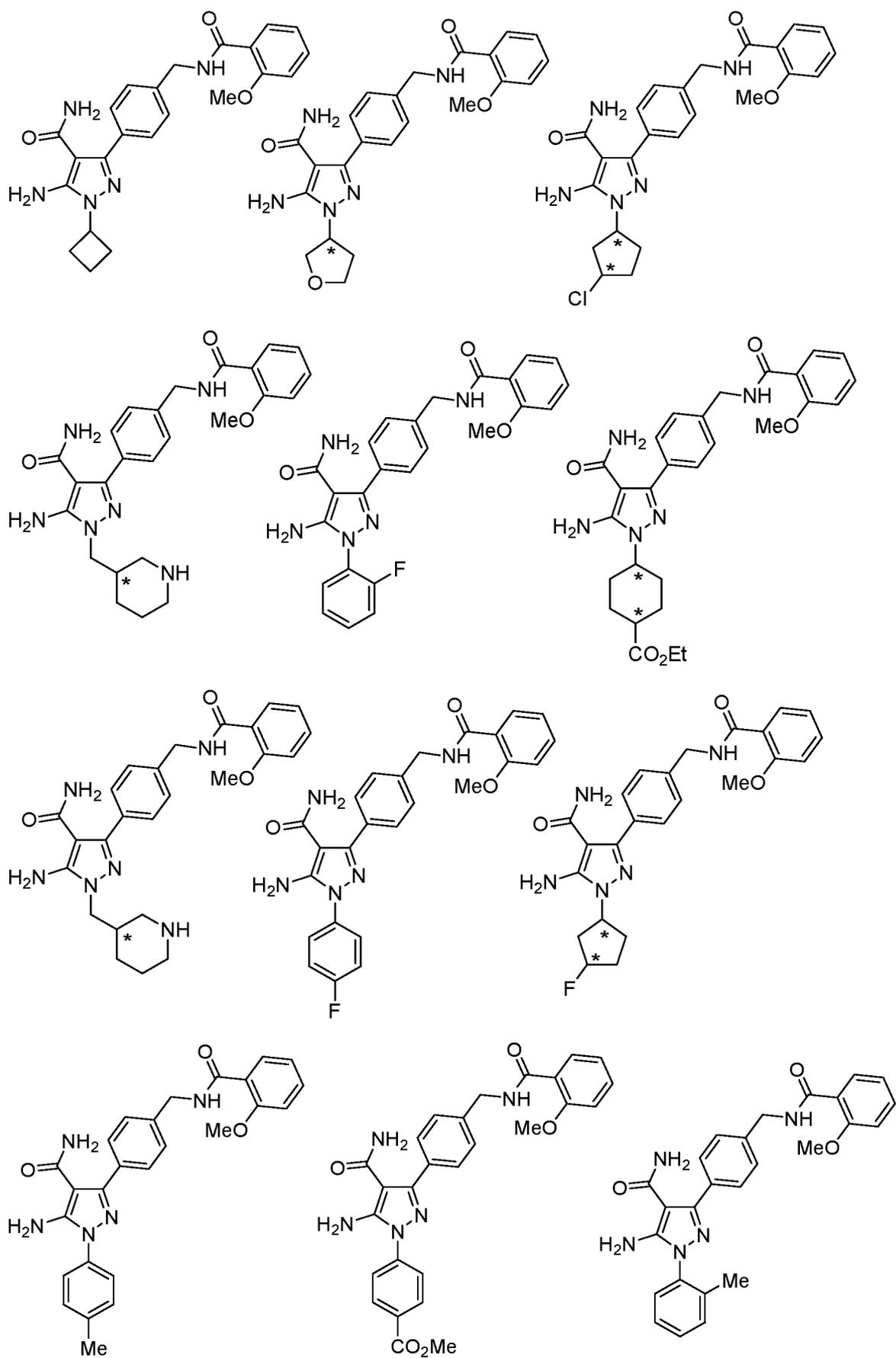
[00106] Родовая группа соединений, представленная формулой (X), т.е., где R^1 представляет собой $-CHR^{1A}R^{1B}$, является активной родовой группой.

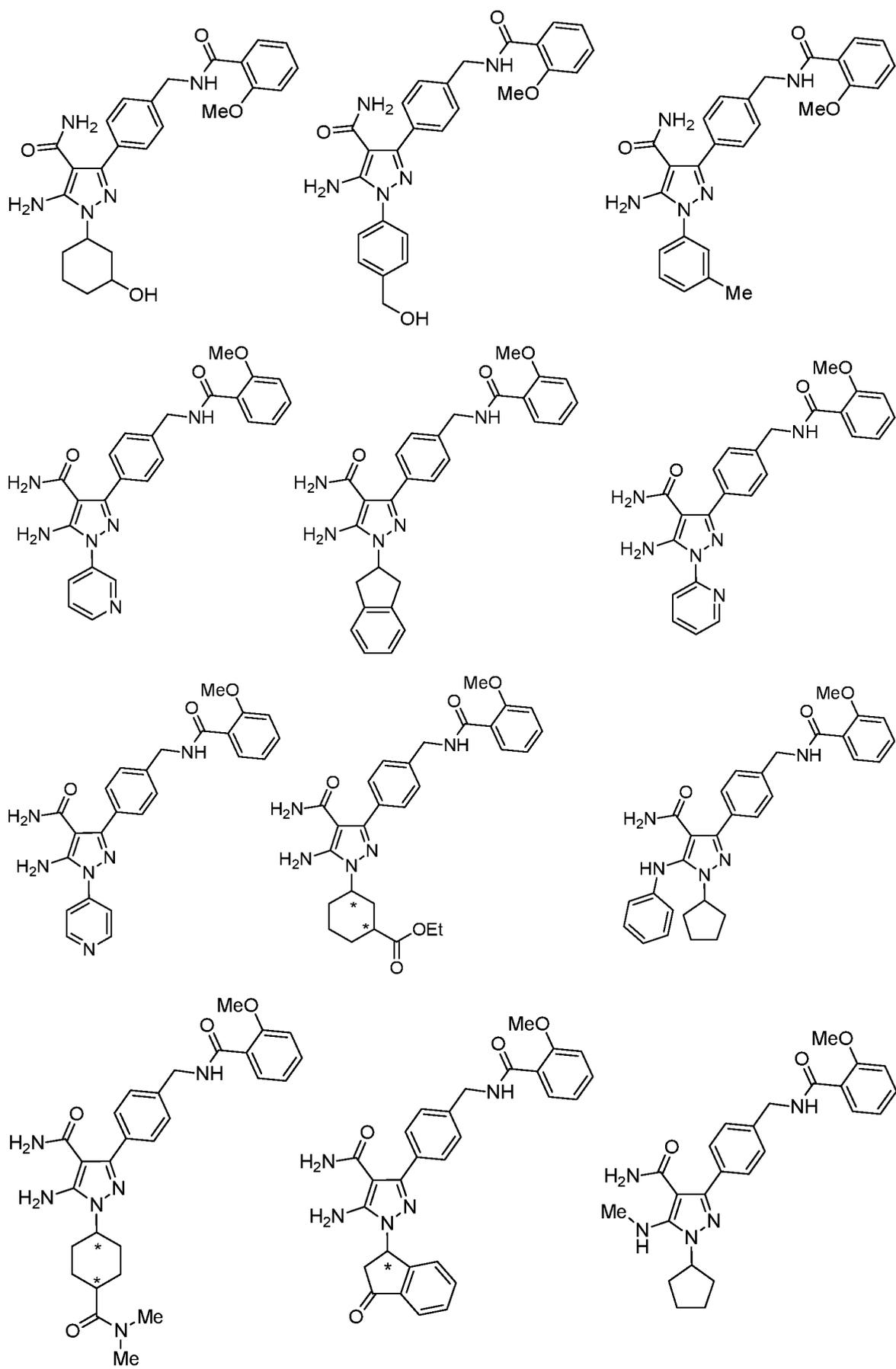
[00107] Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают:

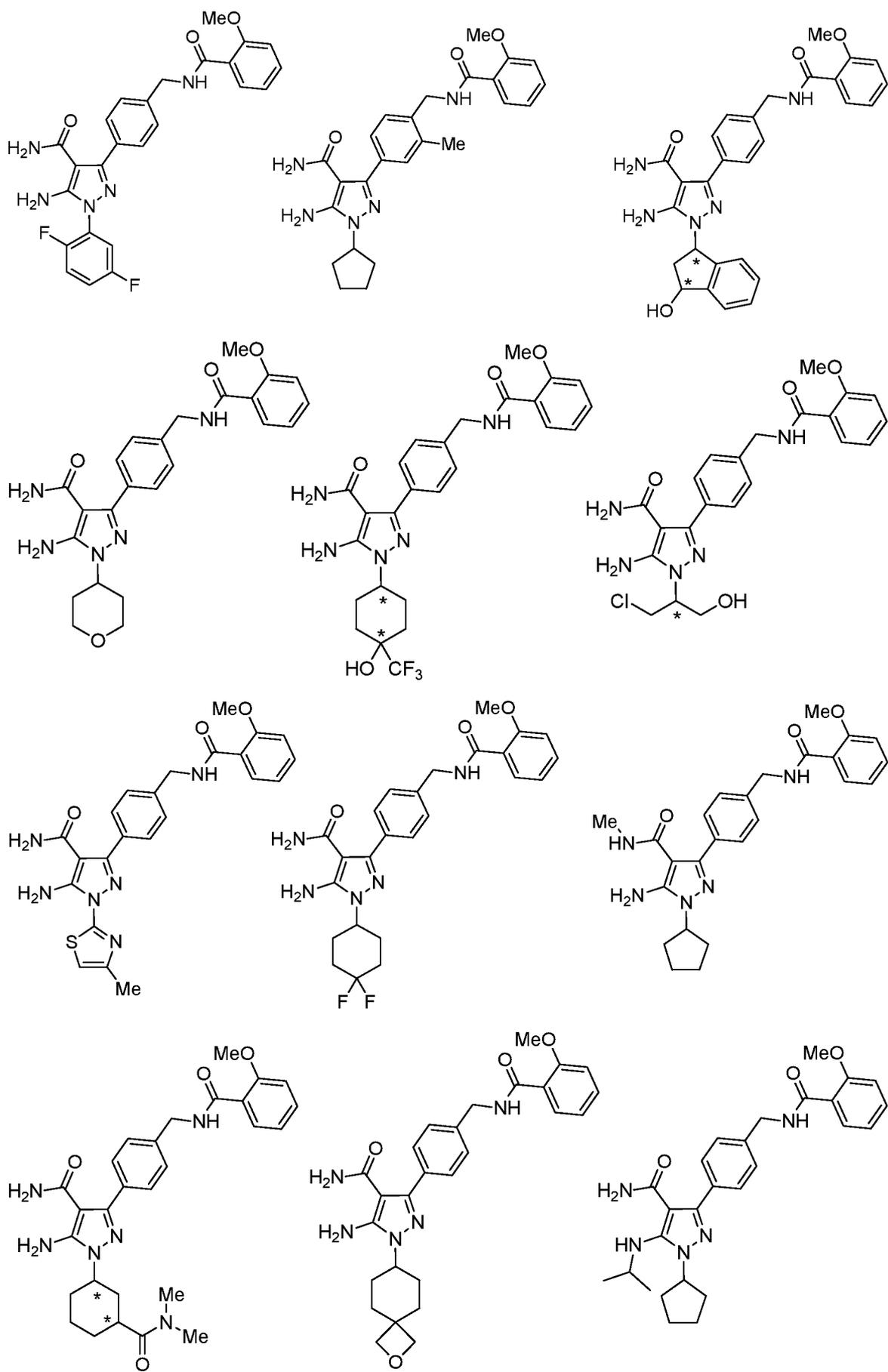


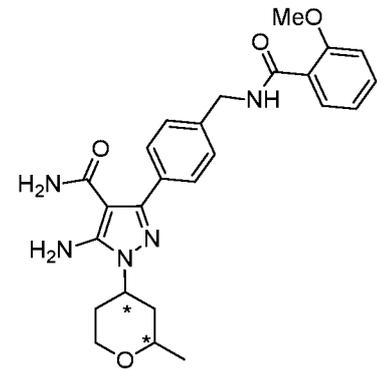
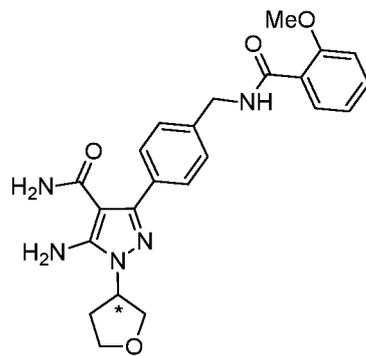
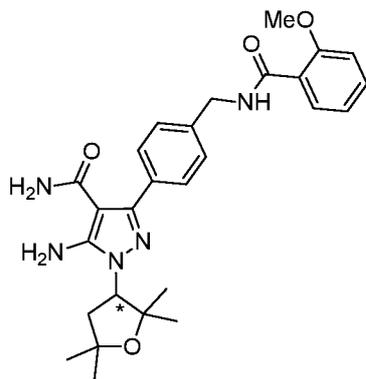
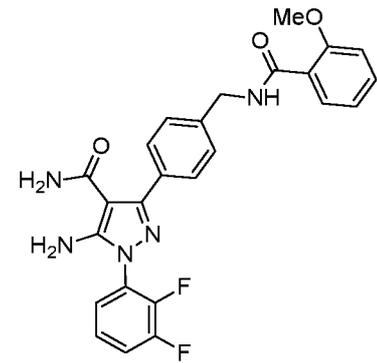
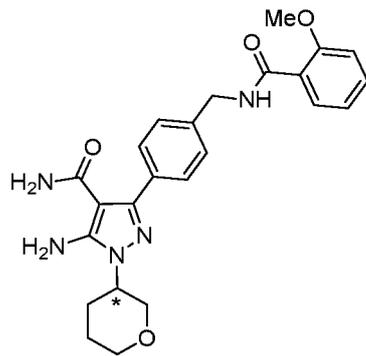
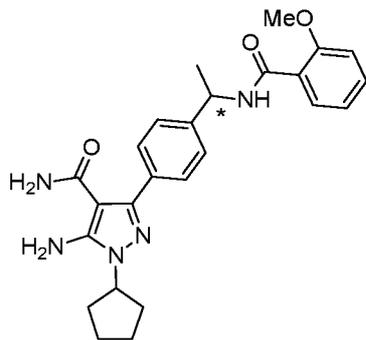
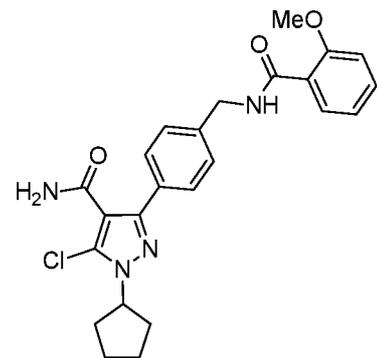
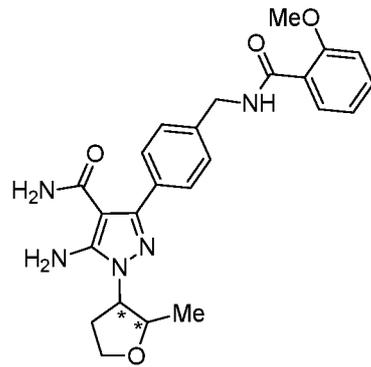
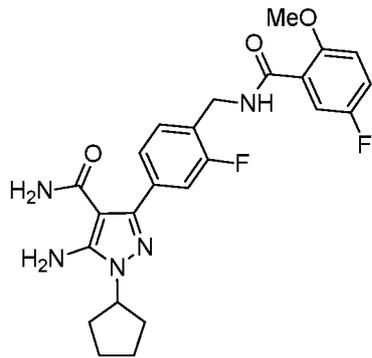
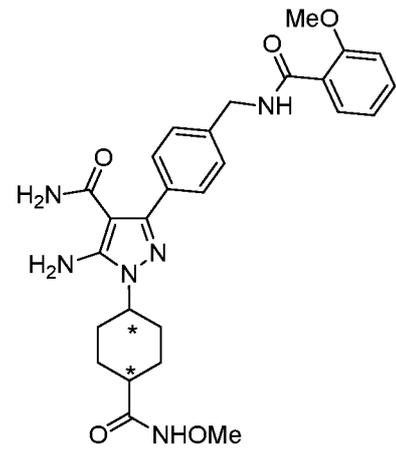
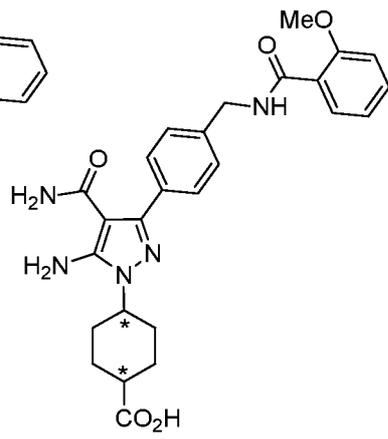
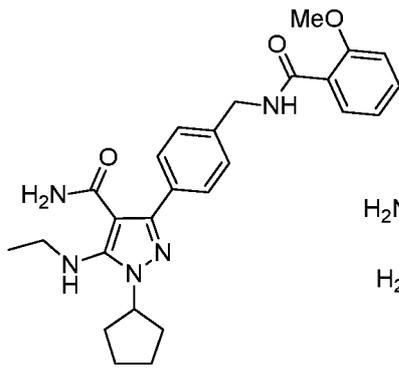


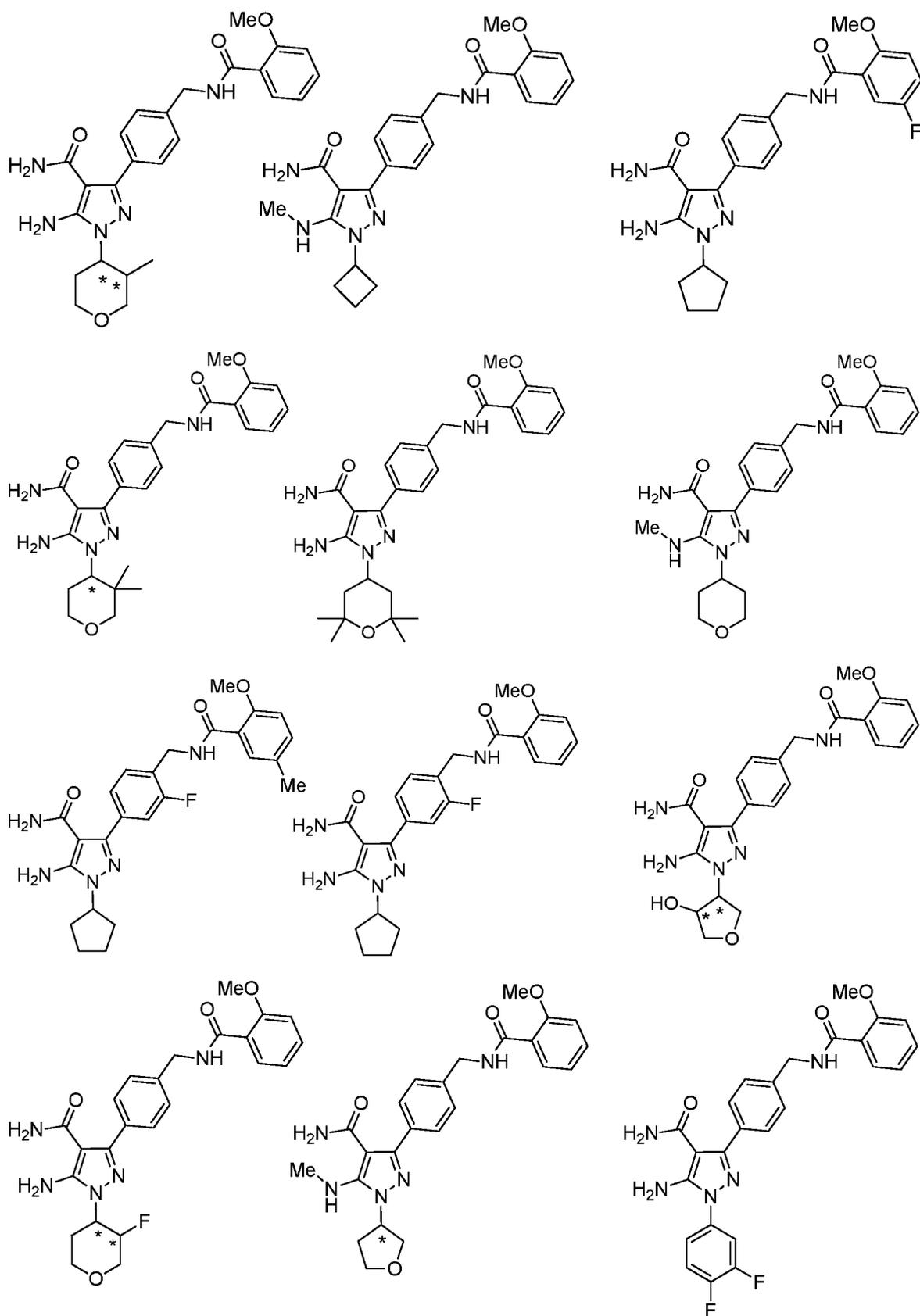


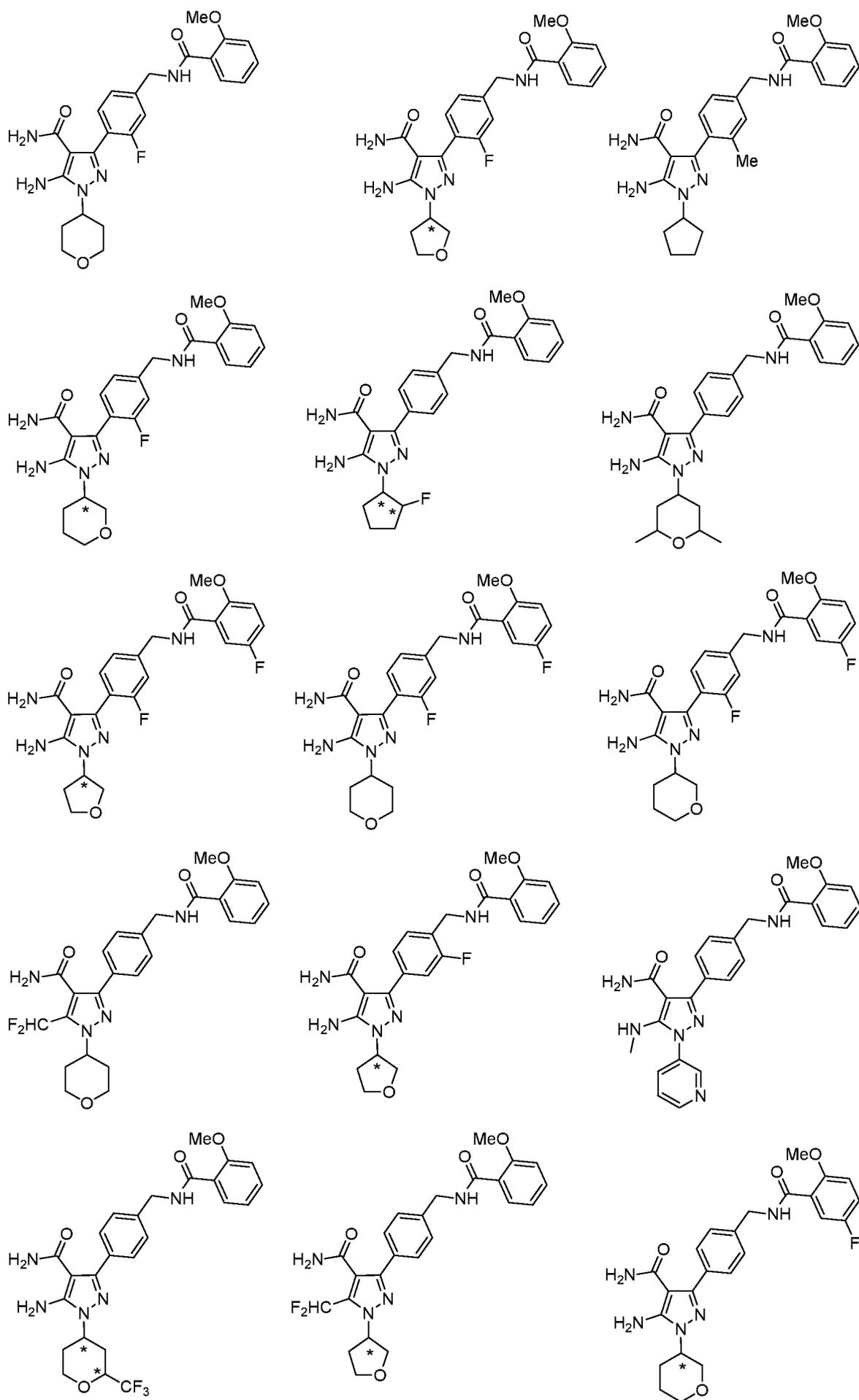


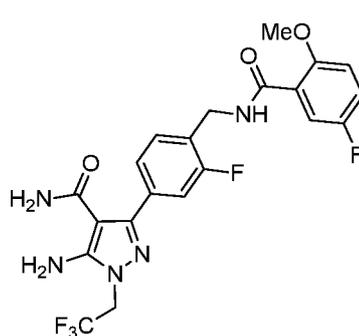
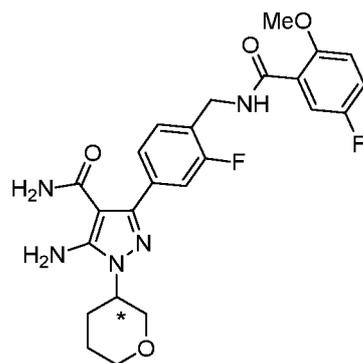
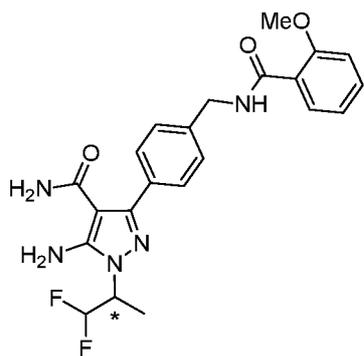
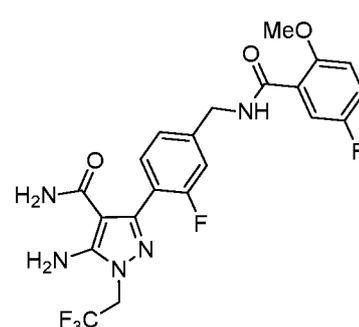
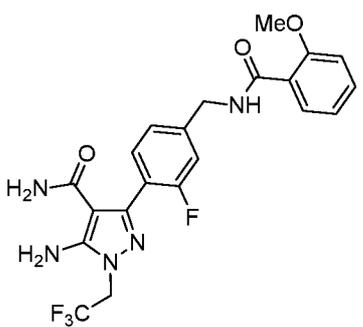
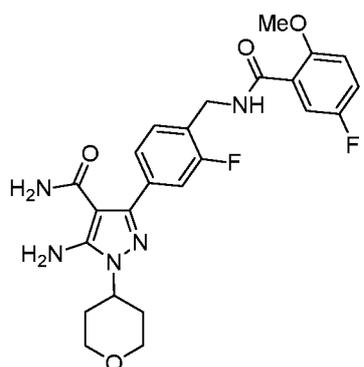
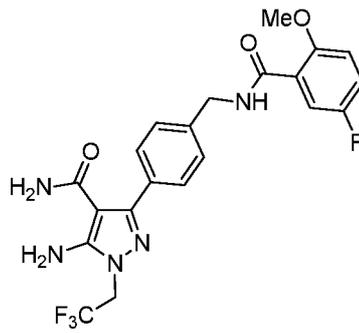
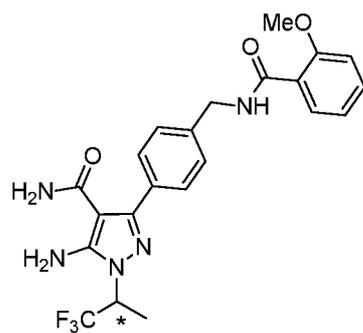
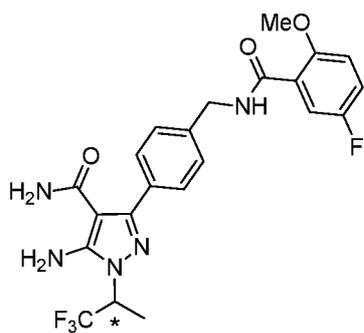
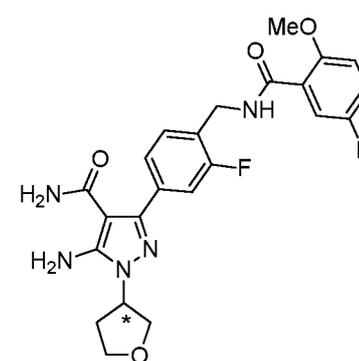
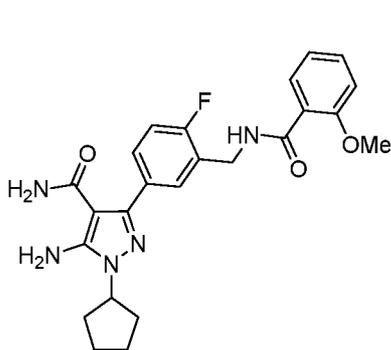
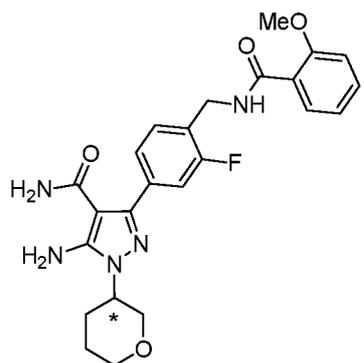
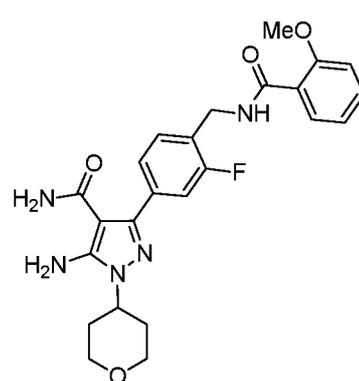
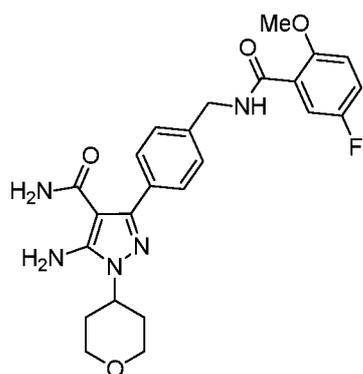
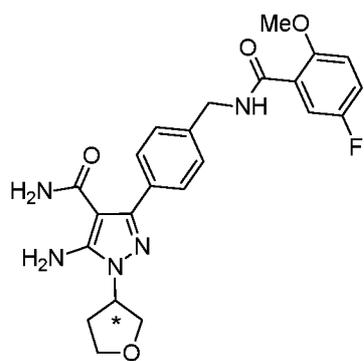


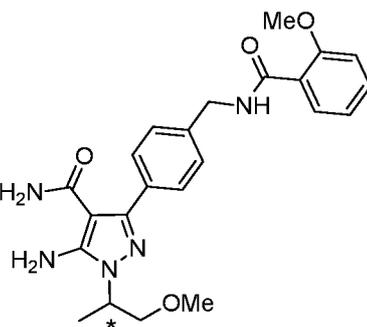
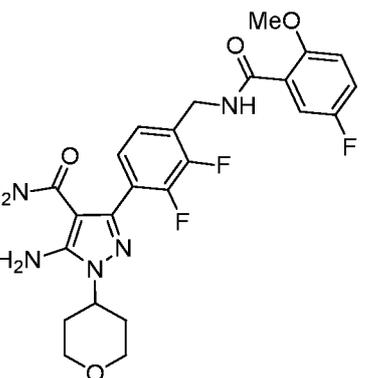
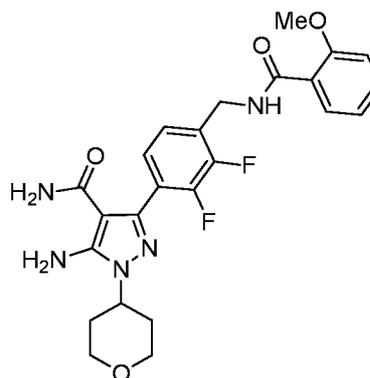
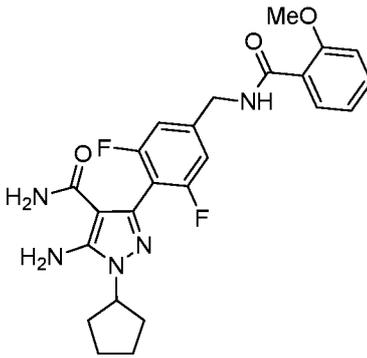
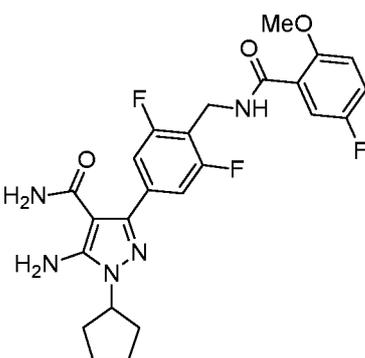
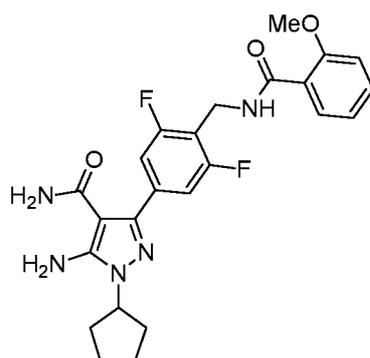
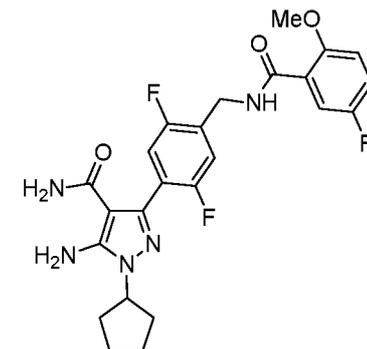
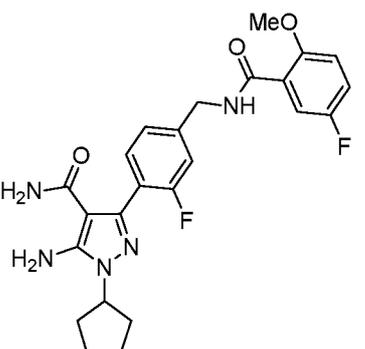
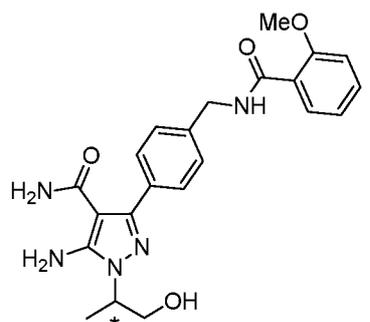
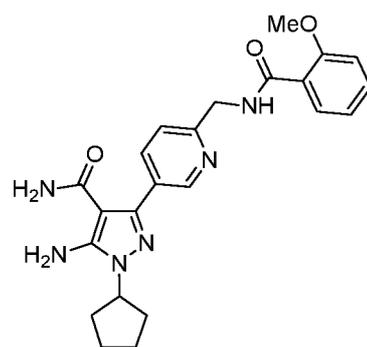
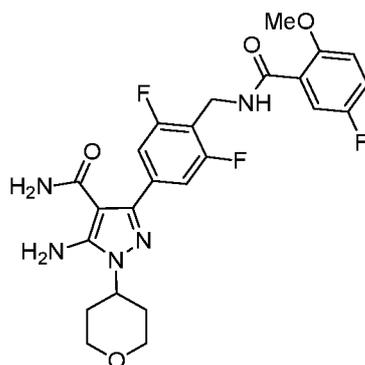
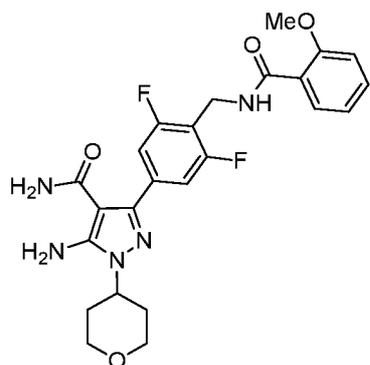
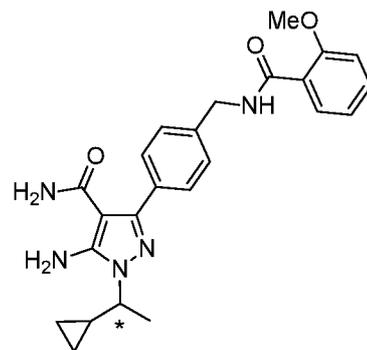
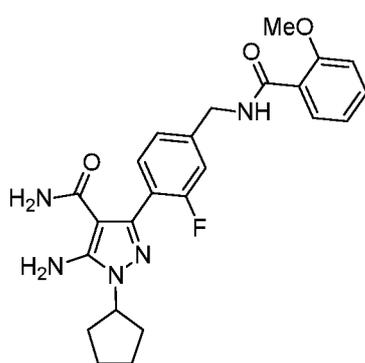
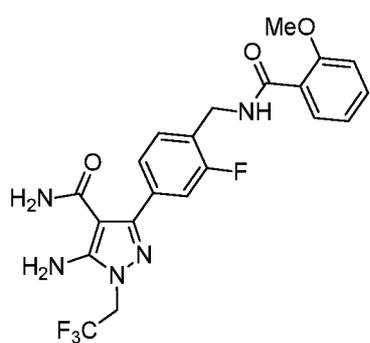


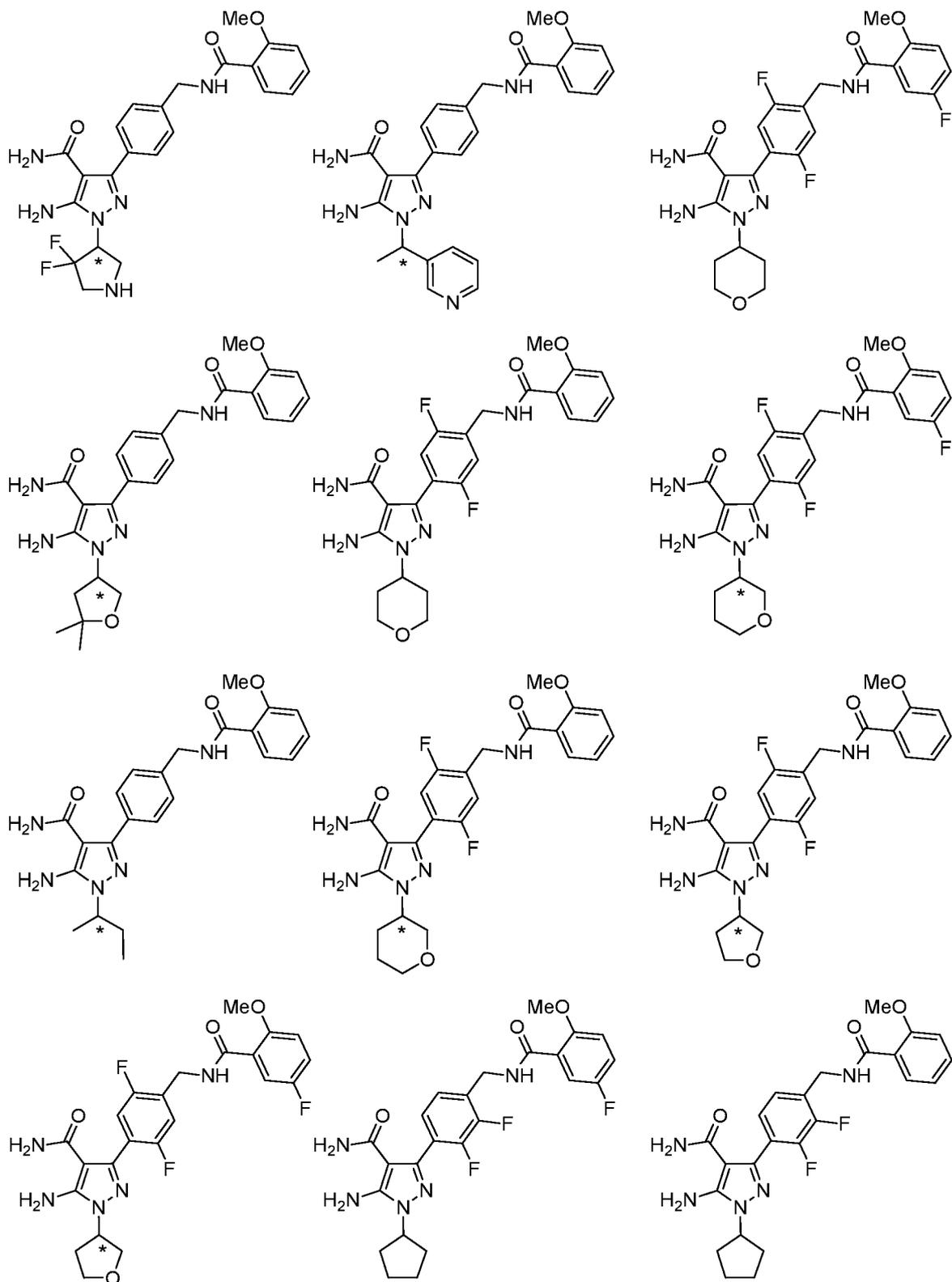


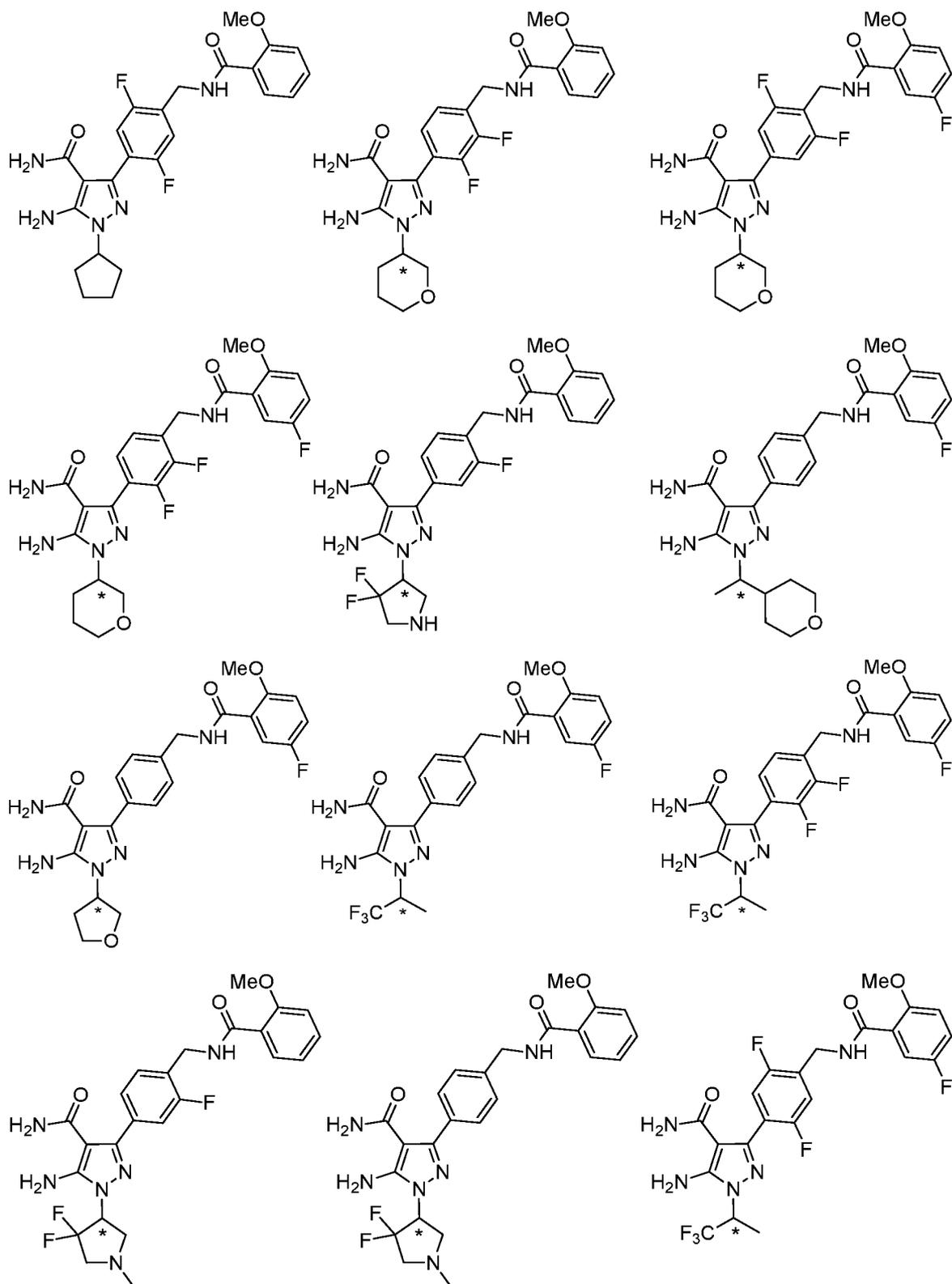


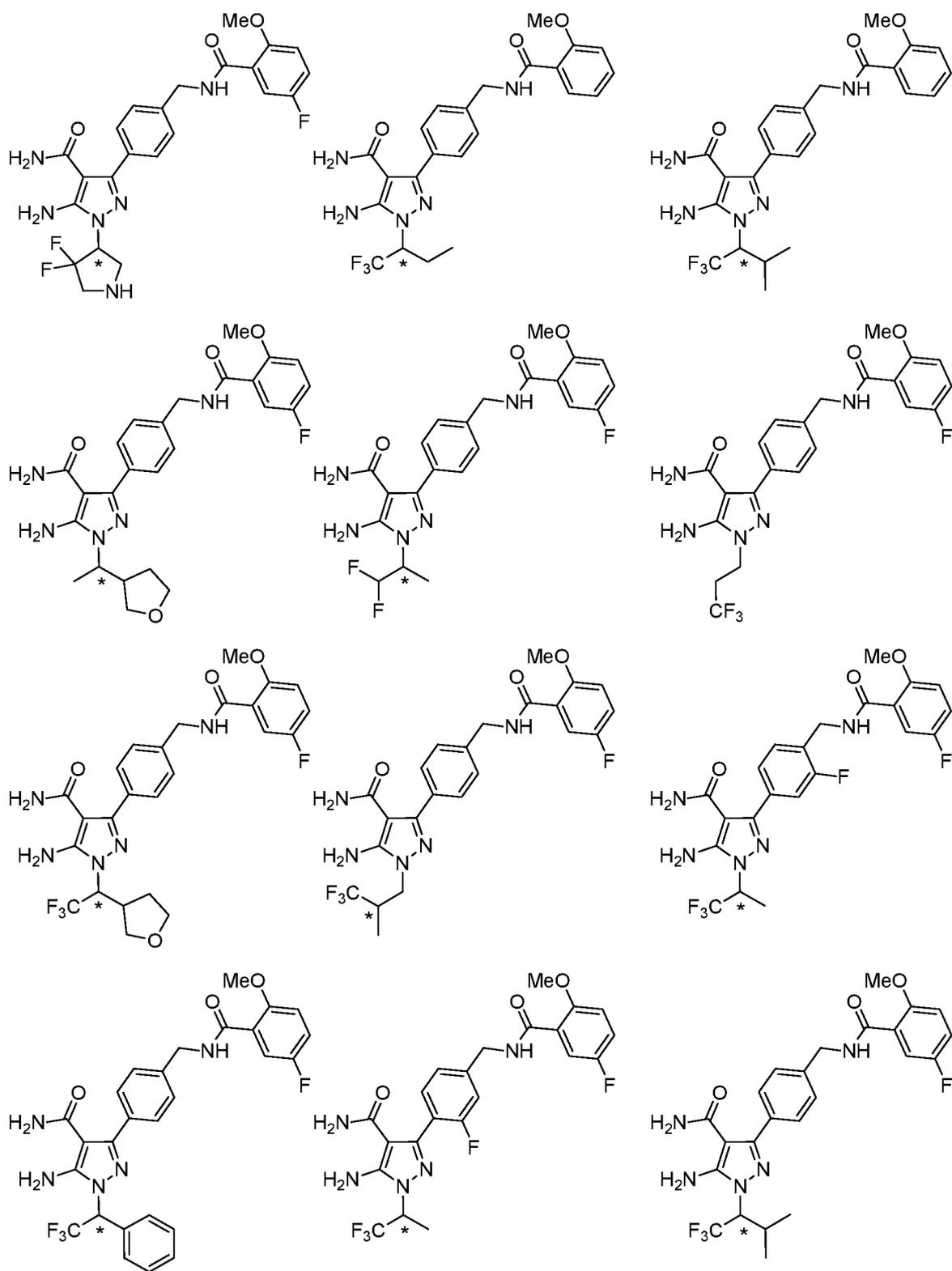


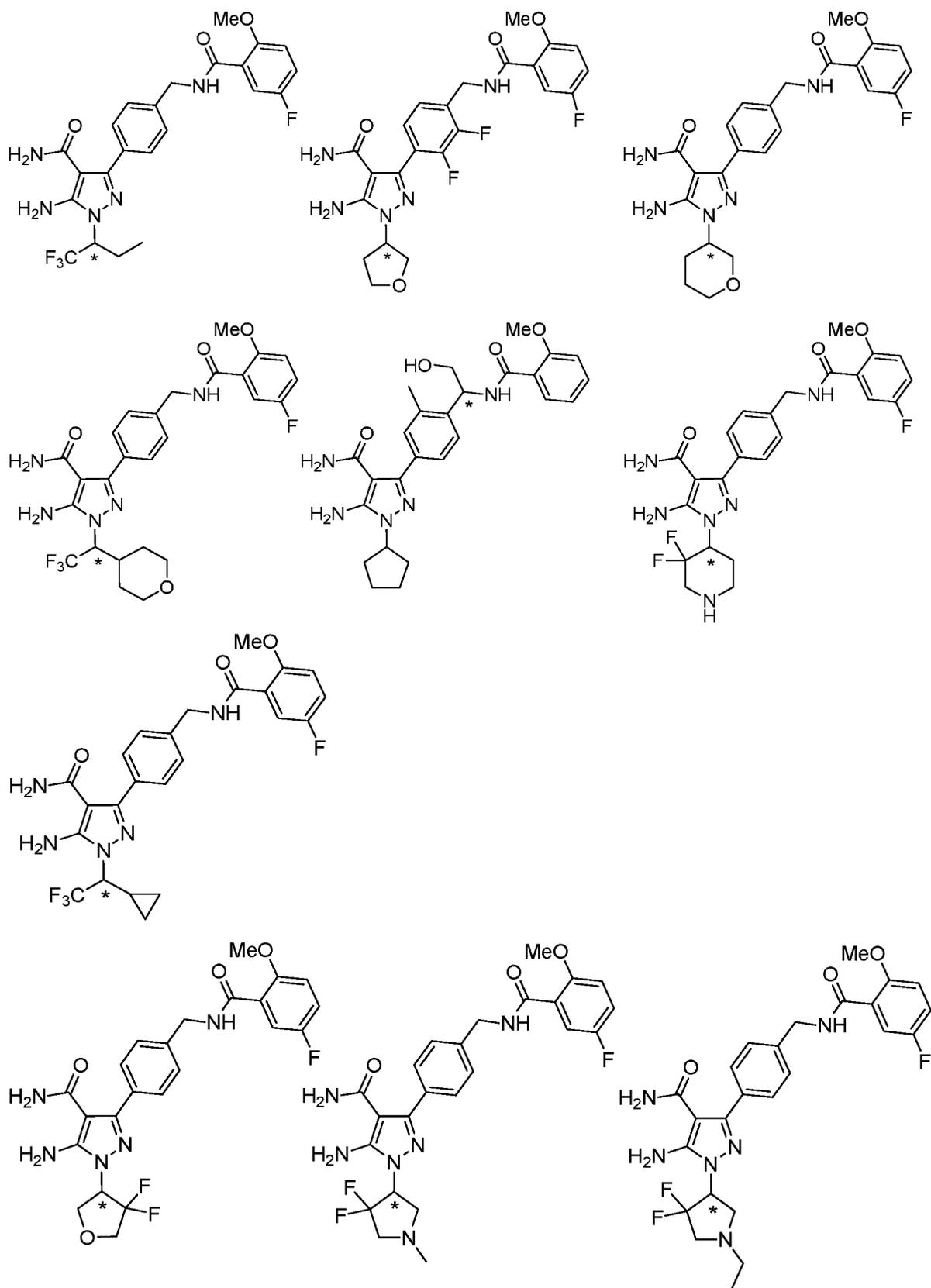


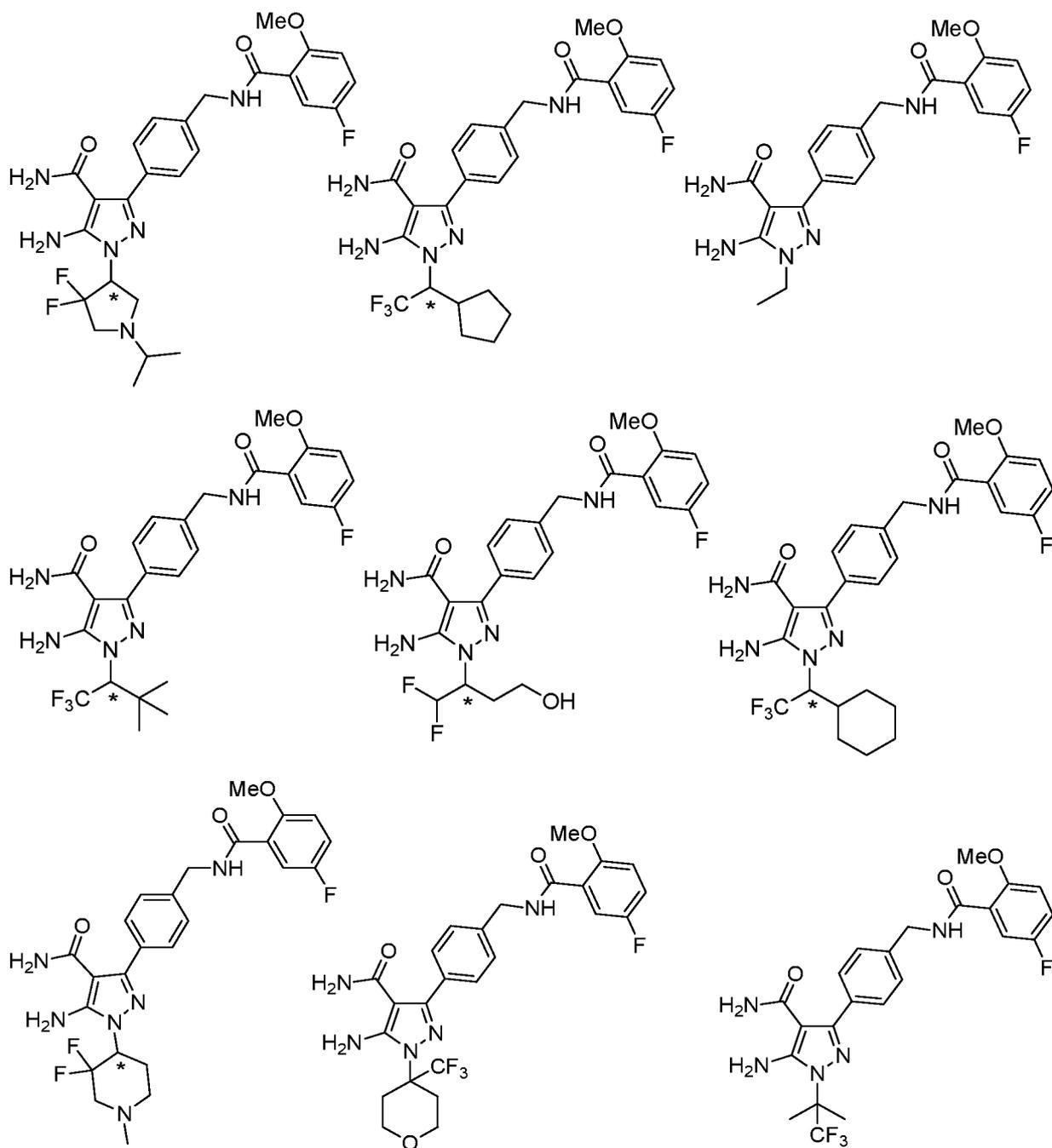




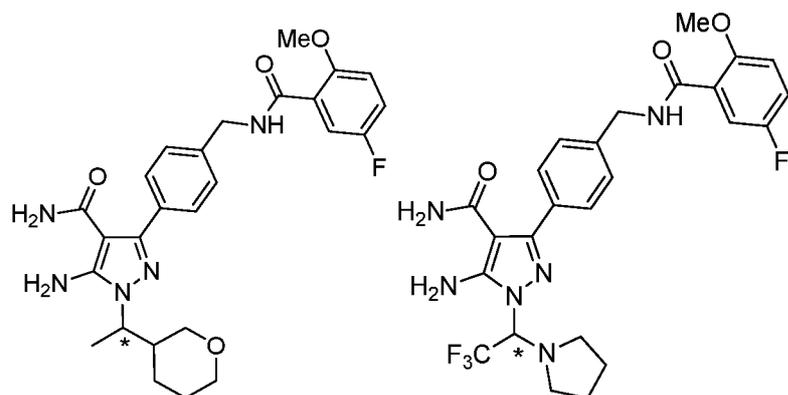


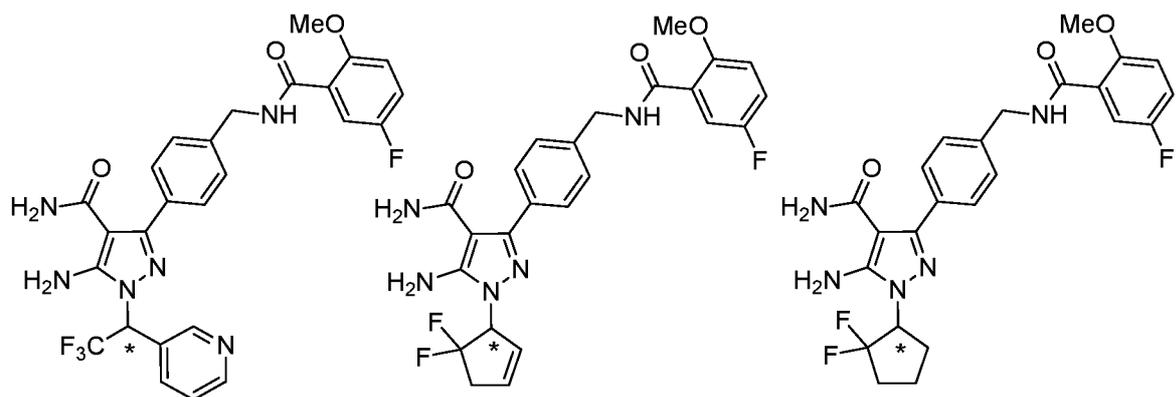




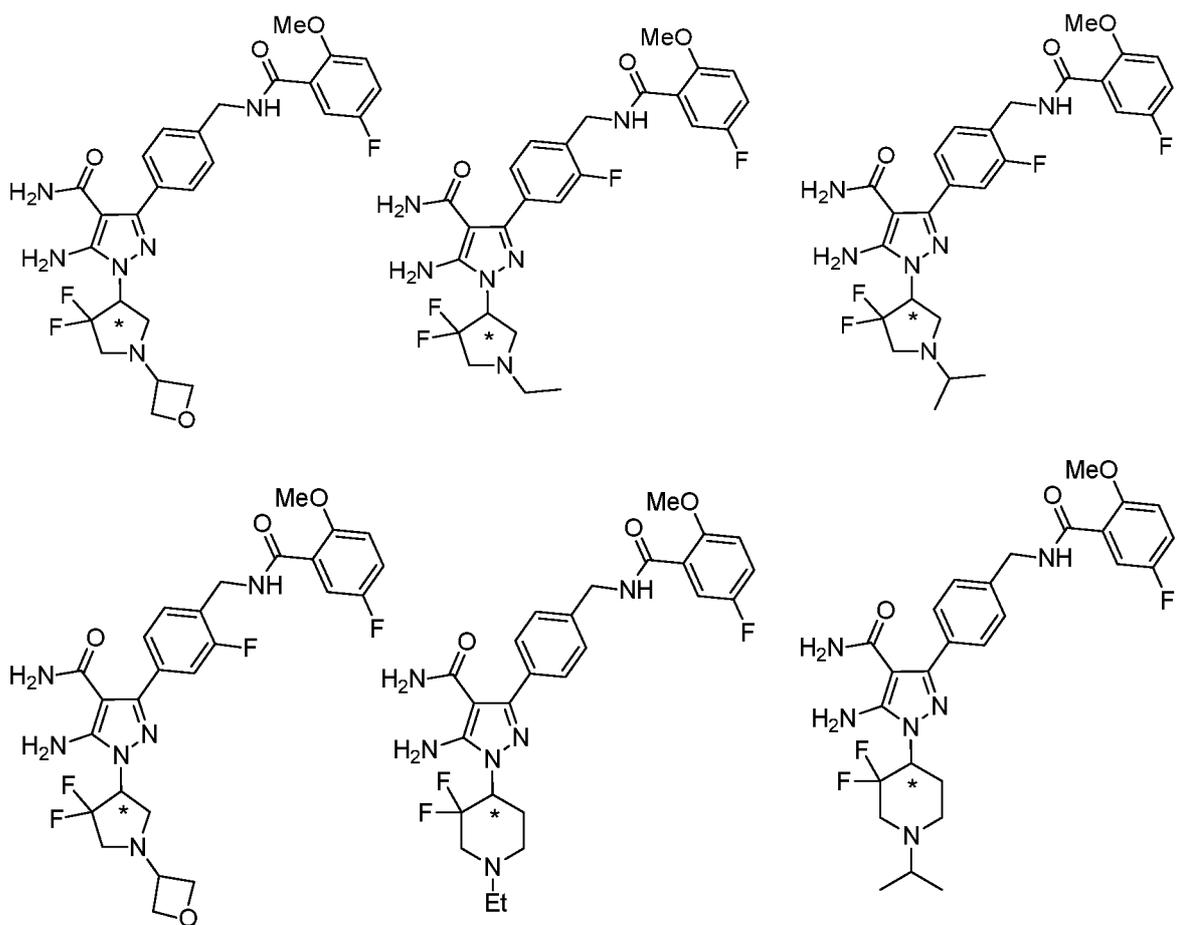


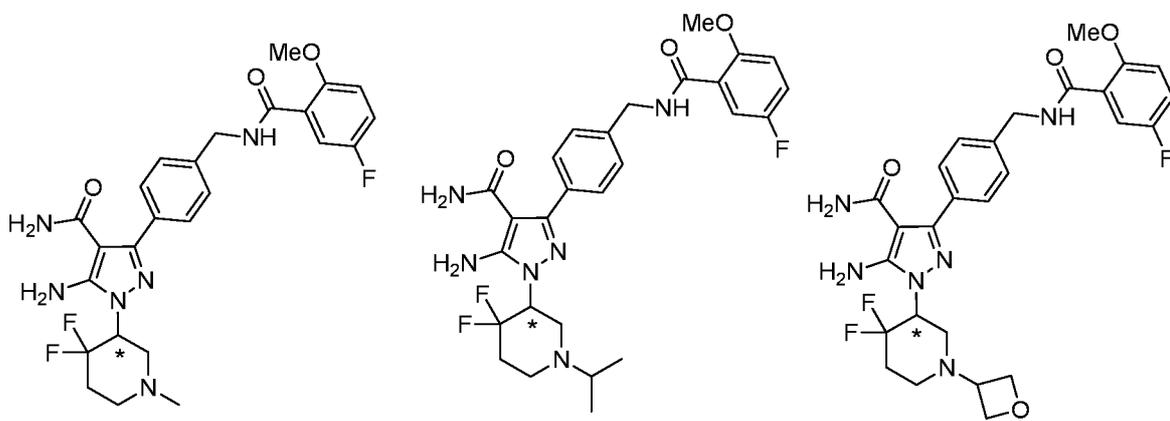
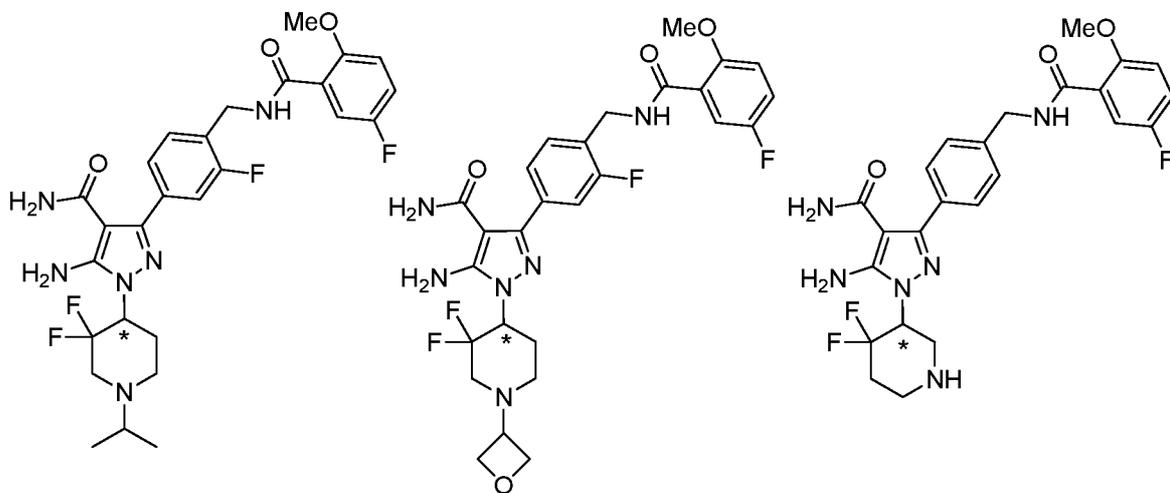
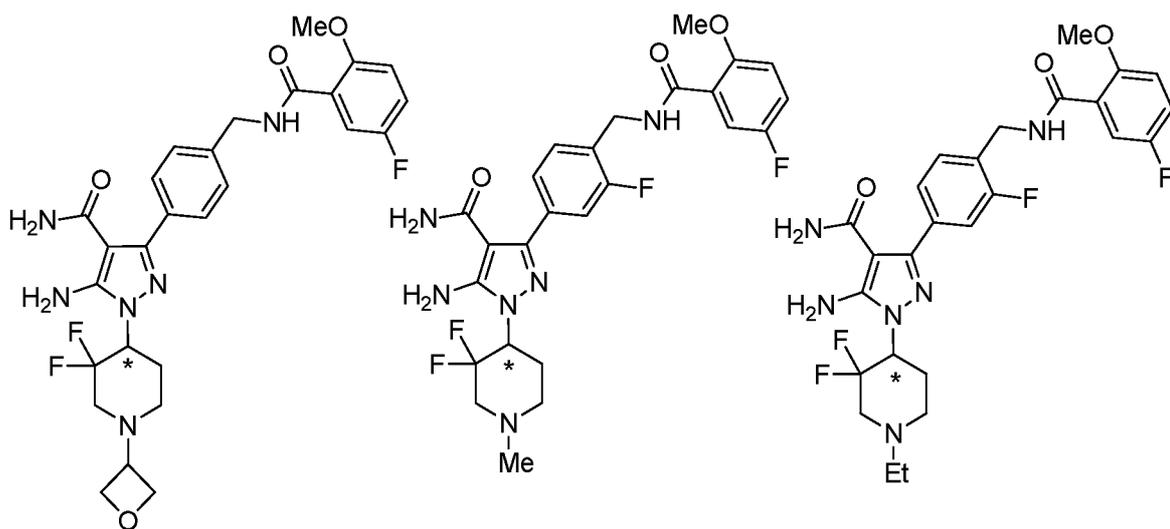
[00108] Соединение Формулы (I) может представлять собой соединение, выбранное из:

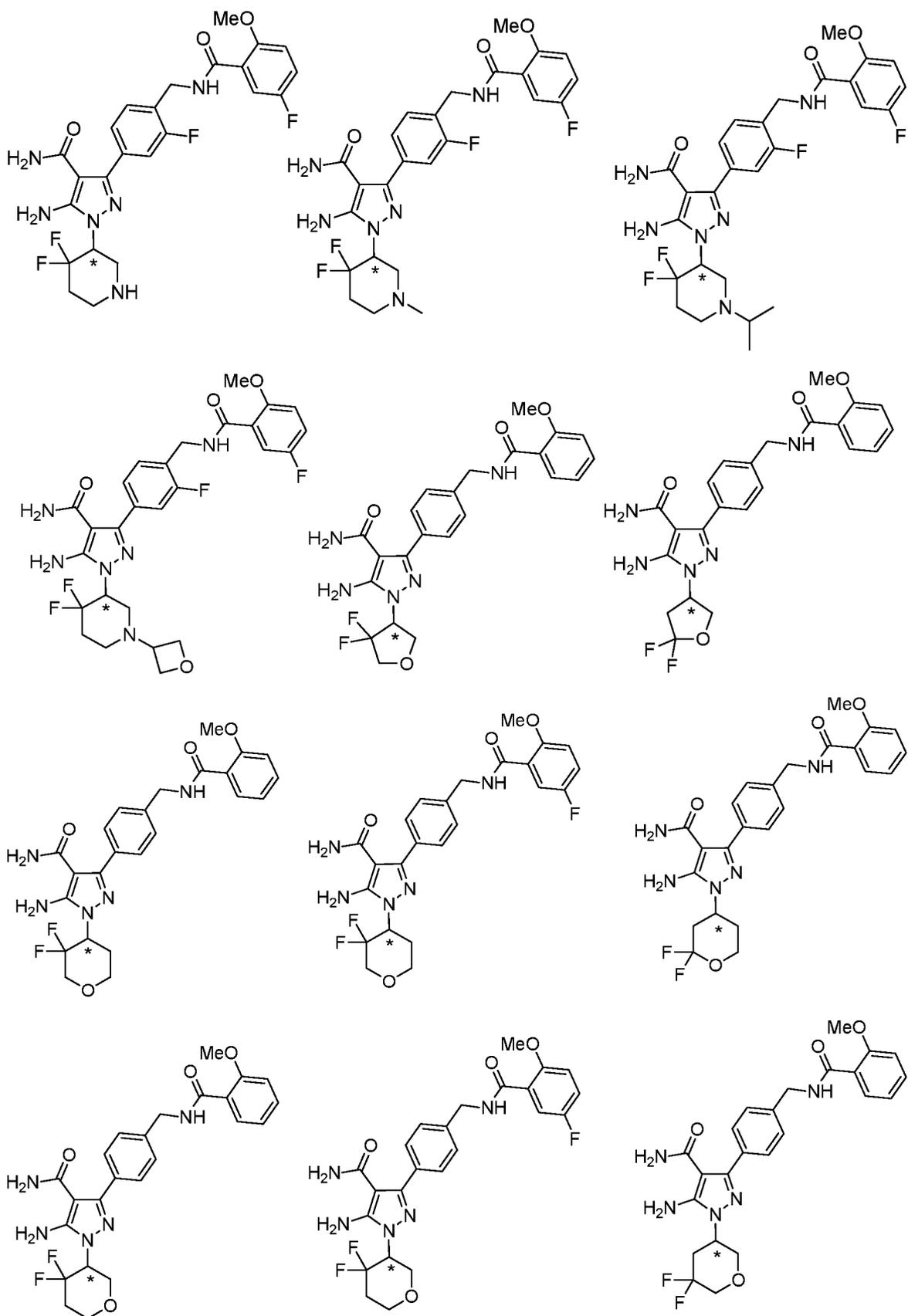


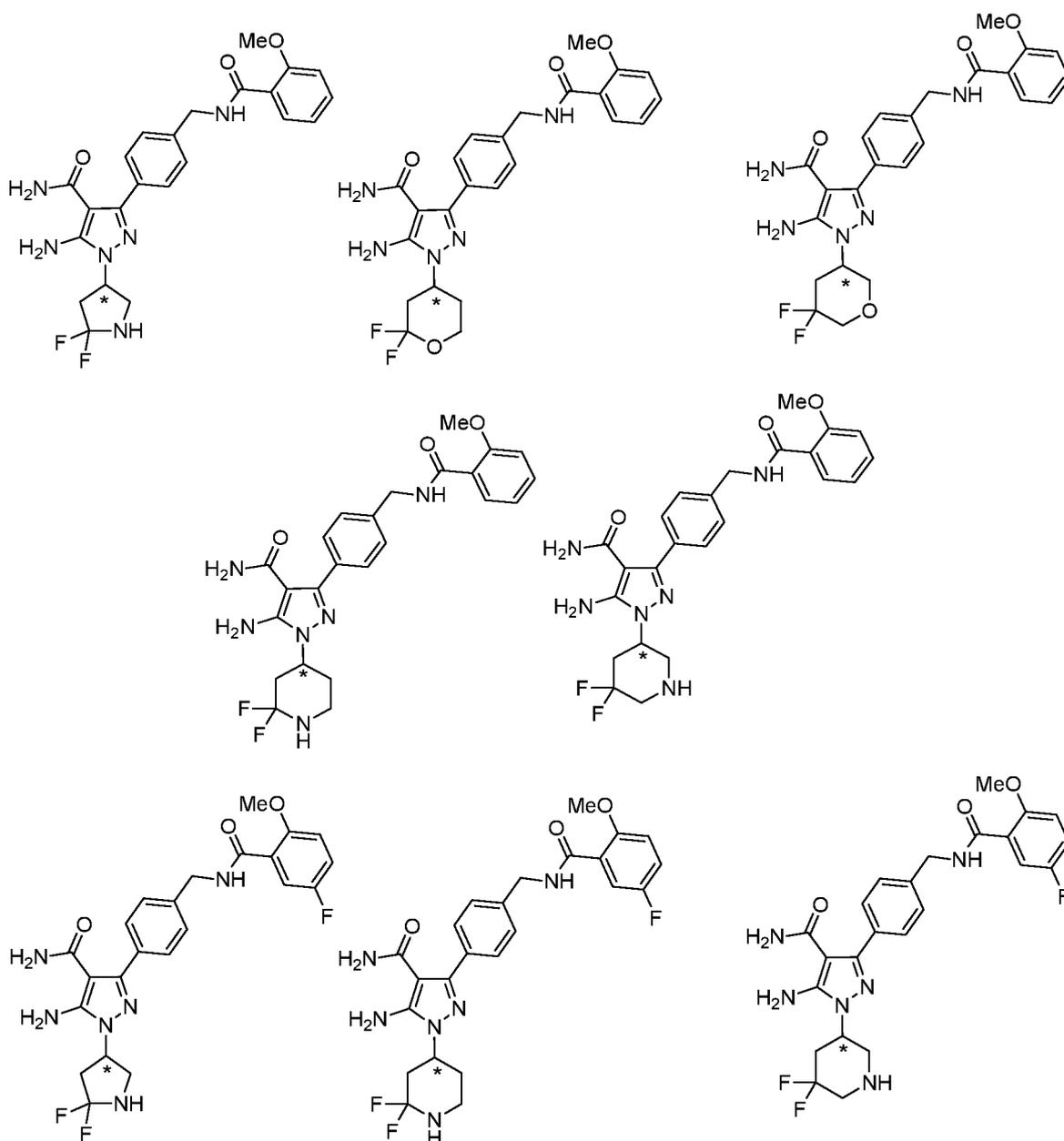


[00109] Соединения Формулы (I) также могут быть выбраны из:





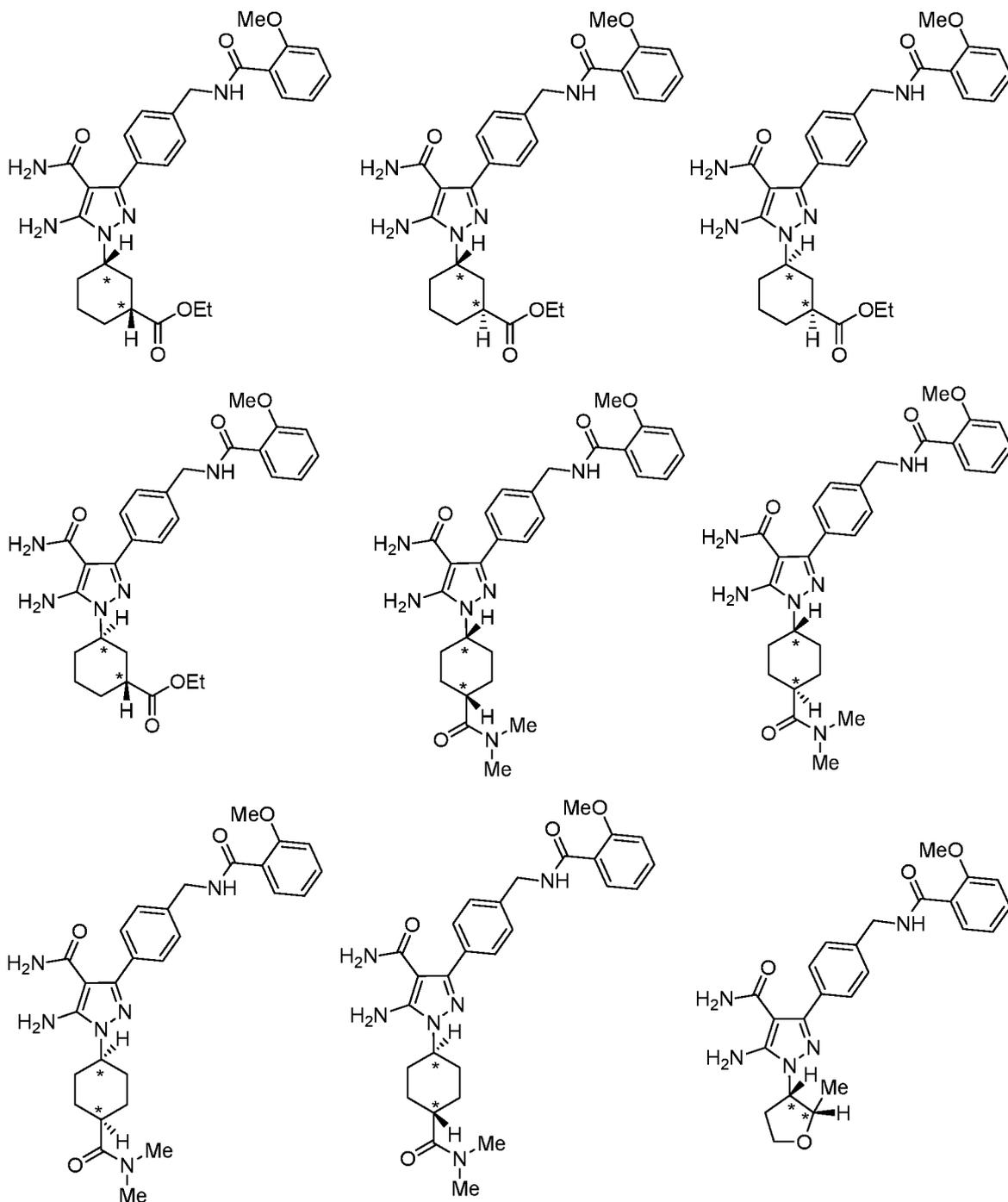


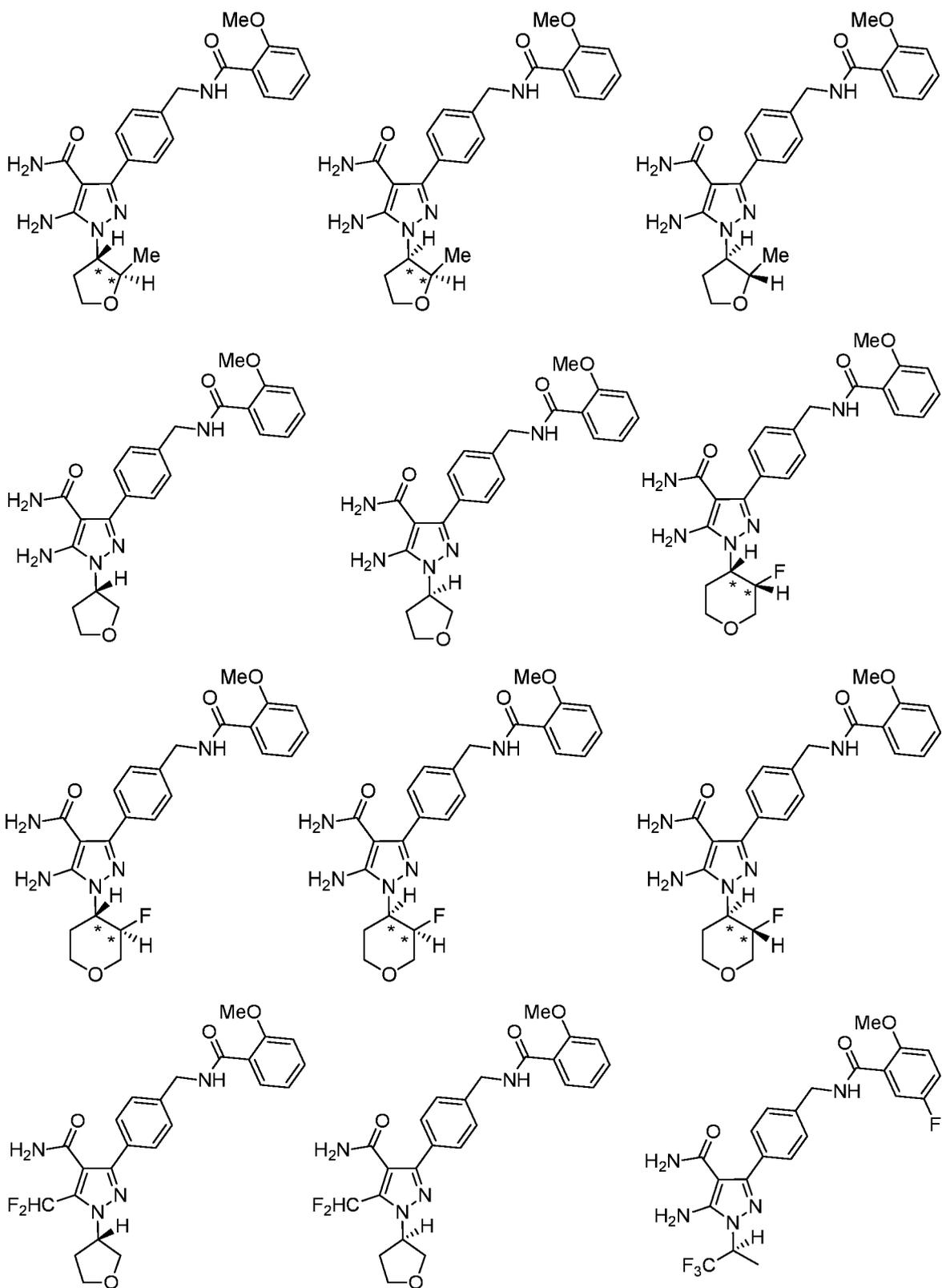


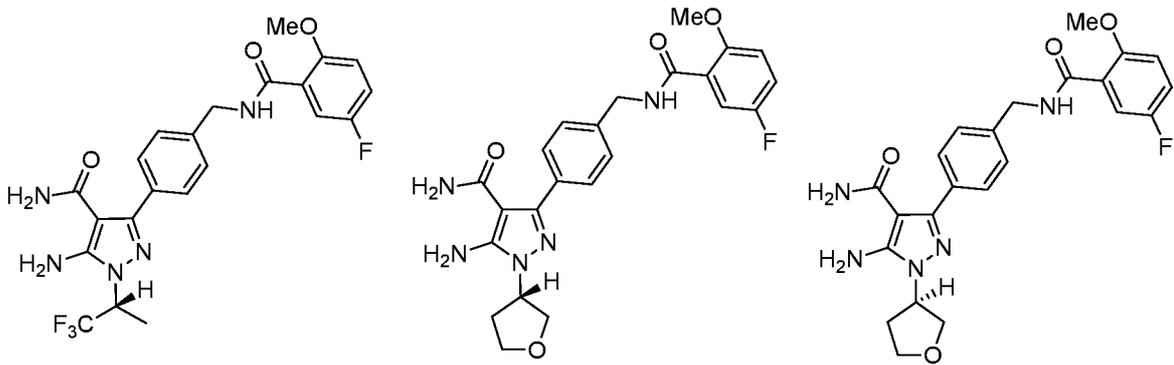
[00110] Некоторые из описанных выше соединений имеют один или более хиральных центров, например, один или два хиральных центра. Все энантимеры и диастереомеры описанных выше соединений включены в объем настоящего изобретения. Некоторые хиральные центры обозначены в описанных выше соединениях символом *. Соединения могут иметь дополнительные хиральные центры, обозначенных *. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению имеют (*R*)-конфигурацию в стереоцентре. В альтернативном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению имеют (*S*)-конфигурацию в стереоцентре. В тех случаях, когда соединения имеют два стереоцентра, эти стереоцентры могут иметь

конфигурацию $(R), (R)$, конфигурацию $(S), (R)$, конфигурацию $(R), (S)$ или конфигурацию $(S), (S)$. Настоящее изобретение также предусматривает рацемические смеси этих соединений.

[00111] Соединения Формулы (I) могут представлять собой соединения, выбранные из:

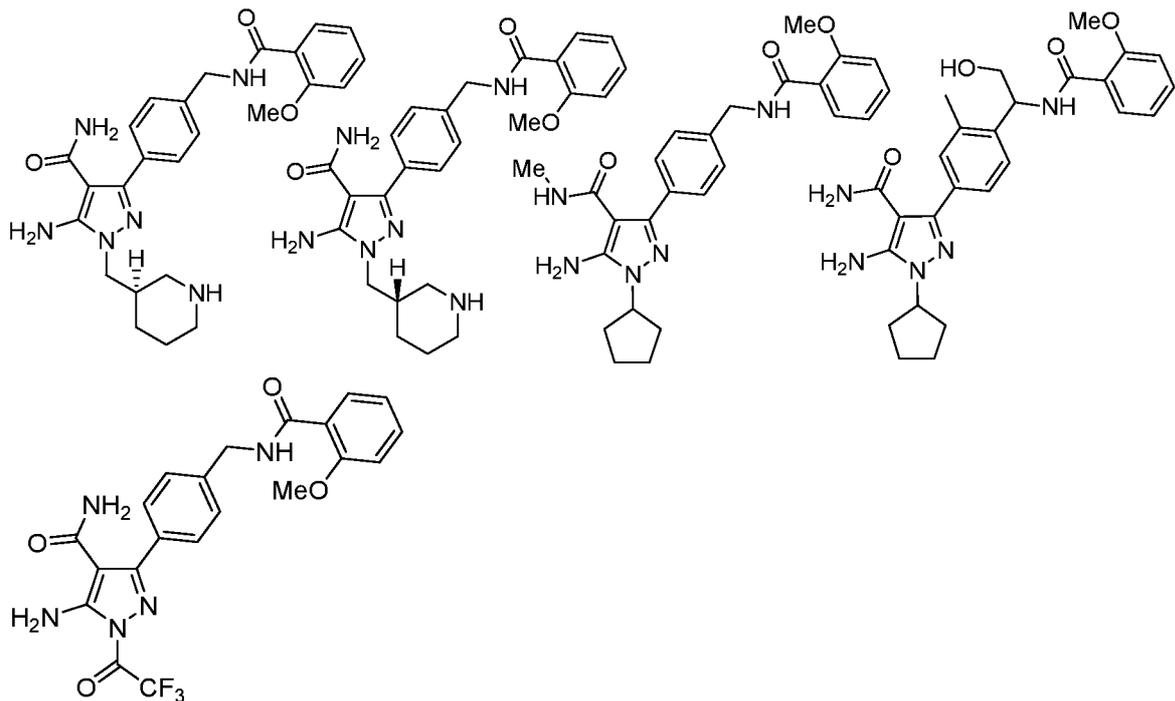






[00112] Любое соединение, описанное в примерах, также является частью настоящего изобретения. Это включает соединения, охватываемые объемом Формулы (I), и, в другом аспекте, любые и все новые промежуточные соединения в синтезе соединений Формулы (I).

[00113] Ниже приведены менее предпочтительные соединения Формулы (I). В некоторых вариантах реализации соединения, показанные ниже, не являются частью изобретения.



[00114] В другом аспекте изобретения предложено соединение любой формулы, раскрытой в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

[00115] В другом аспекте соединение любой формулы, приведенной в настоящей документе, предназначено для применения в лечении состояния, модулируемого тирозинкиназой Брутона (ВТК). Обычно состояния, модулируемые тирозинкиназой ВТК представляют

собой состояния, которые можно лечить путем ингибирования ВТК с применением соединения согласно настоящему изобретению. Соединение любой формулы, раскрытой в настоящем документе, можно применять (может быть предназначено) для применения в лечении состояния, поддающегося лечению путем ингибирования тирозинкиназы Брутона (ВТК).

[00116] Ингибирование ВТК представляет собой новый подход к лечению большого числа различных заболеваний человека, связанных с неадекватной активацией В-клеток, включая В-клеточные пролиферативные нарушения, В-клеточные злокачественные образования, иммунологические заболевания, например, аутоиммунные, гетероиммунные состояния и воспалительные нарушения, или фиброз. В частности, ингибирование ВТК представляет собой новый подход к лечению большого числа различных заболеваний человека, связанных с неадекватной активацией В-клеток, включая В-клеточные пролиферативные нарушения, В-клеточные злокачественные образования, иммунологические заболевания, например, аутоиммунные, гетероиммунные состояния и воспалительные нарушения.

[00117] В вариантах реализации состояние, поддающееся лечению путем ингибирования ВТК, может быть выбрано из: рака, лимфомы, лейкоза, аутоиммунных заболеваний, воспалительных нарушений, гетероиммунных состояний или фиброза. Конкретные состояния, поддающиеся лечению путем ингибирования ВТК, могут быть выбраны из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, рака кости, метастазов в кости, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазматической лимфомы/, лимфомы маргинальной зоны селезенки, плазмоцитарной миеломы, плазмацитомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, нодальной В-клеточной

лимфомы маргинальной зоны, медиастиальной (тимусной) В-крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, лимфатоидного гранулематоза, воспалительного заболевания кишечника, артрита, волчанки, ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, Болезни Стилла, ювенильного артрита, диабета, миастении гравис, Тиреоидита Хашимото, Тиреоидита Орда, болезни Граве синдрома Шегрена, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, острого диссеминированного энцефаломиелимита, болезни Аддисона, синдрома опсоклонус-миоклонус, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неврита зрительного нерва, склеродермии, первичного билиарного цирроза, Синдрома Рейтера, артериита Такаясу, височного артериита, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, псориаза, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегето-сосудистой дистонии, эндометриоза, интерстициального цистита, нейромиотонии, склеродермии, вульводинии, реакции «трансплантат против хозяина», трансплантации, трансфузии, анафилаксии, аллергии, гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, атопического дерматита, астмы, аппендицита, блефарита, бронхолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриодентита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, гепатита, гнойного гидраденита, ларингита, мастита, менингита, миелита миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остеоита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендонита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита, вульвита, фиброза легких, идиопатического фиброза легкиха (ИФЛ), обычного интерстициального пневмонита (UIP, ОИП),

интерстициальной болезни легких, криптогенного фиброзирующего альвеолита (СФА, КФА), облитерирующего бронхоолита, бронхоэктаза, жировой болезни печени, стеатоза (например, неалкогольного стеатогепатита (NASH, НАЖБП), холестатической болезни печени (например, первичного билиарного цирроза (РВС, ЛБЦ), цирроза, алкогольного фиброза печени, повреждения желчных протоков, билиарного фиброза, холестаза или холангиопатии. В некоторых вариантах реализации, печеночный фиброз или фиброз печени включает следующие состояния, но не ограничивается ими: фиброз печени, ассоциированный с алкоголизмом, вирусной инфекцией, например, гепатитом (например, гепатитом С, В или D), аутоиммунным гепатитом, неалкогольным стеатозом печени (NAFLD, НАЖБП), прогрессирующим массовым фиброзом, воздействием токсинов или раздражающих факторов (например, алкоголя, фармацевтических средств и токсинов окружающей среды), фиброзом почек (например, хроническим фиброзом почек), нефропатиями, ассоциированными с повреждением/фиброзом (например, хронические нефропатии, ассоциированные с диабетом (например, диабетическая нефропатия)), волчанкой, склеродермией почек, гломерулярным нефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, IgA-нефропатией, фиброзом почек, ассоциированным с хронической болезнью почек человека (СКД, ХБП), хронической прогрессирующей нефропатией (СРН, ХПН), тубулоинтерстициальным фиброзом, обструкцией мочеточника, хронической уреемией, хроническим интерстициальным нефритом, радиационной нефропатией, гломерулосклерозом, прогрессирующим гломерулонефрозом (РГН, ПГН), эндотелиальной/тромботической микроангиопатией, нефропатией, ассоциированной с ВИЧ, или фиброз, ассоциированный с воздействием токсина, раздражающего фактора или химиотерапевтического агента, фиброз, ассоциированный со склеродермией, фиброз кишечника, индуцированный радиацией, фиброз, ассоциированный с воспалительным заболеванием верхних отделов кишечника, таким как пищевод Барретта и хронический гастрит, и/или фиброз, ассоциированный с воспалительным заболеванием нижних отделов кишечника, таким как воспалительное заболевание кишечника (IBD), язвенный колит и болезнь Крона,

возрастной дегенерацией желтого пятна, диабетической ретинопатией, ретинопатией недоношенных и неоваскулярной глаукомой.

[00118] В-клеточное злокачественное образование, В-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинская лимфома, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома типа ABC, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, волосатоклеточный лейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, рак кости, метастазы в кости, хроническая лимфоцитарная лимфома, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическая лимфома/лимфома маргинальной зоны селезенки, плазмоцитарная миелома, плазмацитома, экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, медиастинальная (тимусная) В-крупноклеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная эффузионная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта лимфатоидный гранулематоз являются примерами рака, лимфом и лейкозов, поддающихся лечению путем ингибирования ВТК.

[00119] В-клеточное злокачественное образование, В-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинская лимфома, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома типа ABC, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, волосатоклеточный лейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, рак кости и метастазы в кости являются примерами рака, лимфом и лейкозов, поддающихся лечению путем ингибирования ВТК.

[00120] Артрит, рассеянный склероз, остеопороза, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, Болезнь Крона, волчанка, ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, миастения гравис, тиреодит Хашимото, тиреодит Орда, болезнь Граве, синдром Шегрена, синдром Гийена-Барре, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром

опсоклонус-миоклонус, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, артериит Такаясу, височный артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, общая алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегето-сосудистая дистония, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотония, склеродермия и вульводиния, астма, аппендицит, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит конъюнктивит, цистит, дакриодентит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеоит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендонит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит, вульвит реакция «трансплантат против хозяина», трансплантации, трансфузии анафилаксии, аллергия, гиперчувствительность I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит являются примерами иммунологических заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования ВТК.

[00121] Артрит, астма, аппендицит, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, конъюнктивит, цистит, дакриодентит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеоит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендонит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит и вульвит

являются примерами воспалительного нарушения, поддающегося лечению путем ингибирования ВТК.

[00122] Волчанка и синдром Шегрена, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, миастения гравис, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Граве, синдром Шегрена, синдром Гийена-Барре, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром опсоклонус-миоклонус, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, артериит Такаясу, височный артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, общая алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегето-сосудистая дистония, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромитония, склеродермия и вульводиния являются примерами аутоиммунного заболевания, поддающегося лечению путем ингибирования ВТК.

[00123] Реакция «трансплантат против хозяина», трансплантации, трансфузии анафилаксии, аллергия, гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, и атопический дерматит являются примерами гетероиммунного состояния, поддающегося лечению путем ингибирования ВТК.

[00124] Фиброз легких, идиопатический фиброз легких (ИФЛ), обычный интерстициальный пневмонит (UIP, ОИП), интерстициальная болезнь легких, криптогенный фиброзирующий альвеолит (СФА, КФА), облитерирующий бронхиолит, бронхоэктаз, стеатоз печени, стеатоз (например, неалкогольный стеатогепатит (NASH, НАЖБП), холестатическая болезнь печени (например, первичный билиарный цирроз (РВС, ПБЦ), цирроз, алкогольный фиброз печени, повреждение желчных протоков, билиарный фиброз, холестаза или холангиопатии. В некоторых вариантах реализации, печеночный фиброз или фиброз печени включает следующие состояния, но не ограничивается ими: фиброз печени, ассоциированный с

алкоголизмом, вирусной инфекцией, например, гепатитом (например, гепатитом С, В или D), аутоиммунным гепатитом неалкогольным стеатозом печени (NAFLD, НАЖБП), прогрессирующий массовый фиброз, воздействие токсинов или раздражающих факторов (например, алкоголя, фармацевтических средств и токсинов окружающей среды), фиброз почек (например, хронический фиброз почек), нефропатии, ассоциированные с повреждением/фиброзом (например, хронические нефропатии, ассоциированные с диабетом (например, диабетическая нефропатия)), волчанка, склеродермии почек, гломерулярный нефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, фиброз почек, ассоциированный с хронической болезнью почек человека (CKD, ХБП), хроническая прогрессирующая нефропатия (CPN, ХПН), тубулоинтерстициальный фиброз, обструкция мочеточника, хроническая уремия, хронический интерстициальный нефрит, радиационная нефропатия, гломерулосклероз, прогрессирующий гломерулонефроз (PGN, ПГН), эндотелиальная/тромботическая микроангиопатия, нефропатия, ассоциированная с ВИЧ, или фиброз, ассоциированный с воздействием токсина, раздражающего фактора, химиотерапевтического агента, фиброз, ассоциированный со склеродермией, фиброз кишечника, индуцированный радиацией, фиброз, ассоциированный с воспалительным заболеванием верхних отделов кишечника, таким как пищевод Барретта и хронический гастрит, и/или фиброз, ассоциированный с воспалительным заболеванием нижних отделов кишечника, таким как воспалительное заболевание кишечника (IBD, ВЗК), язвенный колит и болезнь Крона, возрастная дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных и неоваскулярная глауком являются примерами фиброза, поддающегося лечению путем ингибирования ВТК.

[00125] Артрит, рассеянный склероз, остеопороза, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и волчанка являются примерами иммунологических заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования ВТК. Артрит является примером воспалительного нарушения, поддающегося лечению путем ингибирования ВТК. Волчанка и синдрома Шегрена

является примером аутоиммунного заболевания, поддающегося лечению путем ингибирования ВТК.

[00126] Любое состояние, описанное выше как поддающееся лечению путем ингибирования ВТК, можно лечить соединением согласно настоящему изобретению, или можно лечить способом, включающим введение соединения согласно настоящему изобретению, или можно лечить лекарственным средством, изготовленным с применением соединения согласно настоящему изобретению.

[00127] В вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть предназначено для применения в лечении: рака, лимфомы, лейкоза, иммунологических заболеваний, аутоиммунные заболевания и воспалительных нарушений. Соединение согласно настоящему изобретению может быть для применения в лечении конкретного состояния, выбранного из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, рака кости, метастазов в кости, артрита, рассеянного склероза остеопороза, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, синдрома Шегрена и волчанки. Соединения можно также применять для лечения нарушений, ассоциированных с трансплантатом почки.

[00128] В одном из вариантов реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть для применения в лечении конкретного состояния, выбранного из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, волчанки и артрита.

[00129] В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения состояния, модулируемого тирозинкиназой Брутона, причем указанный способ включает введение терапевтического количества соединения согласно настоящему изобретению, пациенту, нуждающемуся в этом.

[00130] Способ лечения может представлять собой способ лечения заболевания, поддающегося лечению путем ингибирования тирозинкиназы Брутона.

[00131] Также согласно настоящему изобретению предложен способ лечения состояния, выбранного из: рака, лимфомы, лейкоза, иммунологических заболеваний аутоиммунных заболеваний и воспалительных нарушений, причем указанный способ включает введение терапевтического количества соединения согласно настоящему изобретению, пациенту, нуждающемуся в этом. Также согласно настоящему изобретению предложен способ лечения конкретного заболевания, выбранного из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, рака кости, метастазов в кости, артрита, рассеянного склероза остеопороза, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, синдрома Шегрена и волчанки, причем указанный способ включает введение терапевтического количества соединения любой формулы, раскрытой в настоящем документе, пациенту, нуждающемуся в этом. Способ также позволяет лечить нарушения, связанный с трансплантатом почки.

[00132] В одном из вариантов реализации способ может применяться для лечения конкретного заболевания, выбранного из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC,

мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, артрита и волчанки.

[00133] В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, причем указанная композиция содержит соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[00134] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция может представлять собой комбинированный продукт, содержащий дополнительный фармацевтически активный агент. Дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой противоопухолевый агент, описанный ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00135] Ниже приведены определения терминов, употребляемых в настоящей заявке. Любые термины, не определенные в настоящем документе, имеют обычные значения, которые им приписал бы специалист.

[00136] Термин «галоген» («галоген») относится к одному из галогенов 17 группы периодической таблицы. В частности, этот термин относится к фтору, хлору, бром и йоду. В предпочтительном варианте этот термин относится к фтору или хлору.

[00137] Термин «алкил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи. Например, термины «C₁₋₈ алкил» или «C₁₋₆ алкил» относятся к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, например, метилу, этилу, *n*-пропилу, *изо*-пропилу, *n*-бутилу, *сек*-бутилу, *трет*-бутилу, *n*-пентилу и *n*-гексилу. Алкиленовые группы также могут быть линейными или разветвленными и могут иметь два места присоединения к остальной молекуле. Кроме того, алкиленовая группа может, например, соответствовать одной из алкильных групп, перечисленных в этом абзаце. Алкильные и алкиленовые группы могут быть незамещенными или могут содержать один или более заместителей. Возможные заместители описаны ниже.

Заместители для алкильной группы могут представлять собой галоген, например, фтор, хлор, бром и йод, OH, =O или C₁₋₆ алкокси.

[00138] Термин «алкокси» относится к алкильной группе, которая присоединена к молекуле через кислород. Этот термин включает фрагменты, в которых алкильная часть может быть линейной или разветвленной. Например, термин «C₁₋₆ алкокси» относится к алкильной группе, которая присоединена к молекуле через кислород, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метилу, этилу, *n*-пропилу, *изо*-пропилу, *n*-бутилу, *сек*-бутилу, *трет*-бутилу, *n*-пентилу и *n*-гексилу. Соответственно, алкокси-группа может представлять собой метокси, этокси, *n*-пропокси, *изо*-пропокси, *n*-бутокси, *сек*-бутокси, *трет*-бутокси, *n*-пентокси и *n*-гексокси. Алкильная часть алкокси-группы может быть незамещенной или содержать один или более заместителей. Возможные заместители описаны ниже. Заместители алкильной группы могут представлять собой галоген, например, фтор, хлор, бром и йод, OH, C₁₋₆ алкокси.

[00139] Термин «алкил-эфир» (алкиловый эфир) относится к линейной или разветвленной алкильной цепи, которая содержит в середине единственный атом кислорода и образует, таким образом, эфир. Например, термины «C₂₋₆ алкиловый эфир» или «C₂₋₄ алкиловый эфир» относятся к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода или 2, 3, или 4 атома углерода с единственным атомом кислорода в составе цепи, например, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂)₂CH₃ или -(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃.

[00140] Термин «галогеналкил» относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо в каждом случае выбранном из, например, фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может находиться в любом положении углеводородной цепи. Например, «C₁₋₆ галогеналкил» относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу, например, 1-хлорметилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например,

1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-фторметилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу.

[00141] Термин «алкенил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «C₂₋₆ алкенил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, содержащей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Двойная связь (связи) могут присутствовать в форме *E*- или *Z*-изомера. Двойная связь может находиться в любом положении углеводородной цепи. Например, «C₂₋₆ алкенил» может представлять собой этенил, пропенил, бутенил, бутадиенил, пентенил, пентадиенил, гексенил и гексадиенил.

[00142] Термин «алкинил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь. Например, термин «C₂₋₆ алкинил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, содержащей 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Тройная связь может находиться в любом положении углеводородной цепи. Например, «C₂₋₆ алкинил» может представлять собой этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

[00143] Термин «гетероалкил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, расположенный между любыми углеродами в цепи или на конце цепи. Например, термин «C₁₋₆ гетероалкил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, расположенный между любыми углеродами в цепи или на конце цепи. Например, углеводородная цепь может содержать один или два гетероатома. C₁₋₆ гетероалкил может быть связан с остальной молекулой через атом углерода или гетероатом. Например, «C₁₋₆ гетероалкил» может представлять собой C₁₋₆ N-алкил, C₁₋₆ N,N-алкил или C₁₋₆ O-алкил.

[00144] Термин «карбоциклический» относится к насыщенной или ненасыщенной углеродсодержащей кольцевой системе. «Карбоциклическая» система может быть моноциклической или содержать несколько связанных циклов, например, быть бициклической или трициклической. «Карбоциклическая» группировка может содержать от 3 до 14 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода в случае моноциклической системы и от 7 до 14 атомов углерода в случае полициклической системы. Термин «Карбоциклический» включает циклоалкильные группировки, циклоалкенильные группировки, арильные системы колец и системы связанных циклов, включающие ароматическую часть.

[00145] Термин «гетероциклическая» относится к насыщенной или ненасыщенной системе колец, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S. «Гетероциклическая» система может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, например, 1 или 2. «Гетероциклическая система» может быть моноциклической или содержать несколько связанных циклов, например, быть бициклической или трициклической. «Гетероциклическая» группировка может содержать от 3 до 14 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода в случае моноциклической системы и от 7 до 14 атомов углерода в случае полициклической системы. Термин «гетероциклическая» включает гетероциклоалкильные группировки, гетероциклоалкенильные группировки и гетероароматические группировки. Например, гетероциклическая группа может представлять собой: оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, имидазолидин, сукцинимид, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, и тетрагидропиран.

[00146] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной системе углеводородных колец. «циклоалкильная» группа может быть обозначена как «C₃₋₁₀ циклоалкил», который содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Такая систем колец может представлять собой единственное кольцо или быть бициклической или трициклической системой. Например, «циклоалкил» может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил,

циклогексил, бициклогексил, циклогептил и циклооктил.

[00147] Термин «циклоалкенил» относится к ненасыщенной углеводородной системе колец, которая не является ароматической. «Циклоалкенильная» группа («циклопентил») может быть обозначена как) «C₃₋₁₀ циклоалкенил». «C₃₋₁₀ циклоалкенил» представляет собой систему колец, содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Кольцо может содержать более одной двойной связи при условии, что система колец не является ароматической. Система колец может представлять собой единственное кольцо или быть бициклической или трициклической системой. Например, «циклоалкенил» может представлять собой циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептенил, циклогептадиен, циклооктенил и циклоаптадиенил.

[00148] Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной углеводородной системе колец с по меньшей мере одним гетероатомом в кольце, выбранным из N, O и S. «Гетероциклоалкильная» группа («гетероциклоалкил») может быть обозначена как «C₃₋₁₀ гетероциклоалкил». «C₃₋₁₀ гетероциклоалкил» представляет собой систему колец, содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов, по меньшей мере из которых представляет собой гетероатом. Например, могут присутствовать 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно 1 или 2. Группа «гетероциклоалкил» может быть также обозначена как «3-10-членный гетероциклоалкил», который также представляет собой систему колец, содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Система колец может представлять собой единственное кольцо или быть бициклической или трициклической системой. В тех случаях, когда система колец является бициклической, одно из колец может представлять собой ароматическое кольцо, как, например, в индане. «Гетероциклоалкил» может быть связан с остальной молекулой через атом углерода или гетероатом. «Гетероциклоалкил» может быть связан с остальной молекулой одной или большим числом связей, например, одной или двумя связями: эти связи могут быть через любой атом в кольце. Например, «гетероциклоалкил» может

представлять собой оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, имидазолидин, сукцинимид, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, тетрагидропиран и индан.

[00149] Термин «гетероциклоалкенил» относится к ненасыщенной углеводородной системе колец, которая не является ароматической, содержащей по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S. «Гетероциклоалкенильная» группа может быть обозначена как «C₃₋₁₀ гетероциклоалкенил». «C₃₋₁₀ гетероциклоалкенил» представляет собой систему колец, содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Например, может присутствовать 1, 2 или 3 гетероатома, необязательно 1 или 2. «Гетероциклоалкенильная» группа может также быть обозначена как «3-10-членный гетероциклоалкенил», который также представляет собой систему колец, содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Система колец может представлять собой единственное кольцо или быть бициклической или трициклической системой. В тех случаях, когда система колец является бициклической, одно из колец может представлять собой ароматическое кольцо, как, например, в индолине дигидробензофуране. «Гетероциклоалкенил» может быть связан с остальной молекулой через атом углерода или гетероатом. «Гетероциклоалкенил» может быть связан с остальной молекулой одной или большим числом связей, например, одной или двумя связями: эти связи могут быть через любой атом в кольце. Например, «C₃₋₈ гетероциклоалкенил» может представлять собой тетрагидропиридин, дигидропиран, дигидрофуран, пирролин, дигидробензофуран, дигидробензотиофен и индолин.

[00150] Термин «ароматический» применительно к заместителю в целом обозначает единственное кольцо или полициклическую систему колец с $4n+2$ электронами в конъюгированной π -системе к кольце, или систему колец, в которой все атомы, участвующие в образовании π -системы, находятся в одной плоскости.

[00151] Термин «арил» относится к ароматической углеводородной системе колец. Система колец содержит $4n + 2$ электронов конъюгированной π -системе в кольце, когда все атомы участвующие в образовании π -системы, находятся в одной плоскости. Система колец может представлять собой единственное кольцо или быть бициклической или трициклической системой. Например, «арил» может представлять собой фенил и нафтил. Сама арильная система может быть замещена другими группами.

[00152] Термин «гетероарил» относится к ароматической углеводородной системе колец с по меньшей мере одним гетероатомом в единственном кольце или в системе связанных колец, выбранным из O, N и S. Кольцо или система колец содержит $4n + 2$ электрона в конъюгированной π -системе, причем все атомы, участвующие в образовании конъюгированной π -системы находятся в одной плоскости. Система колец может представлять собой единственное кольцо или быть бициклической или трициклической системой. Например, «гетероарил» может представлять собой имидазол, тиен, фуран, тиантрен, пиррол, бензимидазол, пиразол, пиразин, пиридин, пиримидин и индол.

[00153] Термин «алкарил» относится к арильной группе, соответствующей данному выше определению, связанной с C_{1-4} алкилом, где C_{1-4} алкильная группа обеспечивает присоединение к остальной молекуле.

[00154] Термин «алкгетероарил» относится к гетероарильной группе, соответствующей данному выше определению, связанной с C_{1-4} алкилом, где алкильная группа обеспечивает присоединение к остальной молекуле.

[00155] Термин «галоген» в настоящем документе включает указание на F, Cl, Br и I. Галоген может представлять собой Cl. Галоген представлять собой F.

[00156] Связь, заканчивающаяся на «» обозначает, что эта связь соединена с другим атомом, который не показан в данной структуре. Связь, заканчивающаяся внутри циклической структуры, и не заканчивающаяся на атоме кольцевой структуры, обозначает, что эта связь может быть соединена с любым из атомов кольцевой

структуре, если это допускается валентностью.

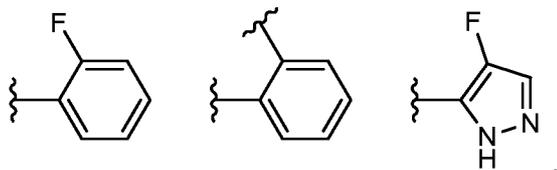
[00157] В тех случаях, когда какая-либо группировка является замещенной, заместитель может находиться в любой точке этой группировки, где это химически возможно и согласуется с требованиями валентности атомов. Группировка может быть замещена одним или более заместителями, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, необязательно 1 или 2 заместителями на одной из групп. В тех случаях, когда присутствует два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или разными. Заместитель (заместители) могут быть выбраны из: OH, NHR^9 , амидино, гуанидино, гидроксигуанидино, формаமிдино, изотиоуреидо, уреидо, меркапто, C(O)H , ацил, ацилокси, карбокси, сульфо, сульфоамила, карбаамила, циано, азо, нитро, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, арила, гетероарила или алкарила. В тех случаях, когда замещаемая группа представляет собой алкильную группу, заместители могут представлять собой $=\text{O}$. В тех случаях, когда группировка замещена двумя или большим числом заместителей и два из заместителей являются соседними, эти соседние заместители могут образовывать C_{4-8} кольцо совместно с атомами группировки, на которой расположены эти заместители, причем C_{4-8} кольцо является насыщенным или ненасыщенным углеводородным кольцом с 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода, или насыщенным или ненасыщенным углеводородным кольцом с 4, 5, 6, 7 или 8 атомами углерода и 1, 2 или 3 гетероатомами.

[00158] Если это химически возможно, циклический заместитель может замещен на одной из групп с образованием спиро-цикла.

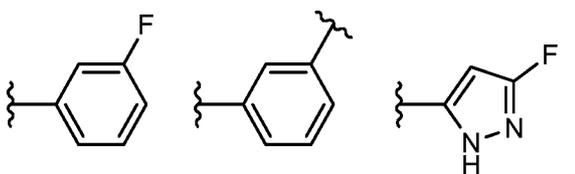
[00159] Заместители присутствуют только в тех положениях, где они химически допустимы, причем, специалист сможет определить (экспериментальным путем или исходя из теоретических выкладок) без излишних усилий, которые заместители являются химически допустимыми, а какие нет.

[00160] Орто-, мета- и пара- замещения являются хорошо понятными терминами в данной области. Во избежание сомнений, «орто-» замещение представляет собой вариант замещения, при

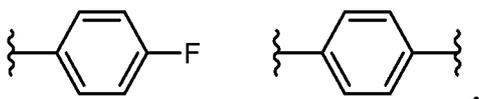
котором соседние атомы содержат заместители, такие как простая групп, например, фторсодержащая группа в примере ниже, или другая часть молекулы, показанная связью, кончающейся «».



[00161] «Мета-» замещение представляет собой вариант замещения, при котором два заместителя находятся на атомах углерода, причем один атом углерода удален от другого, а именно, между углеродами, несущими заместители, находится один атом углерода. Другими словами, заместитель находится на втором атоме от атома с другим заместителем. Например, показанные ниже группы являются мета-замещенными.



[00162] «Пара» замещение представляет собой вариант замещения, при котором два заместителя находятся на атомах углерода, а именно, с двумя атомами углерода между атомами, несущими заместители. Другими словами, заместитель находится на третьем атоме от атома с другим заместителем. Например, показанные ниже группы являются пара-замещенными.



[00163] Под «ацилом» подразумевают органический радикал, образованный из, например, органической кислоты путем удаления гидроксильной групп, например, радикал, имеющий формулу $R-C(O)-$, где R может быть выбран из следующих групп: H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, фенила, бензила или фенэтила, например, R представляет собой H или C_{1-3} алкил. В одном варианте реализации ацил представляет собой алкилкарбонил. Примеры ацильных групп включают следующие, но не ограничены ими: формил, ацетил, пропионил и бутирил. Частным случаем ацильной группы является ацетил.

[00164] В вариантах реализации, где имеет место где присутствует единственный энантиомер соединений согласно настоящему изобретению, соединения согласно настоящему изобретению могут иметь энантиомерную чистоту, соответствующую по меньшей мере примерно 90% энантиомерному избытку (э.и.), по меньшей мере примерно 95% энантиомерному избытку (э.и.), по меньшей мере примерно 98% энантиомерному избытку (э.и.), по меньшей мере примерно 99% энантиомерному избытку (э.и.) или 100% энантиомерному избытку (э.и.). В вариантах реализации, где присутствует смесь энантиомеров соединений согласно настоящему изобретению, соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой рацемическую смесь или любую другую смесь энантиомеров, например, соединения согласно настоящему изобретению могут иметь энантиомерную чистоту, соответствующую по меньшей мере примерно 50% энантиомерному избытку (э.и.), по меньшей мере примерно 60% энантиомерному избытку (э.и.), по меньшей мере примерно 70% энантиомерному избытку (э.и.), по меньшей мере примерно 80% энантиомерному избытку (э.и.), по меньшей мере примерно 90% энантиомерному избытку (э.и.) или по меньшей мере примерно 95% энантиомерному избытку (э.и.).

[00165] В настоящем описании раскрытие соединения охватывает также их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и стереоизомеры. В тех случаях, когда соединение содержит стереоцентр, настоящее соединение охватывает и (R)-, и (S)-стереоизомеры, смеси стереоизомеров или рацемические смеси также включены в настоящее изобретение. В тех случаях, когда соединение согласно настоящему изобретению содержит два или более стереоцентров, предусмотрена любая комбинация (R)- и (S)-стереоизомеров. Комбинация (R)- и (S)-стереоизомеров может образовывать диастереомерную смесь или единственный диастереоизомер. Соединения согласно настоящему изобретению может существовать в форме единственного стереоизомера или может представлять собой смесь стереоизомеров, например, рацемические смеси и другие энантиомерные смеси, и диастереомерные смеси. В тех случаях, когда смесь представляет собой смесь энантиомеров, может иметь место любой описанный выше энантиомерный избыток. В

тех случаях, когда соединение представляет собой единственный стереоизомер, соединение все же может содержать другие диастереоизомеры или энантиомеры в виде примесей. Таким образом, один стереоизомер не обязательно имеет энантиомерный избыток (э.и.) или диастереомерный избыток (д.и.), равный 100%, а может иметь э.и. или д.и., равный примерно по меньшей мере 85%

[00166] В настоящем изобретении предусмотрены фармацевтически приемлемые соединений Формулы (I). Они могут включать соли присоединения кислот и соли соединений с основаниями. Они могут представлять собой соли присоединения кислот и соли соединений с основаниями соединений. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены сольваты соединений. Они могут представлять собой гидраты или другие сольватированные формы соединения.

[00167] Подходящие соли присоединения кислот образованы кислотами, образующими нетоксичные соли. Примеры включают следующие соли: ацетат, аспарат, бензоат, безилатилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидроборомид/бромид, гидройодид/йодид, изотионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилатилат, метилсульфат, нафтиллат, 1,5-нафталиндисульфат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

[00168] Подходящие соли с основаниями образованы основаниями, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламин, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфат и гемикальциевые соли. Обзор подходящих солей можно найти, например, в книге "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl, Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Германия, 2002).

[00169] Фармацевтически приемлемые соли соединений Формулы

(I) могут быть получены одним или более из трех способов:

(i) путем осуществления реакции соединения Формулы (I) с желаемой кислотой или основанием;

(ii) путем удаления чувствительной к кислоте или основанию защитной группы из подходящего предшественника соединения Формулы (I) или путем размыкания кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с применением желаемой кислоты или основания; или

(iii) путем превращения одной соединения Формулы (I) в другую посредством реакции с соответствующей кислотой или основанием с применением подходящей ионообменной колонки.

[00170] Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученную соль можно осадить и собрать фильтрацией или можно выделить путем выпаривания растворителя. Степень ионизации получаемой соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

[00171] Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин 'сольват' в настоящем документе применяется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение согласно настоящему изобретению и стехиометрическое количество одной или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» применяется, когда указанный растворитель представляет собой воду.

[00172] В объем настоящего изобретения включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-хозяин, в которых, в отличие от упоминаемых выше сольватов, лекарственное средство и хозяин могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Конечные комплексы могут быть ионизованными, частично ионизованными или неионизованными. Обзор таких комплексов можно найти, например, в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (август 1975).

[00173] Далее все упоминания соединений любой формулы включают указания на из соли и комплексы, а также на сольваты и комплексы их солей.

[00174] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения ряда формул, определенных в настоящем документе, включая все их полиморфы и кристаллические формы, их пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), которые определены ниже, а также меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению.

[00175] До очистки соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде смеси энантиомеров зависимости от применяемой процедуры синтеза. Энантиомеры могут быть разделены с применением обычных методик, известных в данной области. Энантиомеры можно разделить с применением обычных методик, известных в данной области. Соответственно, настоящее изобретение охватывает отдельные энантиомеры, а также их смеси.

[00176] Для некоторых этапов способа получения соединений Формулы (I) может быть необходимым защищать потенциально реакционноспособные группы, реакции с которыми нежелательны, а впоследствии отщеплять указанные защитные группы. В таком случае могут применяться любые подходящие защитные радикалы. В частности, могут применяться способы защиты и удаления защиты, описанные авторами T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley- Interscience Publication, 1981) или P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994). Все описанные выше реакции и препараты новых исходных материалов, применяемые в предшествующих методах, являются стандартными и подходящими реагентами, а реакционные условия для их применения, а также процедуры для выделения целевых продуктов будут хорошо известны специалистам в данной области из литературных источников и примерах и вариантах получения, описанных в настоящем документе.

[00177] Далее, соединения согласно настоящему изобретению, а также промежуточные соединения, могут быть очищены в соответствии с различными хорошо известными способами, такими как, например, кристаллизация или хроматография.

[00178] Способы лечения или соединения для применения в лечении рака, лимфомы, лейкемии или иммунологических заболеваний, которые определены выше, можно применять в качестве монотерапии, или их можно применять в комбинированной терапии с дополнительным активным агентом.

[00179] Способы лечения или соединения для применения в лечении рака, лимфомы или лейкоза могут включать, в дополнение к соединению согласно настоящему изобретению, обычное хирургическое вмешательство или радиотерапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать один или более из следующих категорий противоопухолевых агентов:

(i) антипролиферативные/антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, такие как алкилирующие агенты (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темолозамид и нитрозомочевина), антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексид, метотрексат, пеметрексед, цитозин-арабинозид и гидроксимочевина), антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин), антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер и ингибиторы полокиназы), ингибиторы протеасом, например, карфизомиб и ботрезомиб, средства на основе интерферона и ингибиторы топоизомеразы (например, эпидофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, митоксантрон и камптотецин);

(ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) или агонисты LHRH (например, гозорелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например,

анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) антиинвазивные агенты, например, дасатиниб и босутиниб (SKI-606) и ингибиторы металлопротеиназ, ингибиторы функции рецептора урокиназного активатора плазминогена или антитела к гепараназе;

(iv) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста, например, анти erbB2 антитело трастузумаб [генцептинTM], анти-EGFR (к рецептору эпидермального фактора роста) антитело панитумаб, анти erbB1 антитело цетуксимаб, ингибиторы тирозинкиназ, например, ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназ семейства EGFR, такие как гефитиниб, эрлотиниб и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб), ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов, ингибиторы факторов роста инсулинового семейства, модуляторы белковых регуляторов апоптоза клеток (например, ингибиторы Bcl-2), ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107), ингибиторы серин-треониновых киназ (например, ингибиторы сигнализации Ras/Raf, такие как ингибиторы фэрнезилтрансферазы, например, сорафениб, типифарниб и лонафарниб), ингибиторы передачи сигнала через киназы MEK и/или АКТ, ингибиторы c-kit, ингибиторы киназы abl, ингибиторы киназы PI3, ингибиторы киназы Plt3, ингибиторы киназы CSF-1R, рецептор ИФР, ингибиторы киназ, ингибиторы киназы aurora и ингибиторы циклин-зависимых киназ, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные агенты, такие как агенты, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), [например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевацизумаб (авастинTM), талидомид, леналидомид, и например, ингибитор тирозинкиназного рецепторп VEGF, такой как вандетаниб, ваталаниб, сунитиниб, акситиниб и пазопаниб;

(vi) подходя генной терапии, включая, например, подходы к замещению аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2;

(vii) иммунотерапевтические подходы, включая, например, терапию антителами, такими как алемтузумаб, ритуксимаб, иритумомабтиуксетан (Зевалин®) и офатумумаб, интерферонами, такими как интерферон α , интерлейкинами, такими как IL-2 (альдеслейкин), ингибиторами интерлейкинов, например, ингибиторами IRAK4, противораковыми вакцинами, включая профилактические и лечебные вакцины, такие как вакцины ВПЧ, например, гардасил, церварикс, онкофаг и сипулейцел-Т (Provence), и модуляторы toll-подобного рецептора, например, агонисты TLR-7 или TLR-9; и

(viii) цитотоксические агенты, например, флударибин (флудара), кладрибин, пентостатин (Нипент™);

(ix) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, аклометазон, аклометазон дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазон дипропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазона бутират, клобетазола пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, дезоксикортон, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, дексаметазона изоникотинат, дифторкортолон, флукортолон, флуметазон, флунизолит, флуцинолон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортина бутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолон капроат, флуокортолона пивалат, флуорометолон, флупредниден, флупреднидена ацетат, флурадренолон, флутиказон, флутиказона пропионат, галцинонид, гидрокортизон, гидрокортизон ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона валерат, икометазон, икометазона энбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона параметазон, мометазона фураат моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортол пивалат, триамцинолон, триамцинолона ацетонид,

триамцинолоновый спирт и их соответствующие фармацевтически приемлемые производные. Может применяться комбинация стероидов, например, комбинация двух или более стероидов, упомянутых в этом параграфе;

(x) терапевтические средства направленного действия, например, ингибиторы PI3Kd, например, иделалисиб и перифозин.

[00180] Способы лечения или соединение для применения в лечении иммунологических заболеваний могут включать, в дополнение к соединению согласно настоящему изобретению, дополнительные активные агенты. Дополнительные активные агенты могут представлять собой один или более активных агентов, применяемых для лечения состояния, которое лечат соединением Формулы (I) и дополнительным активным агентов. Дополнительные активные агенты могут включать один или более из следующих активных агентов:

(i) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, аклометазон, аклометазона дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазон дипропионат, бетаметазон, бетаметазон дипропионат, бетаметазон натрий фосфат, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазона бутират, клобетазола пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, дезоксикортон, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, дексаметазон изоникотинат, дифторкортолон, флукортолон, флуметазон, флунизолон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортинбутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолона капроат, флуокортолон пивалат, флуорометолон, флупредниден, флупреднидена ацетат, флурадренолон, флутиказон, флутиказона пропионат, галцинонид, гидрокортизон, гидрокортизон ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона валерат, икометазон, икометазона энбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон параметазон, мометазона фураат моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортол пивалат, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт и их соответствующие фармацевтически

приемлемые производные. Можно применять комбинацию стероидов, например, комбинацию двух или более стероидов, упоминаемых в этом параграфе;

(ii) ингибиторы ФНО, например, этанерцепт, моноклональные антитела (например, инфликсимаб (Ремикейд), адалимумб (Хумира), цертолизумаба пэгол (Симзия), голимумаб (симпони)), слитые белки (например, этанерцепт (Энбрел)) и агонисты 5-HT_{2A} (например, 2,5-диметокси-4-йодоамфетамин, ТСВ-2, диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD), диметилазетидид лизергиновой кислоты);

(iii) противовоспалительные лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства;

(iv) ингибиторы дигидрофолат-редуктазы/антифолаты, например, метотрексат, триметоприм, бродимопрорим, тетраксоприм, икклаприм, пеметрексед, ралитрекс и пралтрексат; и

(v) иммунодепрессанты например, циклоспорины, такролимус, сиролимус пимекролимус, ингибиторы ангиотензина II (например, валсартан, телмисартан, лосартан, ирбесартан, азилсартан, олмесартан, эпросартан) и ингибиторы АПФ, например, сульфгидрил-содержащие агенты (например, каптоприл, зофеноприл), дикарбоксилат-содержащие агенты (например, Эналаприл, Рамиприл, Кинаприл, Периндоприл, Лисиноприл, Беназеприл, Имидаприл, Зофеноприл, Трандолаприл), фосфат-содержащие агенты (например, фозиноприл), казокинины, лактокинины и лактотрипептиды.

[00181] Такие комбинированные варианты лечения могут быть реализованы путем одновременного, последовательно или отдельного введения отдельных лечебных компонентов. В таких комбинированных продуктах применяются соединения согласно настоящему изобретению терапевтически эффективном диапазоне дозировок, описанном выше, и другой фармацевтически активный агент в одобренном для него диапазоне дозировок.

[00182] В соответствии с другим аспектом изобретения предложен фармацевтический продукт, содержащий соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, определенные выше, и дополнительный активный агент. Дополнительный активный агент может представлять собой

противоопухолевый агент, определенный выше для комбинированного лечения состояния, модулируемого ВТК.

[00183] В соответствии с другим аспектом изобретения предложен способ лечения состояния, модулируемого ВТК, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли одновременно, последовательно или отдельно с дополнительным противоопухолевым агентом, определенным выше, пациенту, нуждающемуся в этом.

[00184] В соответствии с другим аспектом изобретения предложено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для применения одновременно, последовательно или отдельно с дополнительным противоопухолевым агентом, определенным выше, в лечении состояния, модулируемого ВТК.

[00185] В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложено применение соединения Формулы (I) в комбинации с противоопухолевым агентом, описанным выше. Это соединение Формулы (I) можно применять одновременно, последовательно или отдельно с дополнительным противоопухолевым агентом. Применение можно осуществлять в виде единого комбинированного продукта, содержащего соединения Формулы (I), и противоопухолевого агента.

[00186] В соответствии с другим аспектом предложен способ получения комбинированного продукта, причем указанный способ содержит обеспечение соединения Формулы (I) одновременно, последовательно или отдельно с противоопухолевым агентом, определенным выше. Способ может включать объединение соединения Формулы (I) и противоопухолевого агента в одной лекарственной форме. В альтернативном варианте способ может включать обеспечение противоопухолевого агента в виде отдельных лекарственных форм.

[00187] В соответствии с другим аспектом предложен способ получения комбинированного продукта, причем указанный способ включает обеспечение соединения Формулы (I) одновременно, последовательно или отдельно с противоопухолевым агентом,

определенным выше. Способ может включать объединение соединения Формулы (I) и противоопухолевого агента в одной лекарственной форме. В альтернативном варианте способ может включать обеспечение противоопухолевого агента в виде отдельной лекарственной формы.

[00188] Состояние, модулируемое тирозинкиназой ВТК, описанное выше, может представлять собой рак, лейкоз или рак. Более конкретно, соединение, модулируемое тирозинкиназой ВТК, может быть выбрано из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и множественной миеломы.

[00189] Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в единственной кристаллической форму или в смеси кристаллических форм, или они могут быть аморфными. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок такими способами как осаждение, кристаллизация, сушка замораживанием, распылительная сушка или сушка выпариванием. Для этой цели может использоваться сушка с применением микроволн или радиочастот.

[00190] Для указанных выше соединений согласно настоящему изобретению вводимые дозировки будут, конечно, варьировать в зависимости от применяемого соединения, способа введения, желаемого лечения и конкретного нарушения. Например, если соединение согласно настоящему изобретению вводят перорально, то дневная дозировка соединения согласно настоящему изобретению может лежать в диапазоне от 0.01 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 миллиграмм на килограмм массы тела (мг/кг).

[00191] Соединение согласно настоящему изобретению, или его

фармацевтически приемлемая соль, могут применяться отдельно, но обычно их будут вводить в форме фармацевтической композиции, в которой соединение согласно настоящему изобретению, или фармацевтически приемлемая соль такого соединения, объединены с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем. Обычные процедуры для отбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны в, например, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

[00192] В зависимости от способа введения соединений согласно настоящему изобретению, фармацевтическая композиция, которую применяют для введения соединения согласно настоящему изобретению в предпочтительном варианте будет содержать от 0.05 до 99% по весу (процентов по весу) соединения согласно настоящему изобретению, в более предпочтительном варианте, от 0.05 до 80% по весу соединения согласно настоящему изобретению, в еще более предпочтительном варианте от 0.10 до 70% по весу соединения согласно настоящему изобретению, и в еще более предпочтительном варианте от 0.10 до 50% по весу соединения согласно настоящему изобретению, где все значения в процентах даны на основе общей массы композиции.

[00193] Фармацевтические композиции можно вводить топически (например, наносить на кожу) в форме, например, кремов, гелей, лосьонов, растворов, суспензий, или системно, например, путем перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул, или путем парентерального введения в форме стерильного раствора, суспензии или эмульсии для инъекций (включая внутривенные, подкожные, внутримышечные или инфузии), путем ректального введения в форме суппозиторий или путем ингаляции в форме аэрозоля.

[00194] Для перорального введения соединения согласно настоящему изобретению могут быть смешаны со вспомогательным веществом или носителем, например, лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитолом, крахмалом, например, картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином, производным целлюлозы, связующим веществом, например, желатином или

поливинилпирролидоном. и/или смазывающим веществом, например, стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и т.д., а затем спрессованы в таблетки. В случае, когда необходимы таблетки с покрытием, на ядра таблеток, полученные как описано выше, могут быть покрыты концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, гуммиарабик, желатин, диоксид талька и титана. В альтернативном варианте таблетка может быть покрыта подходящим полимером, растворенным в сильно летучем органическом растворителе.

[00195] Для получения мягких желатиновых капсул, соединения согласно настоящему изобретению можно смешать с, например, растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с применением любого из указанных выше вспомогательных веществ для таблеток. Также жидкие или полутвердые составы соединений согласно настоящему изобретению могут быть помещены в твердые желатиновые капсулы. Жидкие препараты для перорального применения могут иметь форму сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих соединения согласно настоящему изобретению, где остальное составляет сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно, такие жидкие препараты могут содержать красители, вкусоароматические вещества, подсластители (такие как сахарин), консерванты и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя или другие вспомогательные вещества, известные в данной области.

[00196] В случае внутривенного (парентерального) введения соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в стерильном водном или масляном растворе.

[00197] Естественно, в соответствии с хорошо известными медицинскими принципами, размер дозы соединений согласно настоящему изобретению для терапевтических целей будет зависеть от природы и тяжести состояния, возраста и пола пациента и пути введения.

[00198] Ожидается, что уровни дозировки, частота введения и продолжительность введения для соединений согласно настоящему

изобретению будут варьировать в зависимости от состава и клинических показаний, возраста и сопутствующих медицинских состояний пациента. Ожидается, что стандартная продолжительность лечения соединением согласно настоящему изобретению для большинства клинических показаний лежит в диапазоне от одного до семи дней. В случаях повторно возникающих инфекций или инфекций, связанных с тканями или имплантированными материалами, к которым плохо поступает кровь, включая кости/ суставы, дыхательные пути, эндокард и ткани зубов, может быть необходимо увеличить продолжительность лечения до периода больше семи дней.

ПРИМЕРЫ И СИНТЕЗ

[00199] В настоящем документе имеют следующие значения: «Вос» относится к *трет*-бутоксикарбонилу, «ДХМ» относится к дихлорметану, «DIPEA» относится к *N,N*-диизопропилэтиламину, «EtOAc» относится к этилацетату, «ЖХМС» относится к жидкостной хроматографии/масс-спектрографии; «MIM» относится к моноизотопной массе, «мин» относится к минутам, «ДМФА» относится к *N,N*-диметилформамиду, «пет.эфир» относится к петролейному эфиру, «ТСХ» относится к тонкослойной хроматографии, «Rf» относится к коэффициенту удерживания, «КТ» относится к комнатной температуре, «SCX» (СКО) относится к сильному катионному, «ТЭА» относится к триэтиламину, «ТФУК» относится к трифторуксусной кислоте, «ТГФ» относится к тетрагидрофурану, «ТВМЕ» относится к *трет*-бутилметиловому эфиру.

[00200] Растворители, реагенты и исходные материалы приобретали у коммерческих поставщиков и применяли без дополнительной обработки, если не указано иное. Все реакции, если не указано иное, проводили при КТ.

[00201] Идентичность и чистоту соединений подтверждали методом ЖХМС-УФ с применением детектора Waters Acquity SQ 2 (ACQ-SQD2#LCA081). Длина волны детектора на диодной матрице составляла 254 нм, а МС осуществляли в режиме положительного и отрицательного электрораспыления (m/z : 150–800). Аликвоту объемом 2 мкл вводили последовательно в защитную колонку (фильтры 0.2 мкм × 2 ии) и колонку для СВЭЖХ (C18, 50 × 2.1 мм, <

2 мкм) с поддержанием температуры 40 °С. Образцы элюировали при скорости потока 0.6 мл/мин подвижной фазой, состоящей из А (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде) и В (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле) в соответствии с градиентами, схема которых приведена в Таблице 1 ниже. Значения времени удерживания (ВУ, RT) приведены в минутах.

кислотные условия, длинный цикл		
время (мин)	%А	%В
0	95	5
1.1	95	5
6.1	5	95
7	5	95
7.5	95	5
8	95	5
кислотные условия, короткий цикл		
время (мин)	%А	%В
0	95	5
0.3	95	5
2	5	95
2.6	95	5
3	95	5

Таблица 1

[00202] Идентичность соединений также подтверждали методом ЖХМС-УФ с применением системы Waters Alliance 2695 ZQ (K98SM4 512M-LAA434). Длина волны детектора на диодной матрице составляла 254 нм, а МС осуществляли в режиме положительного и отрицательного электрораспыления (m/z : 150–650). Аликвоту объемом 10 мкл вводили в колонку ВЭЖХ (C18, 75 × 4.6 мм, 2.5 мкм) при к.т., которую поддерживали на уровне 19 °С. Пробы элюировали при скорости потока 0.9 мл/мин подвижной фазой, состоящей из А (0.1% (об./об.) -муравьиной кислоты в 95:5 (об./об.) смеси вода: ацетонитрил) и В (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в 95:5

(об./об.) смеси ацетонитрил: вода) в соответствии с градиентами, описанными в Таблице 2 ниже. Значения времени удерживания (ВУ, RT) приведены в минутах.

Способ 1		
Время (мин)	%А	%В
0	100	0
5.5	0	100
6.0	5	100
6.5	100	0
7	100	0

Таблица 2

[00203] Идентичность соединений также подтверждали методом аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (SFC, СФХ) с применением системы Agilent 1260 (SFC-A). Аликвоту объемом 10 мкл впрыскивали на колонку для ВЭЖХ (C18, 75 × 4.6 мм, 2.5 мкм) при к.т., которую поддерживали на уровне 19 °С. Образцы элюировали при скорости потока 3 мл/мин подвижной фазой, состоящей из А - CO₂ и В - метанол (0.05%ДЭА, об./об.) с применением для элюирования градиента Фазы В от 5% до 40% в течение 3.6 мин.

[00204] Для исследования получаемых соединений также применяли ЯМР. ЯМР-спектры получали на приборе Bruker AVIII 400 Nanobay с применением 5мм зонда BBFO. Необязательно, измеряли значения R_f на пластинах для тонкослойной хроматографии (ТСХ).

[00205] Соединения очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле или препаративной ЖХМС. Очистку методом ЖХМС осуществляли с применением масс-детектора Waters 3100 в положительном и отрицательном режиме электрораспыления (m/z : 150-800) с УФ.вид детектором Waters 2489. Образцы элюировали при скорости потока 20 мл/мин на препаративной колонке XBridge™ C18 5 мкм OBD колонке 19 × 100 мм подвижной фазой, состоящей из А (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде) и В (0.1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле) в соответствии с градиентом, описанным в Таблице 3 ниже.

Время (мин)	%А	%В
0	90	10
1.5	90	10
11.7	5	95
13.7	5	95
14	90	90
15	90	90

Таблица 3

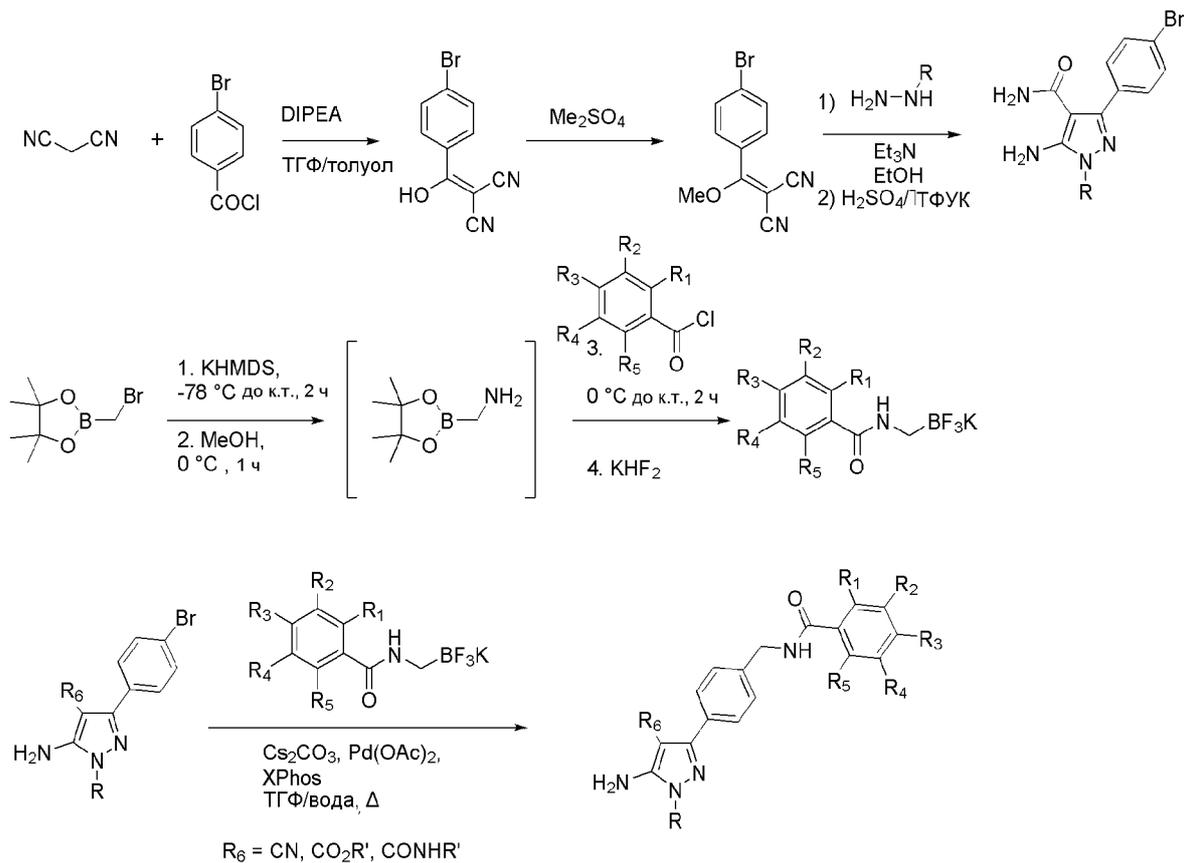
[00206] Очистку соединений также осуществляли препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (СФК). Очистку методом СФК осуществляли с применением системы Waters 80Q SFC (SFC-B). Пробы элюировали при скорости потока 50 г/мин на колонке ChiralPak OJ-H, 250×30мм, внутр. диаметр., размер частиц 5 мкм, с системой подвижной фазы, состоящей из А - CO₂ и В - метанола (0.1%NH₃H₂O) при изократическом элюировании (25% фазы В).

[00207] Химические названия в настоящем документе были сгенерированы с применением ПО mol2nam - Structure to Name Conversion (преобразование структуры в название) от OpenEye Scientific Software. Исходные материалы приобретали в коммерческих источниках или синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в литературе.

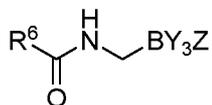
[00208] Общие схемы

[00209] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с любой из общих схем, показанных ниже: либо в соответствии с Общей Схемой 1, либо в соответствии с Общей Схемой 2.

[00210] Общая Схема 1



[00211] В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы (A):



(A)

где R^6 соответствует определению, приведенному в другом месте настоящего текста, причем необязательно R^6 представляет собой замещенный фенил или замещенное или незамещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, причем, в случае когда R^6 замещен, содержит от 1 до 5 заместителей, независимо в каждом случае выбранных из: галогена, $-\text{OR}^{\text{I}}$, $-\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{J}}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, замещенных $-\text{OR}^{\text{I}}$;

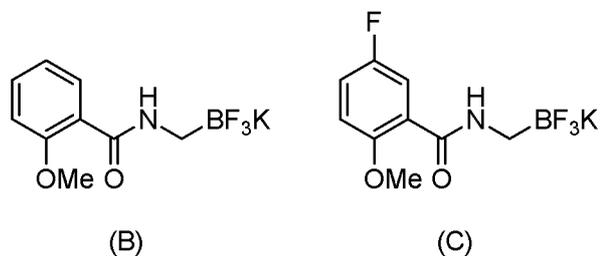
Y представляет собой галогеновую группу, например, фтор; и

Z представляет собой ион металла, например, металла 1 группы, такого как калий или натрий.

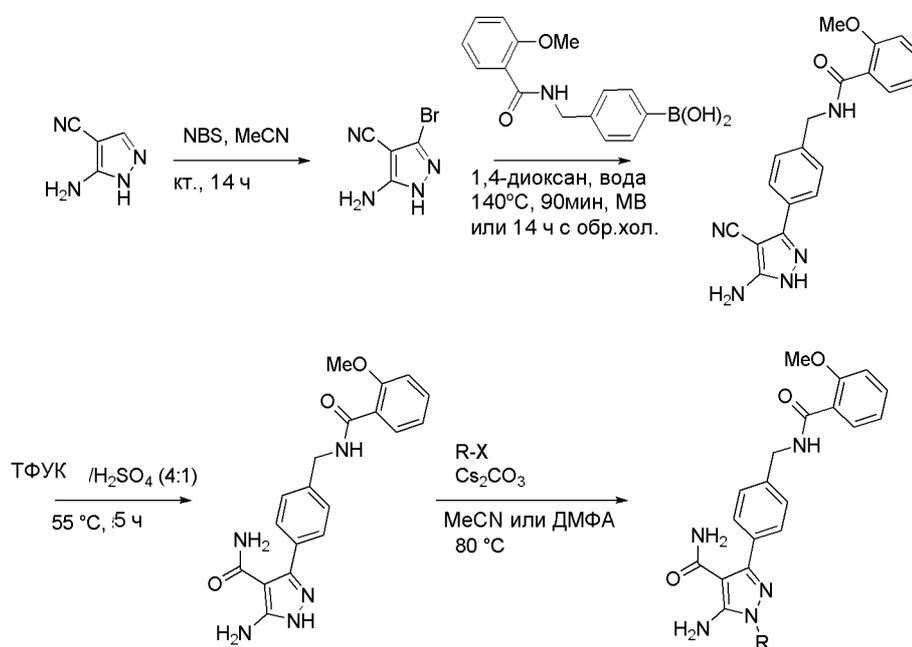
[00212] В описанном выше аспекте настоящего изобретения R^6 в предпочтительном варианте замещен метокси-группой и 0-4 дополнительными заместителями, независимо выбранными в каждом

случае из: галогена, $-OR^I$, $-NR^I R^J$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, замещенных группой $-OR^I$.

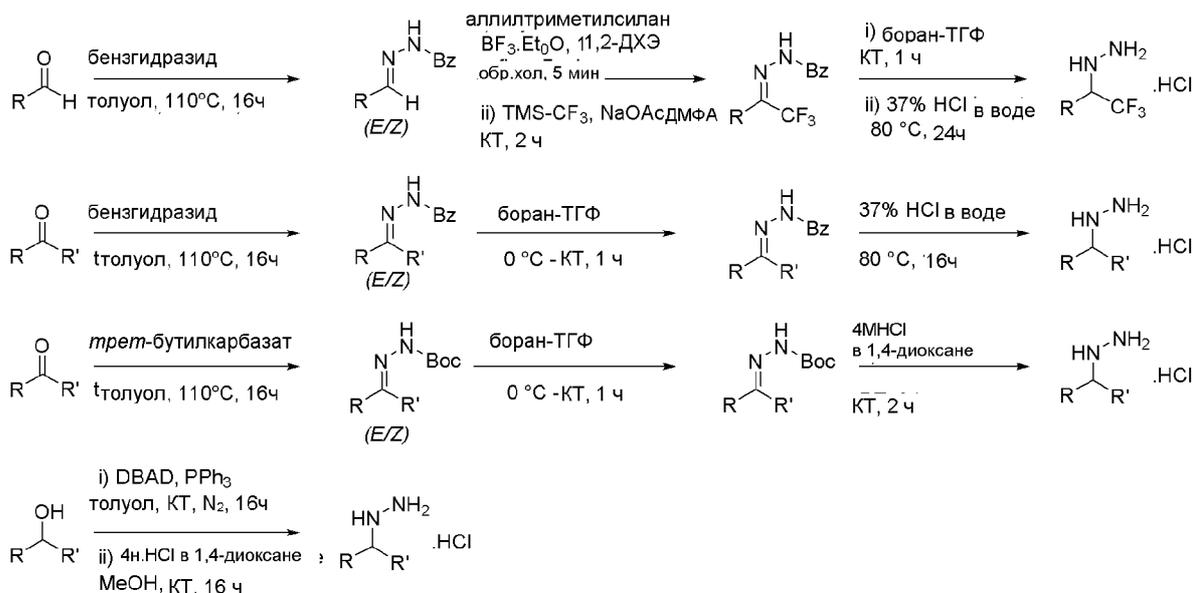
[00213] В одном из предпочтительных вариантов реализации соединения, соответствующее формуле (A), представляет собой соединение, соответствующее формуле (B) или (C):



[00214] Общая схема 2



[00215] Общая схема 3



[00216] Общие процедуры

[00217] Общая процедура А

К суспензии гидрохлорида 4-(аминометил)фенил] бороновой кислоты (1.1 экв.) и соответствующей бензойной кислоты (1.0 экв.) в безводном ТГФ (0.49 М), в атмосфере азота, добавляли последовательно *N,N*-диизопропилэтиламин (5.0 экв.) и раствор пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc) (1.5 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при $70^\circ C$ в течение 14 ч при перемешивании. Смесь разбавляли водой и ДХМ, затем разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном ($\times 2$). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали желаемую бороновую кислоту. Дальнейшие попытки очистки не предпринимали и применяли продукт непосредственно на следующем этапе.

[00218] Общая процедура В

К суспензии гидрохлорида 4-(аминометил)фенил] бороновой кислоты (1.0 экв.) и DIPEA (3.0 экв.) в безводном ТГФ (0.2 М) в атмосфере азота добавляли раствор соответствующего производного бензоилхлорида (1.1 экв.) в безводном ТГФ (0.2 М). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т., гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, а затем экстрагировали в этилацетате ($\times 3$). Объединенные органические вещества промывали

солевым раствором, сушили с применением Na_2SO_4 и фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевое производное бороновой кислоты. Дополнительных попыток очистки не предпринимали и применяли продукт сразу на следующем этапе.

[00219] Общая процедура C

Смесь галида (1.0 экв.), бороновой кислоты или пинаколового эфира (1.5 экв.) и карбоната калия (2.0 экв.) в 1,4-диоксане и воде (3:1, 0.1 М) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 25 мин. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид - дихлорметан (0.05 экв.) и снова дегазировали смесь путем барботирования через нее азота в течение 30 мин. Затем смесь нагревали при 120°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали при помощи целита®. Остаток на фильтре споласкивали дихлорметаном. К фильтрату добавляли воду и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз, а затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали темное твердое вещество. Дальнейшая очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле давало целевое соединение.

[00220] Общая процедура D

Смесь галогенида (1.0 экв.), бороновой кислоты или пинаколового эфира (1.5 экв.) и карбоната калия (2.0 экв.) в 1,4-диоксане и воде (3:1, 0.1 М) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 15 мин. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид - дихлорметан (0.05 экв.) и снова дегазировали смесь путем барботирования через нее азота в течение 15 мин. Затем смесь нагревали под действием микроволнового излучения при $120\text{--}140^\circ\text{C}$ в течение 60–90 мин. Реакционную смесь либо очищали при помощи ТФЭ-СКО картриджа и использовали без дополнительной обработки с применением описанной ниже процедуры, если не указано, что ее применяли неочищенной. Смесь фильтровали через слой целита®. Остаток на фильтре споласкивали дихлорметаном. К фильтрату

добавляли воду и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×2). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз, а затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали темное твердое вещество. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией давало целевое соединение.

[00221] Общая процедура E

К раствору кетона (1.0 экв.) в MeOH (0.2 M) добавляли соответствующий гидразин (1.05 экв.) и перемешивали реакцию смесь в течение 15 ч при к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением Вос-гидразинового производного.

[00222] Общая процедура F

Раствор в метаноле Вос-гидразинового производного (1.00 экв.) обрабатывали 10% палладием на угле (0.02 экв.), уксусной кислотой (0.01 экв.) продували водородом (H₂). Раствор перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение ночи, а затем фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего Вос-защищенного гидразина.

[00223] Общая процедура G

К раствору Вос-защищенного гидразин (1.0 экв.) в MeOH (0.5 M) добавляли 4 N HCl в 1,4-диоксане (8.0 экв.) и перемешивали реакцию смесь при к.т. в течение 5 ч. добавляли диэтиловый эфир, после чего образовывался осадок, который собирали фильтрацией с получением целевого промежуточного гидразина. В альтернативном варианте смесь концентрировали при пониженном давлении и применяли без дополнительной обработки.

[00224] Общая процедура H

К раствору 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрила (1.0 экв.) и триэтиламина (TEA) (3.0 экв.) в EtOH (0.6 M) добавляли соответствующее производное гидразина (1.2 экв.), а затем перемешивали реакцию смесь в течение 2-14 ч при 100 °C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетата, отделяли органический слой, промывали соевым

раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле давала целевое соединение.

[00225] Общая процедура I

К перемешиваемому раствору спирта (1.0 экв.) в ДХМ (0.9 М), охлаждаемому при 0 °С в атмосфере азота, добавляли триэтиламин (1.1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин, после чего по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (×2). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали желаемый продукт - мезилат.

[00226] Общая процедура J

Хлороводородную кислоту (1 М, 3.0 экв.) добавляли к суспензии производного 1,3-диоксолана (1.0 экв.) в ТГФ (1 М), охлаждали при 0 °С. Реакционной смеси давали вернуться к КТ и перемешивали в течение 14 ч. Затем смесь аккуратно подщелачивал насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали водный слой дихлорметаном (× 3). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный карбонил.

[00227] Общая процедура K

Смесь производного галида (1.0 экв.), соли Моландера (1.0 экв.), карбоната цезия (3.0 экв.) и XPhos (0.1 экв.) в ТГФ и воде (10:1, 0.06 М) дегазировали путем барботирования через нее азота в течение 15 мин. Затем добавляли ацетат палладия (0.05 экв.) и снова дегазировали смесь путем барботирования через нее азота в течение 5 мин. Затем смесь нагревали до 85 °С в течение 16 ч, фильтровали при помощи целита®. Остаток на фильтре споласкивали дихлорметаном. К фильтрату добавляли воду и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×2). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз, а затем концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле давало целевое

соединение.

[00228] Общая процедура L

К раствору нитрильного производного (1.0 экв.) в смеси EtOH/вода (2:1, 0.8 M) добавляют гидро(диметилфосфиновую кислоту kP) [водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину (II) (0.07 г, 0.163 ммоль). Смесь нагревают при 80° C. в течение ночи, затем концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток разделяют между ДХМ и водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз, а затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевой неочищенный амин.

[00229] Общая процедура M

Раствор серной кислоты (10 экв.) и трифторуксусной кислоты (40 экв.) добавляли к производному нитрила (1 экв.) и нагревали реакционную смесь до 55°С в течение 5 ч. После охлаждения смесь вливали в смесь вода-лед, аккуратно нейтрализовали бикарбонатом натрия, а затем экстрагировали этилацетатом (× 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле давала целевой амид.

[00230] Общая процедура N

Карбонат цезия (1.5 экв.) добавляли к смеси 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (1 экв.) и производного галида (1.2 экв.) в ДМФА (0.1 M). Реакционную смесь нагревали до 80°С в течение 1.5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка либо колоночной флэш-хроматографией на силикагеле или масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ давала целевой продукт.

[00231] Общая процедура O

К раствору гидразона (1 экв.) в ТГФ (0.5 M) в атмосфере азота добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (BH₃-ТГФ, 1.0 M в ТГФ, 2 экв.) при 0 °С. Реакционной смеси давали вернуться к КТ, перемешивали в течение 14 ч, а затем гасили метанолом (1 мл) и водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3).

Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли хлороводород в диоксане (4 М, 10 экв.) и перемешивали смесь в течение 14 ч при к.т. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и разбавляли остаток этанолом (0.2 М). Добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.5-1.0 экв.) и ТЭА (5 экв.), а затем перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 14 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле давала целевой продукт.

[00232] Общая процедура Р

1 М комплекс боран - ТГФ (5.0 экв.) добавляли по каплям в атмосфере азота к перемешиваемому раствору нитрильного производного (1.0 экв.) в безводном ТГФ (0.10 М). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, после чего охлаждали до к.т. Аккуратно по каплям добавляли метанол до прекращения выделения газа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, растворяли остаток в метаноле и обрабатывали концентрированным водным раствором HCl. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин, а затем охлаждали до к.т. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток осторожно обрабатывали избытком водного раствора бикарбоната натрия. Полученную суспензию экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, в результате чего получали соответствующий амин.

[00233] Общая процедура Q

Раствор кислоты (1.1 экв.) и гидрата 1-гидроксибензотриазола (1.1 экв.) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (1.1 экв.) в ДМФА (0.5 М) перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем обрабатывали

соответствующим амином (1.0 экв.), а затем триэтиламино (5.0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, вливали в солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 0.2 М водным раствором HCl и соевым раствором. Затем органический сушили, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный целевой амид.

[00234] Общая процедура R

К дегазированному азотом раствору ацетата калия (3.0 экв.), бис(пинаколато)дибора (1.5 экв.) и производного галогенида (1.0 экв.) в 1,4-диоксане (0.12 М) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид - дихлорметан (0.05 экв.). Затем реакционную смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин, после чего оставляли реакционную смесь перемешиваться при 90 °С до завершения реакции. После охлаждения смесь фильтровали через целит®. К фильтрату добавляли воду и разделяли смесь. Водный слой экстрагировали этилацетатом (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Полученный остаток либо использовали без очистки, либо далее очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, в результате чего получали целевой пинаколовый эфир.

[00235] Общая процедура S

К раствору бензгидразида (1 экв.) в толуоле (0.5 М) добавляли кетон (1.5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 10-18 ч, затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь вливали в воду, а затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой, а затем сушили, в результате чего получали неочищенный целевой гидразон.

[00236] Общая процедура T

К раствору гидразона (1 экв.) в ТГФ (0.2-0.4 М), охлаждали при 0 °С, добавляли комплекс боран - ТГФ (1 М, 2 экв.). Реакционной смеси давали вернуться к КТ и перемешивали в течение 3-14 ч. Затем смесь охлаждали до 0 °С, гасили метанолом (MeOH) и

давали вернуться к к.т. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и либо растирали остаток с подходящим растворителем (петролейный эфир, Et₂O или EtOAc) с получением целевого гидразина, либо очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле.

[00237] Общая процедура U

К раствору бензогидразида (1 экв.) в MeOH (0.7 M) добавляли хлорид водорода 37% в воде (16 экв.). Смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. добавляли EtOAc, осадок фильтровали и промывали дважды этилацетатом с получением неочищенной соли гидразина.

[00238] Общая процедура W

К раствору малонитрила (1 экв.) в толуоле (0.5 M) и ТГФ (0.5 M) добавляли соответствующий бензоилхлорид (1 экв.). Реакционную смесь охлаждали до -10 °C, а затем добавляли по каплям *N,N*-диизопропилэтиламин (2 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже -10 °C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч, промывали этилацетатом. Слои разделяли. Органический слой промывали 1 M HCl, затем соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевое соединение.

[00239] Общая процедура X

К раствору динитрила (1 экв.) в 1,4-диоксане (0.5 M) добавляли карбонат натрия (2 экв.) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли по каплям диметил сульфат (1.25 экв.). После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному остатку добавляли и экстрагировали смесь этилацетатом. Объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, в результате чего получали целевое соединение.

[00240] Общая процедура Y

Аллилтриметилсилан (1.5 экв.) и диэтиловый эфир трифторида бора (1.5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору алкена (1.0 экв.) в ДХЭ (0.5 М). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 5 мин. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли смесь диметилформамодом (0.5 М). Затем последовательно добавляли триметил(трифторметил)силан (2.0 экв.) и ацетат натрия (4.0 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч, гасили насыщенным раствором Na_2CO_3 и разбавляли водой. Затем водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром ($\times 2$), сушили через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевое производное.

[00241] [4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]бороновая кислота

В соответствии с общей процедурой А, 2-метоксибензойная кислота (13.32 мл, 89.45 ммоль) и [4-(аминометил)фенил]бороновой кислоты гидрохлорид (15.24 г, 81.32 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (20.70 г, 72.61 ммоль, 89% выход) в виде беловатого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.31 мин, m/z 286.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00242] *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1*H*-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой С, смесь 5-амино-3-бром-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (6.04 г, 32.32 ммоль) и [4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]бороновой кислоты (12.90 г, 45.25 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1*H*-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (6.45 г, 18.57 ммоль, 57% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

[00243] УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 348.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00244] 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-

трифторацетил) пиразол-4-карбоксамид

К дегазированному раствору *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1*H*-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамида (6.25 г, 17.99 ммоль) добавляли раствор серной кислоты (9.59 мл, 179.92 ммоль) и трифторуксусной кислоты (55.3 мл, 719.68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь вливали в смеси воды и льда, аккуратно нейтрализовали бикарбонатом натрия, а затем экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ давала 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (5.00 г, 13.68 ммоль, 76% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества и 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторацетил)пиразол-4-карбоксамид (0.37 г, 0.80 ммоль, 4% выход) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.26 мин, *m/z* 366.2 [M+N]⁺

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, *m/z* 462.1 [M+N]⁺

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.31 мин, *m/z* 462.2 [M+N]⁺

[00245] Трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия

Бис (триметилсилил) амид калия в толуоле (0.5 М, 23.8 мл, 11.9 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(бромметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2.5 г, 11.3 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 25 минут при -78 °С, смесь давали нагреться до КТ и добавляли безводный метанол (1.3 мл, 32.1 ммоль). Через 1 ч медленно добавляли 2-метоксибензоилхлорид (3.4 мл, 22.6 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и концентрировали фильтрат под вакуумом.

Полученный остаток разбавляли в метаноле (25 мл), после чего добавляли водный насыщенный раствор гидрофторида калия (3.5 г, 45.3 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали горячим ацетоном (× 4). Фазы в ацетоне фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении до практически полного удаления ацетона. В результате последующего добавления Et₂O продукт осаждался и его собирали. Трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (1.50 г, 5.53 ммоль, 49% выход) получали в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.03 мин, m/z 232.1 [M-K]⁺

[00246] 2-[(4-бромфенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

К раствору 4-бромбензоила хлорида (7.00 г, 31.9 ммоль) и малононитрила (2.32 г, 35.1 ммоль) в толуоле (40 мл) и ТГФ (8.6 мл), охлажденного до -10 °С в атмосфере азота, добавляли по каплям раствор *N,N*-диизопропилэтиламина (11.11 мл, 63.8 ммоль) в толуоле (30 мл), поддерживая внутреннюю температуру на уровне -10 °С. После завершения удаления Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем при к.т. в течение 18 ч. Добавляли серную кислоту (1M) добавляли и разделяли реакцию смесь с применением этилацетата. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляной кислотой (HCl) (1 M), соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-[(4-бромфенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (7.72 г, 31.0 ммоль, 97% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 7.58 (dt, *J*=8.7, 2.1 Гц, 2H), 7.52 (dt, *J*=8.8, 2.1 Гц, 2H).

[00247] 2-[(4-бромфенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

В 2л реактор, оборудованный термометром, и в атмосфере азота добавляли 4-бромбензоилхлорид (200 г, 911 ммоль), толуол (1000 мл) и ТГФ (200 мл) и малононитрил (63 мл, 1003 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -10 °С, а затем к реакционной

смеси по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (318 мл, 1823 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -10°C (охлаждающей жидкостью с температурой -20°C) в течение 45 мин. После завершения добавления температуру рубашки устанавливали на 0°C на 2 ч, затем 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в 7л делительную воронку и промывали реактор последовательно 1М водным раствором HCl (1.5 л) и EtOAc (1.5 л), каждый из которых переносили в делительную воронку. Слои разделяли, органический слой промывали 1 М водным раствором HCl (250 мл), затем соевым раствором (250 мл). Органический слой сушили на сульфате магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до получения суспензии. Ее затем разжижали петролейным эфиром (500 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали холодным петролейным эфиром (100 мл), в результате чего получали продукт после сушки на воздухе неочищенного 2-[(4-бромфенил)-гидрокси-метиле]пропандинитрила (232 г). Этот материал разбавляли минимальным количеством холодного EtOAc и фильтровали, промывали минимальным количеством этилацетата (EtOAc) и диэтиловым эфиром, в результате чего получали 2-[(4-бромфенил)-гидрокси-метиле]пропандинитрил (210 г, 843 ммоль, 93% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00248] 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил

Раствор 2-[(4-бромфенил)-гидрокси-метиле]пропандинитрила (7.00 г, 28.11 ммоль) в ТГФ (17 мл) добавляли по каплям к суспензии гидроксида натрия (1.24 г, 30.92 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлаждали до 0°C . После перемешивания в течение 30 мин при 0°C добавляли диметил сульфат (7.98 мл, 84.32 ммоль) добавляли и нагревали реакционную смесь до 80°C и перемешивали в течение 14 ч. Смесь охлаждали до КТ, гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% ДХМ в гептане давала 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (3.58 г, 13.61 ммоль, 48% выход) в виде белого кристаллического твердого

вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.76 мин, m/z 263.4 [M]⁺

[00249] 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил

К раствору 2-[(4-бромфенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрила (210 г, 843 ммоль) в 1,4-диоксане (1500 мл) добавляли карбонат натрия (179 г, 1686 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли по каплям на протяжении 10 мин диметил сульфат (100 мл, 1054 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали и разделяли между водой (1.5 л) и ДХМ (1.5 л). Затем водный слой экстрагировали дихлорметаном (1 л), затем объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали оранжевое твердое вещество. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 50-100% ДХМ в петролейном эфире, затем 25% EtOAc в ДХМ, давало бледно-оранжевое твердое вещество, которое затем растворяли в петролейном эфире (500 мл) и фильтровали, в результате чего получали 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (153 г, 582 ммоль, 69% выход) в виде беловатого твердого вещества.

[00250] 5-фтор-2-метокси-бензоилхлорид

Оксалилхлорид (124 мл, 1469 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (125 г, 735 ммоль) и ДМФА (2.7 г, 37 ммоль) в ДХМ (1750 мл) при к.т. Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 16 ч, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный 5-фтор-2-метокси-бензоилхлорид (138 г, 732 ммоль, расчетный количественный выход) в виде желтого масла, которое быстро кристаллизовалось.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.46 мин, m/z: 1.46 мин [M+H]⁺ (аддукт метилового эфира)

[00251]

Трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия

Бис(триметилсилил)амид калия 0.7 М в толуоле (174 мл, 770 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(бромметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (170 г, 770 ммоль) в сухом ТГФ (1200 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. После перемешивания в течение 25 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем в течение 30 мин при к.т. Добавляли безводный метанол (99 г, 3078 ммоль) при к.т., после чего образовывался осадок. Смесь перемешивали в течение еще 4 ч при к.т., затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, поддерживая температуру водяной ванны $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь выпаривали совместно с ТГФ (2 × 250 мл). Остаток разбавляли в безводном ТГФ (750 мл) и затем медленно добавляли 5-фтор-2-метокси-бензоилхлорид (138 г, 731 ммоль) в ТГФ (250 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяным MeOH (1000 мл), затем смесь охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего добавляли насыщенный раствор гидрофторида калия (264 г, 3386 ммоль в воде (600 мл)). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды азеотропировали с толуолом (3×500 мл) для удаления воды. Затем остаток промывали холодным ТВМЕ и фильтровали. Белое твердое вещество промывали холодным ацетоном (750 мл), затем горячим 25% MeOH в ацетоне (3 × 2000 мл). Фильтраты концентрировали при пониженном давлении. После удаления растворителя добавляли ТВМЕ (500 мл) и полученное белое твердое вещество отфильтровывали, промывали холодным ТВМЕ, в результате чего получали трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (198 г, 411 ммоль, 53% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 7.80-7.71 (m, 1H), 7.64 (dd, $J=9.8, 3.4$ Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=9.2, 4.4$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H).

[00252] 4-бром-2,6-дифтор-бензоилхлорид

К суспензии 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (2 г, 8.44

ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли оксалилхлорид (0.80 мл, 9.28 ммоль) и ДМФА (0.1 мл, 1.30 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, охлаждали до 0 °С. Добавляли еще оксалилхлорид (0.79 мл, 9.28 ммоль) при к.т. в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 4-бром-2,6-дифтор-бензоилхлорид (1.58 г, 6.19 ммоль, 73% выход).

УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 250.9 [M]⁺ (аддукт метилового эфира)

[00253] 2-[(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой W малонитрил (450 мг, 6.80 ммоль) и 4-бром-2,6-дифтор-бензоилхлорид (1.58 г, 6.19 ммоль) давали 2-[(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (2 г, 7.05 ммоль, расчетный количественный выход) в виде плотного желтого масла.

УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.13 мин, m/z 286.7 [M+2]⁺

[00254] 2-[(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой X 2-[(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (2.01 г, 7.05 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% ДХМ в гептане, 2-[(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (1.48 г, 4.95 ммоль, 70% выход) в форме белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 300.9 [M+2]⁺

[00255] 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой W 4-хлор-3,5-дифторбензоилхлорид (2.00 г, 9.48 ммоль) давал 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (2.48 г, 10.31 ммоль, расчетный количественный выход) в виде густого

коричневого масла.

УЭЖХ-МС: (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.34 мин, m/z 238.8 [M-H]⁻

[00256] 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой X, 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (2.48 г, 10.31 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% ДХМ в гептане, 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (1.68 г, 6.60 ммоль, 64% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, m/z 254.9 [M+H]⁺

[00257] 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой W, 4-хлор-2,5-дифторбензоилхлорид (2.00 г, 9.48 ммоль) давал 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (2.66 г, 11.06 ммоль, расчетный количественный выход) в виде бежевого твердого вещества.

УЭЖХ-МС: (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.11 мин, m/z 238.8 [M-H]⁻

[00258] 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой X, 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (2.66 г, 11.06 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% ДХМ в гептане, 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (1.64 г, 6.44 ммоль, 58% выход) в виде бледно-желтого масла.

УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 254.9 [M+H]⁺

[00259] 4-хлор-2,3-дифтор-бензоилхлорид

К суспензии 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (2.00 г, 8.44 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли оксалилхлорид (0.80 мл, 9.28

ммоль) и ДМФА (0.1 мл, 1.30 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, снова охлаждали до 0 °С. Добавляли дополнительное количество оксалилхлорида (0.80 мл, 9.28 ммоль) при к.т. в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 4-хлор-2,3-дифтор-бензоилхлорид (2.19 г, 10.38 ммоль, расчетный количественный выход).

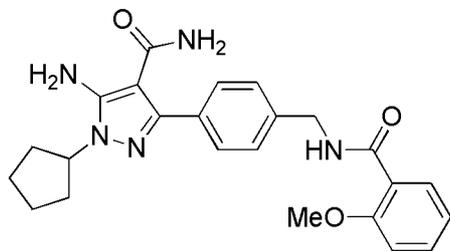
УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 206.8 [M]⁺ (аддукт метилового эфира).

[00260] 2-[(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой W, малонитрил (750 мг, 11.42 ммоль) и 4-хлор-2,3-дифтор-бензоилхлорид (2.19 г, 10.38 ммоль) давали неочищенный 2-[(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (2.61 г, 10.85 ммоль, расчетный количественный выход) в виде коричневого твердого вещества. В соответствии с общей процедурой X получали 2-[(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (1.6 г, 6.40 ммоль, 59% выход) в виде беловатого твердого вещества после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% ДХМ в гептане,

УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, m/z 254.9 [M+H]⁺

[00261] **Пример 1:** 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, в результате осуществления реакции 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрила (0.76 ммоль) и циклопентилгидразина гидрохлорида (0.91 ммоль) получали указанное в заголовке

соединение (0.83 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.17 мин, m/z 333.2 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, в результате осуществления реакции 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила (0.45 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануида калия (0.45 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (0.36 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.87 мин, m/z 416.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, в результате осуществления реакции *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамида (0.36 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (0.23 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 434.2 $[M+H]^+$
УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.59 мин, m/z 434.2 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (квинт., $J=7.3$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H).

Соединение Примера 1 также может быть получено способом, описанным ниже.

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил
Раствор 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрила (72.2 ммоль), циклопентилгидразина дигидрохлорида (72.2 ммоль) и триметиламина (288.9 ммоль) в EtOH (400 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1.5 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. После выделения и

очистки получали указанное в заголовке соединение (51.9 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества.

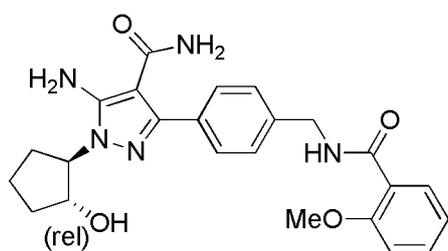
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

Трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]борануида калия (36.2 ммоль), ацетата палладий (II) (1.27 ммоль), карбоната цезия (108.7 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила (36.2 ммоль) суспендировали в ТГФ (250 мл) и воде (75 мл). Оранжевую реакционную смесь дегазировали под вакуумом и продували азотом три раза. Добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (2.54 ммоль) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 4 ч. Фильтрация через целит[®], выделение и концентрация давали указанное в заголовке соединение (32.01 ммоль) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

После нагревания до 55°C в течение 3 ч, раствор *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамида (32.0 ммоль), серной кислоты (320.1 ммоль) и трифторуксусной кислоты (800.3 ммоль) охлаждали, а затем осторожно добавляли в охлажденный льдом раствор бикарбоната натрия (1921 ммоль) в воде (750 мл) при интенсивном перемешивании. Добавляли смесь гептан/EtOAc (100 мл, 1:1) и фильтровали смесь. Твердое вещество суспендировали в смеси 10% MeOH/ДХМ (750 мл) и воды (100 мл). После выделения и кристаллизации из EtOAc и MeOH (200 мл) получали указанный в заголовке продукт (13.15 ммоль) в виде беловатого твердого вещества.

[00262] Пример 2: 5-амино-1-[(1*R**,2*R**)-2-гидроксициклопентил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(1R*,2R*)-2-
гидроксициклопентил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, в результате осуществления реакции 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрила (0.38 ммоль) и (1R*,2R*)-2-гидразиноциклопентанола (0.38 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (0.38 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, m/z 349.1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1R*,2R*)-2-
гидроксициклопентил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой С, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(1R*,2R*)-2-гидроксициклопентил]пиразол-4-карбонитрил (0.12 ммоль) и трифтор-[[2-(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.13 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.11 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 432.2 [M+H]⁺

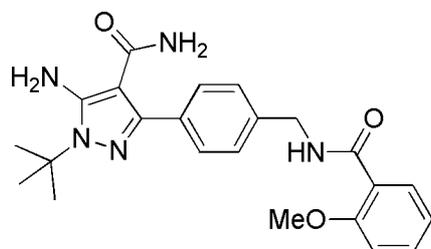
5-амино-1-[(1R*,2R*)-2-гидроксициклопентил]-3-[4-[[2-
метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1R*,2R*)-2-гидроксициклопентил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.10 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль, 49% выход) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 450.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.16 мин, m/z 450.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 1H),

7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.03 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H).

[00263] Пример 3: 5-амино-1-трет-бутил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-трет-бутил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.57 ммоль) и трет-бутилгидразин гидрохлорид (0.86 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.52 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.21 мин, m/z 321.0 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-1-трет-бутил-4-циано-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-трет-бутил-пиразол-4-карбонитрил (0.22 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.24 ммоль) давали, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль, 98% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.90 мин, m/z 404.2 $[M+H]^+$

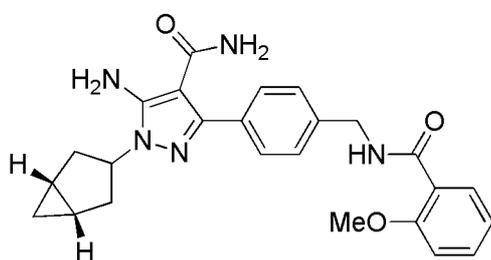
5-амино-1-трет-бутил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, N-[[4-(5-амино-1-трет-бутил-4-циано-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.74 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде

бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 422.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.57 мин, m/z 422.3 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03 (td, $J=7.5$, 1.1 Гц, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[00264] **Пример 4: 5-амино-1-(3-бицикло[3.1.0]гексанил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид**



Бицикло[3.1.0]гексан-3-он

К раствору пиридина (1.68 ммоль) и пиридиния хлорформат (7.64 ммоль) в ДХМ (6 мл), охлажденного до 0 °С, добавляли по каплям *цис*-бицикло[3.1.0]гексан-3-ол (5.09 ммоль). Затем давали реакционной смеси нагреться до КТ и оставляли перемешиваться на ночь. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали черным остаток дополнительным количеством диэтилового эфира (× 3). Объединенные органические вещества затем пропускали через слой флорисила и удаляли растворитель при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде неочищенного желтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.64-2.54 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 1H), -0.03- -0.08 (m, 1H).

трет-бутил *N*-(3-бицикло[3.1.0]гексанилиденамино)карбамат

Смесь бицикло[3.1.0]гексан-3-она (5.58 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (5.58 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенные

органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2.84 ммоль) в виде прозрачного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 2.85-2.77 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 12H), 0.74-0.66 (m, 1H), -0.13- -0.18 (m, 1H).

3-Бицикло[3.1.0]гексанилгидразин; 2,2,2-трифторуксусная кислота

Цианоборогидрид натрия (4.71 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-(3-бицикло[3.1.0]гексанилиденамино)карбамата (4.76 ммоль) в уксусной кислоте (7 мл) и воде (7 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч, нейтрализовали путем добавления 1 М NaOH (вод.), а затем экстрагировали дихлорметаном ($\times 2$). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, в результате чего получали неочищенный *трет*-бутил *N*-(3-бицикло[3.1.0]гексаниламино)карбамат (4.71 ммоль) в виде прозрачного масла. Неочищенный продукт разбавляли в ДХМ (4.5 мл). Трифторуксусную кислоту (58.77 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-(3-бицикло[3.1.0]гексаниламино)карбамата (4.71 ммоль) в ДХМ (4.5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (4.42 ммоль) в виде прозрачного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 3.88-3.78 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.74 (dd, $J=14.9$, 4.9 Гц, 2H), 1.40-1.24 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 1H), 0.17-0.11 (m, 1H).

5-амино-1-(3-бицикло[3.1.0]гексанил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.78 ммоль) и 3-бицикло[3.1.0]гексанилгидразин, 2,2,2-трифторуксусная кислота (1.17 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.15 мин, m/z 345.1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-1-(3-бицикло[3.1.0]гексанил)-4-циано-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

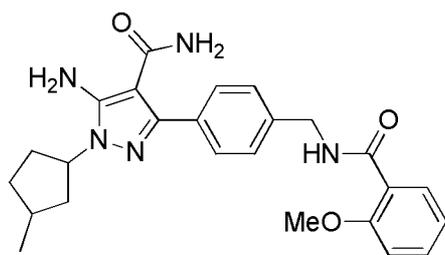
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-1-(3-бицикло[3.1.0]гексанил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.21 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.21 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.23 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 мин, m/z 428.2 [M+H]⁺

5-амино-1-(3-бицикло[3.1.0]гексанил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, N-[[4-[5-амино-1-(3-бицикло[3.1.0]гексанил)-4-циано-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.21 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) после очистки масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 446.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.72 мин, m/z 446.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.54-7.38 (m, 5H), 7.16 (dd, J=8.4, 0.7 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.01-4.83 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.92 (dd, J=13.8, 4.8 Гц, 2H), 1.35-1.27 (m, 2H), 0.81 (q, J=4.1 Гц, 1H), 0.66-0.54 (m, 1H).

[00265] Пример 5: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(3-метилциклопентил)пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(3-метилциклопент-2-ен-1-илиден)амино]карбамат

К раствору 3-метил-2-циклопентен-1-она (10.40 ммоль) в метаноле (59.4 мл) добавляли трет-бутилкарбазат (10.92 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12.18 ммоль). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 5.98-5.93 (m, 1H), 3.26-3.05 (br s, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

(3-метилциклопентил) гидразин

К раствору трет-бутил-N-[(3-метилциклопент-2-ен-1-илиден)амино]карбамата (10.40 ммоль) в ТГФ/MeOH (21 мл, 1:1) порциями добавляли цианоборогидрид натрия (12.50 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 10 мин, а затем охлаждали до к.т. Добавляли хлорид водорода (30.00 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления нерастворимого неорганического материала и концентрировали фильтрат при пониженном давлении, и азеотропировали ($\times 3$) с толуолом. Остаток растворяли в горячем изопропанол, охлаждали до к.т., разбавляли эфиром, а затем охлаждали до 0 °С. Осадок фильтровали и концентрировали фильтрат под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6.50 ммоль). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , смесь диастереоизомеров): 3.83-3.62 и 3.56-3.38 (m, 1H), 3.10-2.99 и 2.78-2.68 (m, 2H), 2.26-2.01 (m, 2H), 2.00-1.57 (m, 5H), 1.40-1.02 (m, 1H), 0.99 и 0.93 (d, $J=6.5$ Гц, 3H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-метилциклопентил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.38 ммоль) и (3-метилциклопентил)гидразин (0.38 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-2% MeOH в ДХМ. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.26 мин, m/z 345.1 [M]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-метилциклопентил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-метилциклопентил)пиразол-4-карбонитрил (0.08 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.08 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.03 мин, m/z 430.2 [M+H]⁺

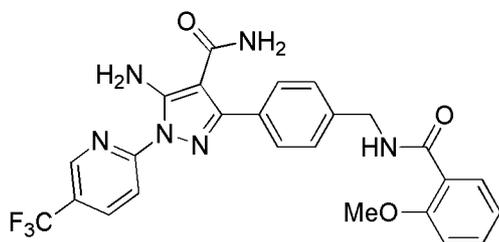
5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(3-метилциклопентил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-метилциклопентил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.08 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.01 ммоль) после очистки посредством масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.73 мин, m/z 448.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.86 мин, m/z 448.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ) (смесь диастереоизомеров): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 0.9 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.79-4.58 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 0.5H), 2.17-2.05 (m, 1.5H), 2.01-1.92 (m, 2.5H), 1.85-1.75 (m, 0.5H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.44-1.33 (m,

0.5H), 1.21-1.11 (m, 0.5H), 1.02 (dd, $J=21.0$, 6.6 Гц, 3H).

[00266] Пример 6: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (80 мг, 0.30 ммоль) и 5-(трифторметил)пирид-2-илгидразин (0.30 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.30 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.27 мин, m/z 408.1 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

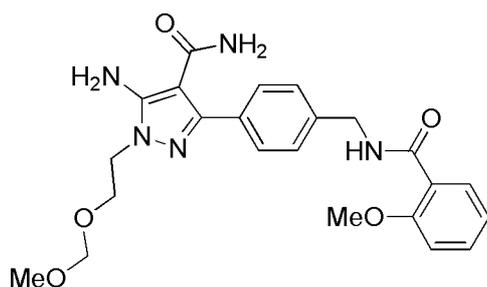
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-4-карбонитрил (0.10 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.12 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.03 мин, m/z 493.3 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.06 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.85 мин, m/z 511.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.19 мин, m/z 511.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.90-8.86 (m, 1H), 8.79 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.38

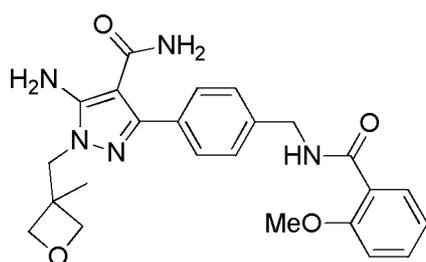
(dd, $J=8.9$, 2.3 Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.60 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.17 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.59 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.92 (s, 3H).

[00267] Пример 7: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-[2-(метоксиметокси)этил]пиразол-4-карбоксамид



В соответствии с общей процедурой N, смесь 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (0.26 ммоль) и 1-бром-2-(метоксиметокси)этана (0.39 ммоль) давала, после очистки масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ (промежуточный способ), указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 454.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.10 мин, m/z 454.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 4H), 4.10 (t, $J=5.7$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (t, $J=5.7$ Гц, 2H), 3.19 (s, 3H).

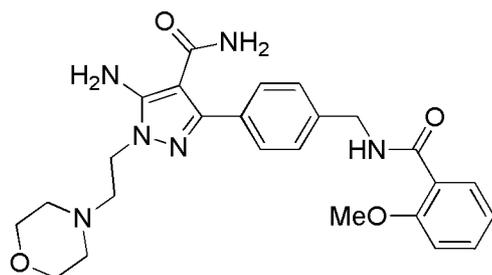
[00268] Пример 8: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамид



В соответствии с общей процедурой N, смесь 5-амино-3-[4-

[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1*H*-пиразол-4-карбоксамид (0.25 ммоль) и 3-(хлорметил)-3-метилоксетана (0.38 ммоль) давала, после очистки масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 450.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.11 мин, m/z 450.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.5 Гц, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.63 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.20 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

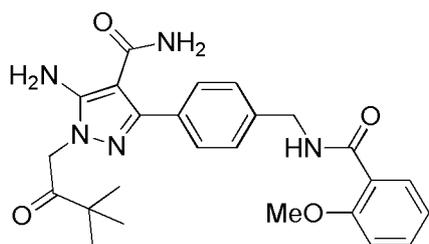
[00269] Пример 9: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1- (2-морфолиноэтил) пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1- (2-морфолиноэтил) пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой N, 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1*H*-пиразол-4-карбоксамид (0.27 ммоль) и *N*-хлорэтилморфолин гидрохлорид (0.41 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.20 мин, m/z 479.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.51 мин, m/z 479.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.05 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.04 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H).

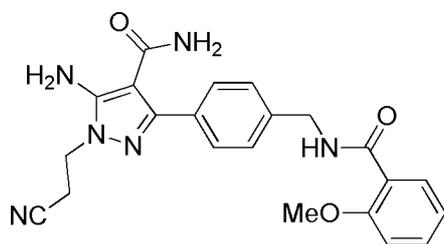
[00270] Пример 10: 5-амино-1-(3,3-диметил-2-оксо-бутил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-1-(3,3-диметил-2-оксо-бутил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой N, 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (0.24 ммоль) и 1-бром-3,3-диметилбутен-2-он (0.36 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 464.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.49 мин, m/z 464.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.17 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

[00271] Пример 11: 5-амино-1-(2-цианоэтил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



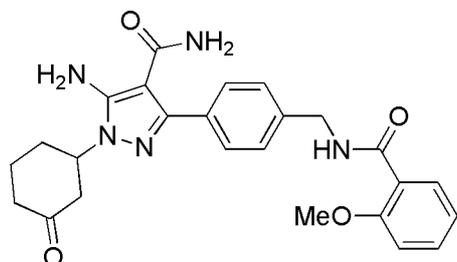
5-амино-1-(2-цианоэтил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой N, 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (0.25 ммоль) и 3-бромпропионитрил (0.37 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) после очистки колоночной

хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.37 мин, m/z 419.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.02 мин, m/z 419.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.75 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.22 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (t, $J=6.7$ Гц, 2H).

[00272] Пример 12: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(3-оксоциклогексил)пиразол-4-карбоксамид

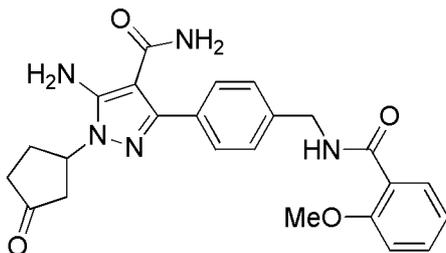


Раствор 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (0.82 ммоль) в MeCN (0.5 мл) медленно добавляли к раствору 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (0.27 ммоль) в MeCN (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, а затем добавляли циклогекс-2-енон (0.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду и экстрагировали реакцию смесь этилацетатом. Объединенный органический слой сушили на сульфате натрия и выпаривали под вакуумом. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ давала указанное в заголовке соединения (0.15 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 462.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.00 мин, m/z 462.3 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H),

7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.6$, 1.0 Гц, 1H), 6.38 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.54 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H) 1.29-1.06 (m, 1H).

[00273] Пример 13: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-(3-оксоциклопентил) пиразол-4-карбоксамид



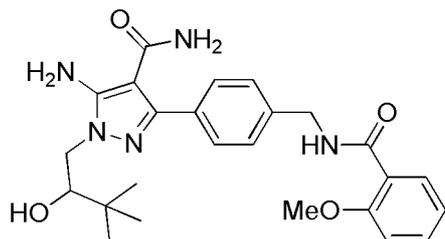
5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-(3-оксоциклопентил) пиразол-4-карбоксамид

1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (0.14 ммоль) добавляли к смеси 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1Н-пиразол-4-карбоксамид (0.27 ммоль) и 2-циклопентенон (0.33 ммоль) в MeCN (0.54 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 дней и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-3.5% MeOH в ДХМ, а затем обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 20-40% MeCN в воде, содержащей 0.1% добавленной муравьиной кислоты, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль, 14% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 448.2 [M+H]⁺.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.09 мин, m/z 448.2 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.76-8.69 (m, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.27-2.11 (m, 2H).

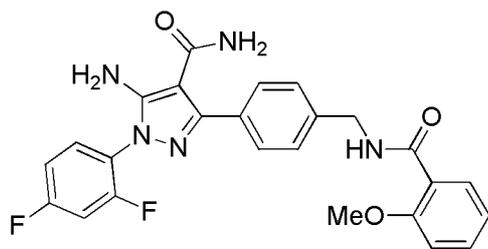
[00274] Пример 14: 5-амино-1-(2-гидрокси-3,3-диметил-бутил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-1-(2-гидрокси-3,3-диметил-бутил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

Раствор 5-амино-1-(3,3-диметил-2-оксо-бутил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (0.07 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли по каплям к раствору борогидрида натрия (0.07 ммоль) в MeOH (1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли дихлорметаном. Затем добавляли насыщенный вод. Na₂CO₃ раствор и экстрагировали смесь дихлорметаном (×3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 466.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.49 мин, m/z 466.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.05 (td, J=7.5, 0.9 Гц, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.10 (d, J=5.9 Гц, 1H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.99 (dd, J=14.3, 1.7 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (dd, J=14.2, 9.5 Гц, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

[00275] Пример 15: 5-амино-1-(2,4-дифторфенил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,4-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.30 ммоль) 2,4-дифторфенилгидразин гидрохлорид (0.30 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 375.1 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,4-дифторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

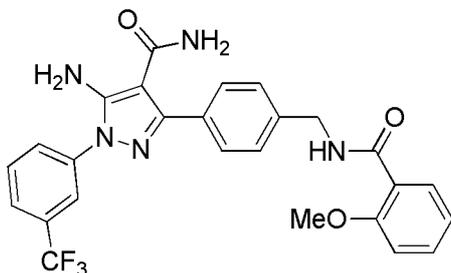
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,4-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.11 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.19 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.73 мин, m/z 460.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-(2,4-дифторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,4-дифторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.10 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в виде беловатого порошка.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 478.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.58 мин, m/z 478.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.76 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00276] Пример 16: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-[3-(трифторметил) фенил] пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[3-(трифторметил) фенил] пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.38 ммоль) и [3-(трифторметил) фенил] гидразина гидрохлорид (0.38 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.31 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.18 мин, m/z 407.1 [M]⁺

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[3-(трифторметил) фенил] пиразол-4-карбоксамид

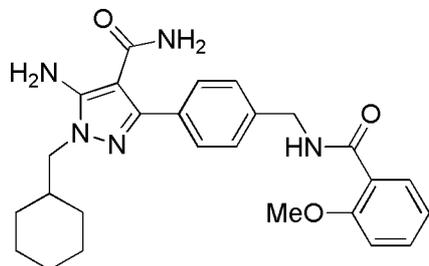
В соответствии с общей процедурой гидролиз нитрила, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[3-(трифторметил) фенил] пиразол-4-карбонитрил (0.12 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.93 мин, m/z 425.0 [M]⁺

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-[3-(трифторметил) фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[3-(трифторметил) фенил] пиразол-4-карбоксамид (0.12 ммоль) трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.18 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.79 мин, m/z 510.3 [M+N]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.06 мин, m/z 510.6 [M+N]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.57 (d,

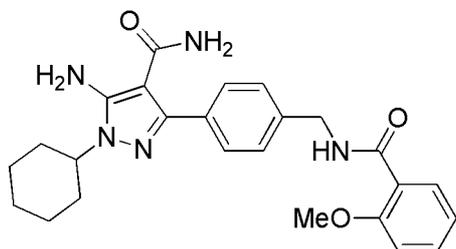
$J=8.1$ Гц, 2H), 7.53–7.43 (m, 3H), 7.16 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.08–7.02 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.58 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H)

[00277] **Пример 17: 5-амино-1-(циклогексилметил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид**



В соответствии с общей процедурой N, смесь 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (0.26 ммоль) и (бромметил)циклогексана (0.39 ммоль) давала, после очистки масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 462.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.88 мин, m/z 462.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51–7.38 (m, 5H), 7.18–7.14 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.88–1.75 (m, 1H), 1.73–1.53 (m, 5H), 1.27–1.09 (m, 3H), 1.06–0.91 (m, 2H).

[00278] **Пример 18: 5-амино-1-циклогексил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид**



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклогексил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.76 ммоль) и циклогексилгидразина гидрохлорид (0.91 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0–5% MeOH в ДХМ, указанное в

заголовке соединение (0.65 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.11 мин, m/z 347.1 [M+2]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклогексил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

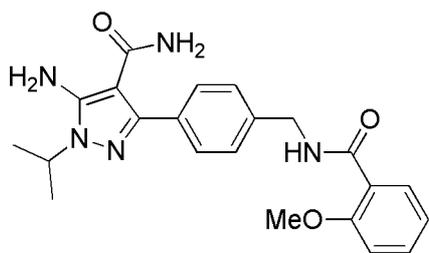
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклогексил-пиразол-4-карбонитрил (0.64 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.70 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.59 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.81 мин, m/z 430.3 [M+H]⁺

5-амино-1-циклогексил-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклогексил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.58 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.32 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 мин, m/z 448.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.63 мин, m/z 448.3 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.6, 0.9 Гц, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.45-1.29 (m, 2H).

[00279] Пример 19: 5-амино-1-изопропил-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-изопропил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.38 ммоль) и изопропилгидразин (0.46 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-2% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.27 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.96 мин, m/z 307.1 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-изопропил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-изопропил-пиразол-4-карбонитрил (0.27 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.27 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.73 мин, m/z 390.2 $[M+N]^+$

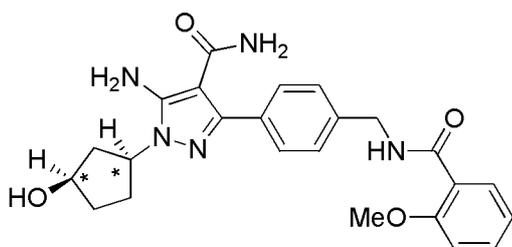
5-амино-1-изопропил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-изопропил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.19 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.46 мин, m/z 408.3 $[M+N]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.23 мин, m/z 408.3 $[M+N]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75

(dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 0.9 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.47 (квинт., $J=6.6$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.6$ Гц, 6H).

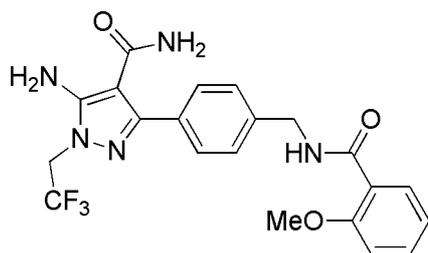
[00280] Пример 20: 5-амино-1-[(1S*,3R*)-3-гидроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-1-[(1S*,3R*)-3-гидроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

Борогидрид натрия (0.20 ммоль) добавляли к раствору 5-амино-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(3-оксоциклопентил)пиразол-4-карбоксамид (0.18 ммоль) в метаноле (1 мл), охлаждали до 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 20-40% MeCN в воде, содержащей 0.1% добавки муравьиной кислоты, давала указанное в заголовке соединения (0.08 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.38 мин, m/z 450.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.04 мин, m/z 450.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.5$, 1.8 Гц, 1H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.07 (d, $J=5.7$ Гц, 1H), 4.65 (квинт., $J=7.7$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H)

[00281] Пример 21: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил) пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.38 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилгидразин (70% вес. в воде, 0.46 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.27 ммоль) в форме светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, способ 1): 5.80 мин, m/z 345.0 [M]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид

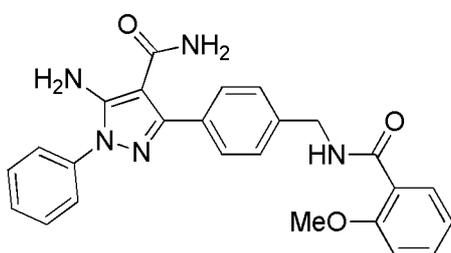
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил) пиразол-4-карбонитрил (0.29 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.38 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.17 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, Способ 1): 5.01 мин, m/z 430.2 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил) пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид (0.16 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке

соединение (0.08 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 448.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.22 мин, m/z 448.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.75 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.95 (q, $J=9.0$ Гц, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H)

[00282] Пример 22: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1-фенил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-фенил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.35 ммоль) и фенилгидразин (0.42 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-фенил-пиразол-4-карбонитрил (0.28 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.04 мин, m/z 339.1 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-фенил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

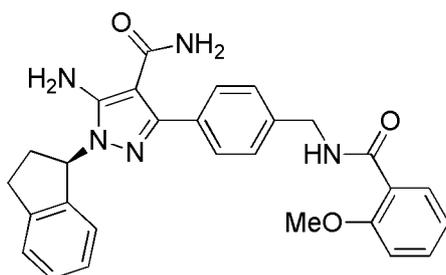
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-фенил-пиразол-4-карбонитрил (0.12 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.19 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.77 мин, m/z 424.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-фенил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-фенил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.07 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, Способ 1): 4.53 мин, m/z 442.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.39 мин, m/z 442.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.38 (m, 8H), 7.16 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.58 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

[00283] Пример 23: 5-амино-1-[(1R)-индан-1-ил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1R)-индан-1-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

Суспензию N-[[4-(5-амино-4-циано-1H-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамида (100 мг, 0.29 ммоль), (S)-(+)-1-инданола (0.49 ммоль) и трифенилфосфина (0.49 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) охлаждали до 0 °С. В течение 5 мин добавляли по каплям диизопропил азодикарбоксилат (0.49 ммоль) и давали реакционной смеси вернуться к КТ в течение 30 мин, а затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Дальнейшая очистка ТФЭ-СКО-колонкой с применением для элюирования MeOH давала указанное в заголовке соединение (0.17 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.90 мин, m/z 464.3 [M+H]⁺

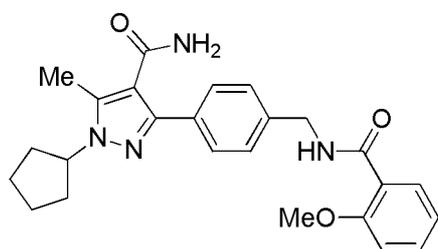
5-амино-1-[(1R)-индан-1-ил]-3-[4-[[2-

метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1R)-индан-1-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.27 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 482.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.77 мин, m/z 482.3 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.70 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.30 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.24 (t, J=7.1 Гц, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.91 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.52 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H).

[00284] Пример 24: 1-циклопентил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-5-метил-пиразол-4-карбоксамид



Метил-2-(4-бромбензоил)-3-оксо-бутаноат

В атмосфере N₂, раствор бромида метилмагния (2.2 М в ТГФ, 9.27 ммоль) добавляли к раствору метилацетоацетата (9.27 ммоль) в ТГФ (44 мл) при 0°C, а затем оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 мин. затем добавляли 4-бромбензоилхлорид (9.27 ммоль), а затем оставляли перемешиваться при к.т. в течение 16 ч. Затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Затем экстрагировали водный слой дихлорметаном (×3), органические фракции объединяли, фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-15% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение (4.99 ммоль) в виде прозрачного

масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.88 мин, m/z 299.0 [M]⁺

Метил-3-(4-бромфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Раствор гидрата гидразина (55-60% в воде, 3.99 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(4-бромбензоил)-3-оксо-бутаноата (4.99 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл). Затем оставляли перемешиваться при к.т. в течение 72 ч, а затем удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Затем остаток подщелачивали насыщенным раствором карбоната натрия. Затем водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3), экстракты объединяли и фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр. Последующая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-6% MeOH в ДХМ давал указанное в заголовке соединение (4.21 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 296.9 [M+2]⁺

Метил-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-метил-пиразол-4-карбоксилат

Карбонат цезия (3.00 ммоль) добавляли к раствору бромциклопентана (2.40 ммоль) и метил-3-(4-бромфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (1.20 ммоль) в ДМФА (2.5 мл). Затем оставляли перемешиваться при 75°C в течение 45 мин, а затем удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Затем остаток суспендировали в EtOAc (50 мл). Затем органический слой промывали водой (×2) и насыщенным соевым раствором (×1). Затем органический слой сушили на сульфате натрия, фильтровали и удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-40% EtOAc в гептане давал указанное в заголовке соединение (0.87 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.27 мин, m/z 365.1 [M+2]⁺

3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-метил-пиразол-4-карбоновая кислота

Гидроксид лития (2.75 ммоль) добавляли к раствору метил 3-

(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-метил-пиразол-4-карбоксилата (0.28 ммоль) в 1,4-диоксане (0.75 мл) и воде (0.75 мл). Затем оставляли перемешиваться при 80°C в течение 16 ч, а затем при 100°C в течение 16 ч. После того как реакционной смеси давали остыть до КТ, реакционную смесь подкисляли до pH 3 хлороводородной кислотой (1M). Затем экстрагировали дихлорметаном (×3), фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-20% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение (0.28 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.00 мин, m/z 351.1 [M+2]⁺

3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метил-пиразол-4-карбоксамид

В атмосфере N₂ 3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-метил-пиразол-4-карбоновую кислоту (0.28 ммоль), 2,4-диметоксибензиламин (0.33 ммоль) и триэтиламин (0.41 ммоль) суспендировали в ТГФ (1.4 мл). После перемешивания реакционной смеси при к.т. в течение 5 мин добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 0.41 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 72 ч. Затем добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0.33 ммоль), триэтиламин (0.41 ммоль) и раствор пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 0.41 ммоль) добавляли. Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и воду (10 мл) добавляли. Затем использовали ДХМ (×3) для экстракции водного слоя. Органические экстракты объединяли, фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-50% EtOAc в гептане с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 30-70% MeCN в воде, содержащего 0.1% муравьиной кислоты, давал указанное в заголовке соединение (0.07

ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.18 мин, m/z 500.2 $[M+2]^+$

1-циклопентил-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-метил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-метил-пиразол-4-карбоксамид (0.07 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.11 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-2.5% MeOH в ДХМ а затем обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 20-70% MeCN в воде, содержащем 0.1% муравьиной кислоты, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.04 мин, m/z 583.4 $[M+H]^+$

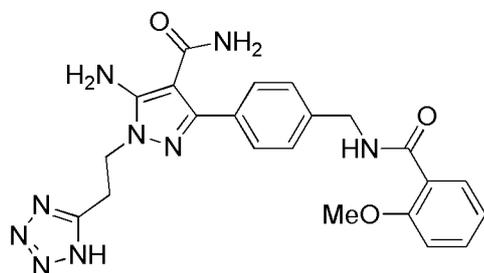
1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-метил-пиразол-4-карбоксамид

При 0 °С, трифторуксусную кислоту (0.04 ммоль) добавляли к раствору 1-циклопентил-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-метил-пиразол-4-карбоксамид (0.04 ммоль) в ДХМ (0.4 мл) в течение 48 ч при к.т. Затем добавляли дополнительные порции трифторуксусной кислоты (0.04 ммоль) затем каждые 24 ч в течение 3, перемешивая при этом реакционную смесь при к.т. Затем реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором карбоната натрия. Слои разделяли и экстрагировали водный слой дихлорметаном (×3), объединяли, фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-6% MeOH в ДХМ, а затем обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 20-70% MeCN в воде, содержащем 0.1% добавки муравьиной кислоты, давал указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62

мин, m/z 433.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.70 мин, m/z 433.2 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.70 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.60 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.71 (квинт., $J=7.3$ Гц, 1H), 4.51 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H)

[00285] **Пример** **25:** **5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1-[2-(1H-тетразол-5-ил) этил] пиразол-4-карбоксамид**



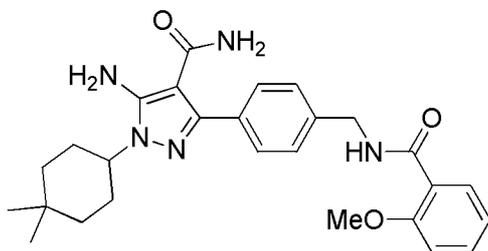
5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1-[2-(1H-тетразол-5-ил) этил] пиразол-4-карбоксамид

К раствору а 5-амино-1-(2-цианоэтил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид (0.27 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли азид натрия (0.28 ммоль) и хлорид аммония (0.30 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество азид натрия (0.28 ммоль) и хлорид аммония (0.30 ммоль) и нагревали смесь до 110 °С в течение 16 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, с применением для элюирования 0-20% MeOH в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.22 мин, m/z 462.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.70 мин, m/z 462.2 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.9 Гц, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.16 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0

Гц, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.33 (t, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (t, $J=7.2$ Гц, 2H).

[00286] Пример 26: 5-амино-1-(4,4-диметилциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(4,4-диметилциклогексиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой E, 4,4-диметилциклогексанон (0.79 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.78 ммоль) в виде беловатого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.49 (br s, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 13H), 1.02 (s, 6H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-диметилциклогексил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O, трет-бутил-N-[(4,4-диметилциклогексиден)амино]карбамат (0.78 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.38 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.36 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.33 мин, m/z 375.1 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-диметилциклогексил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

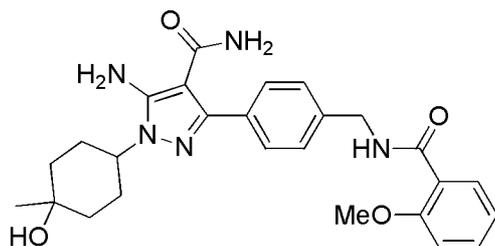
В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-диметилциклогексил)пиразол-4-карбонитрил (0.13 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.15 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-1-(4,4-диметилциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-диметилциклогексил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-

метокси-бензамид (0.07 ммоль) давал, после последующей очистки обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 20-60% MeCN в воде, содержащем 0.1% добавки муравьиной кислоты, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 476.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.04 мин, m/z 476.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.95 (s, 6H)

[00287] Пример 27: 5-амино-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



8-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол

Раствор метилмагния бромид (2.2 М в диэтиловом эфире, 2.82 ммоль) добавляли к раствору 1,4-циклогександион-моноэтиленацеталь (2.56 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлаждали до 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония в воде. Слои разделяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты фильтровали на разделителе фаз и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (2.50 ммоль,) в виде прозрачного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.02-3.91 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (s, 1H)

4-Гидрокси-4-метил-циклогексанон

В соответствии с общей процедурой J, 8-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (2.50 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) давал указанное в заголовке соединение неочищенным (2.50 ммоль) в виде коричневого масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , δ): 2.71-2.59 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)

Трет-бутил-*N*-[(4-гидрокси-4-метил-циклогексилиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой E, 4-гидрокси-4-метил-циклогексанон (2.50 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (1.36 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.21 мин, m/z 243.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O, *трет*-бутил-*N*-[(4-гидрокси-4-метил-циклогексилиден)амино]карбамат (0.83 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.68 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией с применением для элюирования 55% EtOAc в гептане, а затем 0-8% MeOH в ДХМ указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.43 ммоль) в виде беловатого порошка и указанное в заголовке соединение (изомер 2, 0.09 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл; изомер 1): 1.65 мин, m/z 375.0 $[\text{M}]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл; изомер 2): 1.72 мин, m/z 375.1 $[\text{M}]^+$

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразол-4-карбоксамид

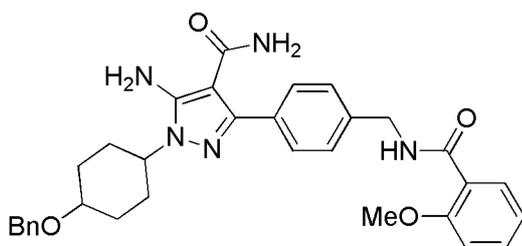
В соответствии с общей процедурой L, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразол-4-карбонитрил (изомер 1) (50 мг, 0.13 ммоль) давало 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразол-4-карбоксамид (44 мг, 0.11 ммоль, 84%) в виде беловатого порошка.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.35 мин, m/z 394.9 $[M+2]^+$

5-амино-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил) пиразол-4-карбоксамид (0.11 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.12 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.33 мин, m/z 478.5 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.98 мин, m/z 478.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)

[00288] Пример 28: 5-амино-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



8-бензилокси-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

В атмосфере N_2 , гидрид натрия (60% дисперсия минеральное масло, 1.90 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (1.26 ммоль) в ТГФ (2.4 мл), охлаждали при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем добавляли бензилбромид (1.90 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи, гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и

концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 30% этилацетата в гептане давала указанное в заголовке соединение (0.81 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.76 мин, m/z 249.0 $[M+H]^+$

4-бензилоксициклогексанон

В соответствии с общей процедурой J, 8-бензилокси-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (0.81 ммоль) давал указанное в заголовке неочищенное соединение (0.81 ммоль) в виде прозрачного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.44-7.29 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H)

Трет-бутил-N-[(4-бензилоксициклогексиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой E, 4-бензилоксициклогексанон (0.81 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.81 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 319.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O, *трет*-бутил-N-[(4-бензилоксициклогексиден)амино]карбамат (0.81 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.68 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.68 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, *цис/транс* смесь): 2.18 мин и 2.20 мин, m/z 453.1 $[M+2]^+$

5-амино-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, 5-амино-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.13 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, *цис/транс* смесь): 1.91 мин,

m/z 471.0 [M+2]⁺

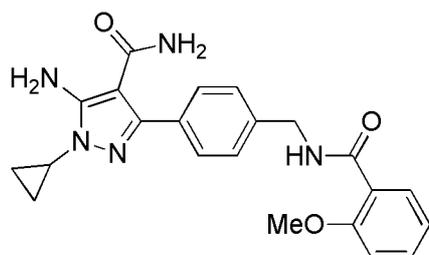
5-амино-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбоксамид (0.13 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.15 ммоль) давали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереоизомеров (0.12 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.73 мин, m/z 554.5 [M+H]⁺, 1.77 мин, m/z 554.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.02 мин, m/z 554.3 [M+H]⁺, 4.11 мин, m/z 554.3 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.53-7.31 (m, 9H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 0.5), 3.46-3.35 (m, 0.5H), 2.20-1.94 (m, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 1H)

[00289] Пример 29: 5-амино-1-циклопропил-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]

фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопропил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.46 ммоль) и циклопропилгидразин гидрохлорид (0.55 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.34 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.73 мин, m/z 303.0 [M]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопропил-пиразол-3-ил) фенил] метил]-2-метокси-бензамид

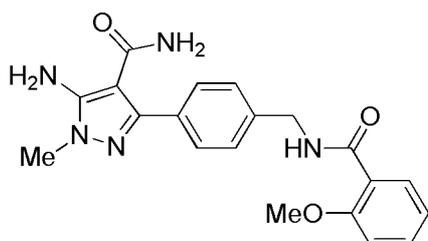
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопропил-пиразол-4-карбонитрил (0.32 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.45 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.34 ммоль) в виде неочищенного коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.51 мин, m/z 388.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопропил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопропил-пиразол-3-ил) фенил] метил]-2-метокси-бензамид (0.32 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.32 мин, m/z 406.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.95 мин, m/z 406.3 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.75 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7, 1.3$ Гц, 1H), 7.53-7.34 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 1.04-0.92 (m, 4H)

[00290] Пример 30: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-метил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-метил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-

метокси-метилен]пропандинитрил (1.14 ммоль) и метилгидразин (1.37 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, неразделяемую смесь региоизомеров указанного в заголовке соединения (0.47 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин и 1.67 мин, m/z 277.0 [M]⁺

N-[4-(5-амино-4-циано-1-метил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

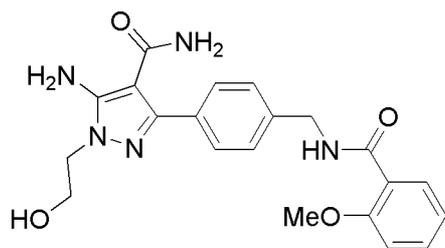
В соответствии с общей процедурой K, смесь 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-метил-пиразол-4-карбонитрила и 3-амино-5-(4-бромфенил)-1-метил-пиразол-4-карбонитрил (0.43 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануида калия (1.37 ммоль) давала, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.11 ммоль) в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 362.2 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-метил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[4-(5-амино-4-циано-1-метил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.09 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.24 мин, m/z 380.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.76 мин, m/z 380.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.75 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.16 (dd, J=8.4, 0.9 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)

[00291] Пример 31: 5-амино-1-(2-гидроксиэтил)-3-[4-[[2-

метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-гидроксиэтил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (1.14 ммоль) и 2-гидроксиэтилгидразин (1.37 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.40 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 307.0 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-гидроксиэтил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-гидроксиэтил) пиразол-4-карбонитрил (0.35 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.49 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, m/z 392.1 $[M+N]^+$

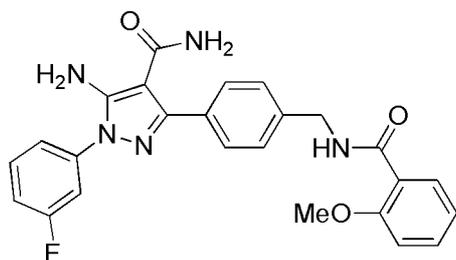
5-амино-1-(2-гидроксиэтил)-3-[4-[[2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-гидроксиэтил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид (0.21 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.20

мин, m/z 410.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.66 мин, m/z 410.2 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.98 (t, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (q, $J=5.71$ Гц, 2H).

[00292] **Пример 32:** 5-амино-1-(3-фторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-фторфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, (3-фторфенил)гидразиний хлорид (0.68 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.57 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль, 38% выход) в виде светлорыжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.97 мин, m/z 357.1 $[M]^+$

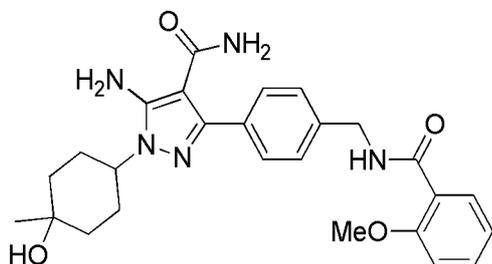
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-фторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-фторфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.22 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.30 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 442.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-(3-фторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-фторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.05 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 460.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.52 мин, m/z 460.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.5, 1.6 Гц, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.26 (t, J=8.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.05 (t, J=7.58 Гц, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

[00293] Пример 33: 5-амино-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразол-4-карбонитрил (изомер 2) (0.09 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.38 мин, m/z 395.1 [M+2]⁺

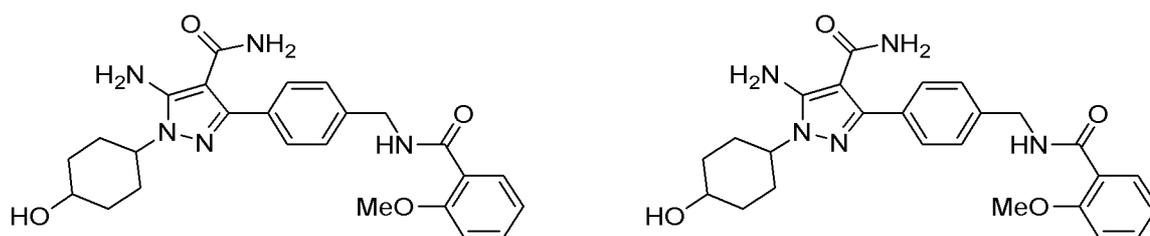
5-амино-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразол-4-

карбоксамид (0.09 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.09 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.30 мин, m/z 478.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.94 мин, m/z 478.3 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.17 (s, 3H).

[00294] Пример 34а: (изомер 1) и 34b (изомер 2): 5-амино-1-(4-гидроксициклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-1-(4-гидроксициклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

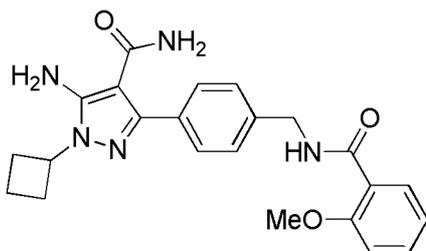
Палладий (10 масс. % на порошке угля, сухой) (0.33 ммоль) добавляли к раствору 5-амино-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамида (0.13 ммоль) в MeOH (1.3 мл) и формиата аммония (0.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч, затем добавляли формиат аммония (1.34 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 ч. Добавляли уксусную кислоту (0.5 мл) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 60 °С в течение еще 14 ч, охлаждали до к.т. и фильтровали через слой Celite®. Слой промывали дихлорметаном и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (×3).

Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ давал указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.02 ммоль) в форме белого твердого вещества и указанное в заголовке соединение (изомер 2, 0.09 ммоль) в виде коричневого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл; изомер 1): 1.27 мин, m/z 464.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл; изомер 1): 2.84 мин, m/z 464.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ) (изомер 1): 8.74 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.40 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (br s, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H).

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл; изомер 2): 1.26 мин, m/z 464.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл; изомер 2): 2.82 мин, m/z 464.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ) (изомер 2): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.63 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 2H).

[00295] Пример 35: 5-амино-1-циклобутил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



трет-бутил-N-(циклобутилиденамино) карбамат

К раствору циклобутанона (2.0 ммоль) в гептане (2 мл) добавляли трет-бутилкарбазат (2.2 ммоль) и нагревали реакционную

смесь с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2.0 ммоль, 100% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 185.0 $[M+H]^+$

Циклобутилгидразин гидрохлорид

трет-бутил-N-(циклобутилиденамино)карбамат (0.27 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли диметилсульфидборан (0.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После того как ТСХ показывала поглощение всего исходного материала, удаляли растворитель под вакуумом. Остаток растворяли в растворе хлороводород-метанол (7.6 мл), реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Выпаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение (0.27 ммоль) в виде желтоватой смолы которое использовали без какой-либо дополнительной очистки. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 3.66-3.54 (м, 1H), 2.16-1.97 (м, 4H), 1.83-1.64 (м, 2H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклобутил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, циклобутилгидразин гидрохлорид (0.25 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.21 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.14 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.95 мин, m/z 317.0 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклобутил-пиразол-3-ил) фенил] метил] -2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклобутил-пиразол-4-карбонитрил (0.14 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.19 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

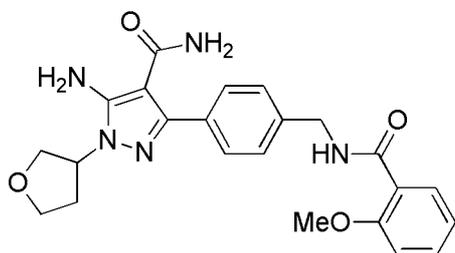
условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 402.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклобутил-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклобутил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.05 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.46 мин, m/z 420.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.29 мин, m/z 420.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.04 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H).

[00296] Пример 36: 5-амино-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



трет-бутил- *N*-тетрагидрофуран-3-илиденамино]карбамат

К раствору дигидро(3(2H)-фуранона (1.95 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли *трет*-бутилкарбазат (2.35 ммоль), нагревали реакционную смесь с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1.95 ммоль) в форме белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ , смесь изомеров): 7.25 (s, 0.75H), 7.12 (s, 0.25 H), 4.34 (t, $J=1.2$ Гц, 1.5H), 4.24 (t, $J=1.2$ Гц, 0.5H), 4.12 (t, $J=6.9$ Гц, 1.5H), 4.02 (t, $J=6.9$ Гц, 0.5H), 2.78 (td, $J=6.9, 1.2$ Гц, 0.5H), 2.48 (td, $J=6.9, 1.2$ Гц, 1.5H), 1.54 (s, 7.5H), 1.53 (s, 1.5H).

Тетрагидрофуран-3-илгидразина гидрохлорид

Трет-бутил-N- [тетрагидрофуран-3-илиденамино] карбамат (0.25 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли диметилсульфид боран (0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч до тех пор, пока ТСХ не демонстрировала полное поглощение исходного материала. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли раствором хлороводорода в MeOH (1.25 М, 6.99 мл) и нагревали реакцию с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Выпаривание растворителя давал указанное в заголовке соединение (0.25 ммоль) в виде желтоватой смолы, которую использовали без какой-либо дополнительной очистки. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.86-3.59 (m, 6H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, тетрагидрофуран-3-илгидразина гидрохлорид (0.23 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.19 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 333.1 [M]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

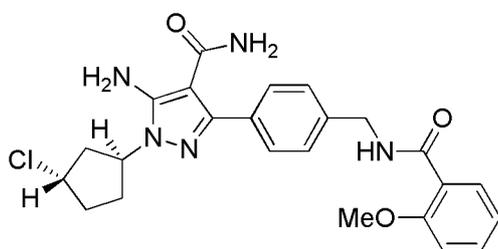
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.10 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.14 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.51 мин, 418.2 m/z [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, *N-*[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-

метокси-бензамид (0.06 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.32 мин, m/z 458.2 $[M+Na]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.95 мин, m/z 436.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.4, 1.8$ Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=7.5, 1.0$ Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H)

[00297] Пример 37: 5-амино-1-[(1*S**, 3*S**)-3-хлорциклопентил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



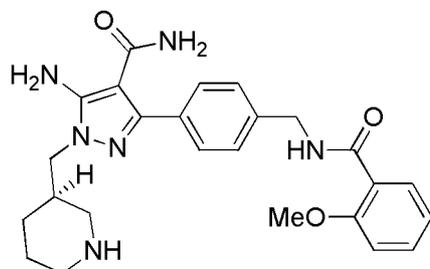
5-амино-1-[(1*S**, 3*S**)-3-хлорциклопентил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

Тионилхлорид (0.67 ммоль) добавляли к раствору 5-амино-1-[(1*S**, 3*R**)-3-гидроксициклопентил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид (0.22 ммоль) в ДХМ (3 мл), охлаждали до 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 48 ч при этой температуре. Затем смесь концентрировали и очищали полученный остаток обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 30-80% MeCN в воде, содержащем 0.1% добавки муравьиной кислоты, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 468.1 $[M]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.62 мин, m/z 468.1 $[M]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.29-8.20 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 5.46 (br.s, 2H),

5.15 (br.s, 2H) 4.80-4.70 (m, 3H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)

[00298] Пример 38: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-[[(3R)-3-пиперидил] метил] пиразол-4-карбоксамид



трет-бутил-(3R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (3R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (0.87 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при к.т. Добавляли по каплям боран - тетрагидрофуран (1:1, 2.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, гасили насыщенным раствором NH₄Cl (2 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение (0.84 ммоль) в форме белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 4.52-4.46 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.21 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 1H).

трет-бутил-(3R)-3-(метилсульфонилметил)пиперидин-1-карбоксилат

В соответствии с общей процедурой I, трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (0.84 ммоль) и метансульфонил хлорид (0.88 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-50% EtOAc в гептане, указанное в заголовке

соединение (0.58 ммоль) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 316.1 $[M+Na]^+$

трет-бутил-(3R)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат

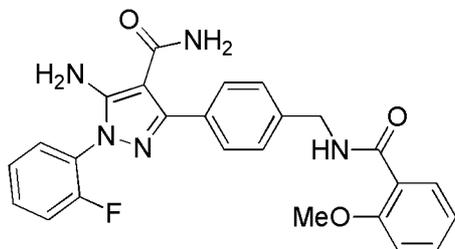
В соответствии с общей процедурой N, 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (0.29 ммоль) и трет-бутил-(3R)-3-(метилсульфонилметил)пиперидин-1-карбоксилат (0.58 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) и трет-бутил-(3R)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-2-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде смеси региоизомеров. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 и 1.60 мин, m/z 563.3 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[[3-пиперидил]метил]пиразол-4-карбоксамид

Смесь региоизомеров трет-бутил-(3R)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (0.19 ммоль) и трет-бутил-(3R)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-2-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (4.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток разбавляли метанолом MeOH и пропускали через картридж ТФЭ СКО, с применением для элюирования 0-100% 1 н. аммиака в MeOH. Дальнейшая очистка масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ давала указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.10 мин, m/z 463.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.41 мин, m/z 463.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.76 (dd, $J=7.4$, 1.5 Гц, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.6$ Гц, 1H),

7.04 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H).

[00299] Пример 39: 5-амино-1-(2-фторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-фторфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, (2-фторфенил)гидразина гидрохлорид (0.68 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метоксиметилен]пропандинитрил (0.57 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединения (0.29 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.88 мин, m/z 357.1 [M]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-фторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

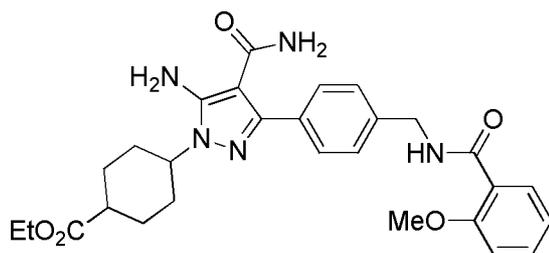
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-фторфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.29 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.40 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединения (0.23 ммоль) в виде красного твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 442.1 [M+H]⁺

5-амино-1-(2-фторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-

циано-1-(2-фторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.23 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.46 мин, m/z 460.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.32 мин, m/z 460.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.38 (t, J=7.75 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.05 (t, J=7.4 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

[00300] **Пример 40: Этил 4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат**



Этил 4-(*трет*-бутоксикарбонилгидразоно)циклогексанкарбоксилат

В соответствии с общей процедурой E, этил-4-оксоциклогексанкарбоксилат (3.14 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (2.96 ммоль) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.52 мин, m/z 285.1 [M+H]⁺

Этил-4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат

В соответствии с общей процедурой O, этил 4-(*трет*-бутоксикарбонилгидразоно)циклогексанкарбоксилат (1.93 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (1.63 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (1.56 ммоль, смесь *цис*/*транс*-изомеров) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.00

мин, m/z 419.1 $[M+2]^+$, 2.06 мин, m/z 419.1 $[M+2]^+$

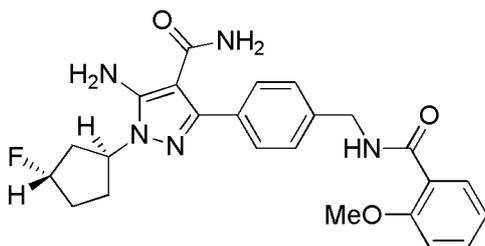
Этил-4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-карбамоил-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат

В соответствии с общей процедурой L, этил 4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (0.91 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.91 ммоль, смесь цис/транс-изомеров) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, m/z 437.1 $[M+2]^+$, 1.72 мин, m/z 437.1 $[M+2]^+$

Этил-4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат

В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (1.00 ммоль) и этил 4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-карбамоил-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (0.91 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.68 ммоль, смесь цис/транс-изомеров) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 520.3 $[M+H]^+$, 1.59 мин, m/z 520.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.63 мин, m/z 520.3 $[M+H]^+$, 3.67 мин, m/z 520.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ) 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 0.8H), 6.33 (s, 1.2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.18-4.03 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.73-2.29 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.92-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 3H)

[00301] Пример 41: 5-амино-1-[(1*S**,3*S**)-3-фторциклопентил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



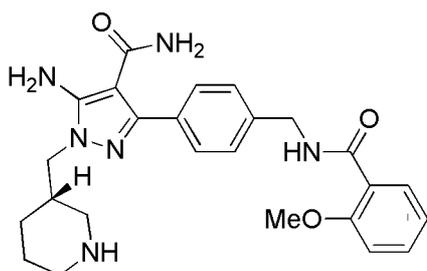
5-амино-1-[(1*S**,3*S**)-3-фторциклопентил]-3-[4-[[(2-

метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

Трифторид (диэтиламино)меди (0.96 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-амино-1-[(1S*,3R*)-3-гидроксициклопентил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (0.24 ммоль) в ДХМ (2 мл), охлаждали до -20 °С. Реакционной смеси давали вернуться к КТ, а затем перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном, а затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли, фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ. Дальнейшая очистка обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования 30-80% MeCN в воде, содержащем 0.1% добавки муравьиной кислоты давал указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.49 мин, m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.39 мин, m/z 452.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.72 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=1.8$, 7.7, 1H), 7.50-7.37 (m, 5H), 7.14 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7.03 (td, $J=1.0$, 7.5 Гц, 1H), 6.39 (br s, 2H), 5.32 (d, $J=53.6$ Гц, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-1.79 (m, 6H)

[00302] **Пример** **42:** **5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[[(3S)-3-пиперидил]метил]пиразол-4-карбоксамид**



трет-бутил-(3S)-3-(метилсульфонилметил)пиперидин-1-карбоксилат

В соответствии с общей процедурой I, *трет*-бутил (3*S*)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (0.82 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.86 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-50% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.72 ммоль) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 316.1 [M+Na]⁺

трет-бутил-(3*S*)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат

В соответствии с общей процедурой N, 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (0.23 ммоль) и *трет*-бутил (3*S*)-3-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (0.47 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, указанное в заголовке соединение и *трет*-бутил (3*S*)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-2-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат (0.13 ммоль) в виде бежевого твердого вещества, представляющего собой смесь региоизомеров. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 и 1.60 мин, m/z 563.3 [M+H]⁺

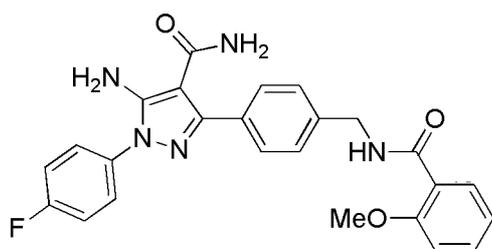
3-амино-5-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[[3*S*)-3-пиперидил]метил]пиразол-4-карбоксамид и 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[[3*S*)-3-пиперидил]метил]пиразол-4-карбоксамид

Трет-бутил-(3*S*)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(3*S*)-3-[[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-2-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат (0.13 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (3.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом и пропускали через картридж ТФЭ СКО, с применением для элюирования 0-100% 1 М аммиака в MeOH. Смесь региоизомеров затем очищали направленно

полупрепаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-[[(3S)-3-пиперидил] метил] пиразол-4-карбоксамид (0.01 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.09 мин, m/z 463.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.41 мин, m/z 463.3 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.75 (dd, $J=7.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H).

[00303] Пример 43: 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-фторфенил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 4-фторфенил) гидразин гидрохлорид (0.68 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил] пропандинитрил (0.57 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.41 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.94 мин, m/z 359.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4-фторфенил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-фторфенил) пиразол-4-карбонитрил (0.41 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.57 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на

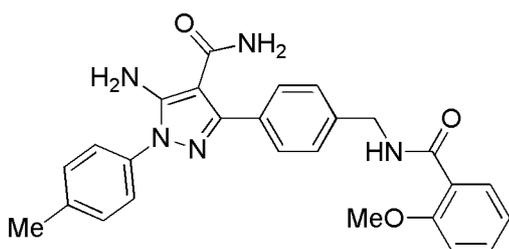
силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.38 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 442.2 [M+H]⁺

5-амино-1-(4-фторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4-фторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.33 ммоль) давала, после очистки масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) получали в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.52 мин, m/z 460.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.45 мин, m/z 460.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

[00304] Пример 44: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(p-толил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(p-толил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, p-толилгидразин гидрохлорид (0.34 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метоксиметилен]пропандинитрил (0.29 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.29 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия,

короткий цикл): 2.00 мин, m/z 353.0 $[M]^+$

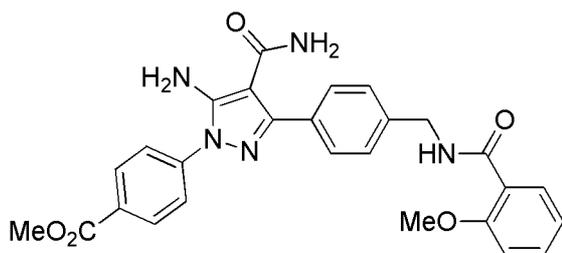
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(*p*-толил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.30 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(*p*-толил)пиразол-4-карбонитрил (0.21 ммоль) давали, после дальнейшей очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.75 мин, m/z 438.3 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(*p*-толил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(*p*-толил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.09 ммоль) давали, после дальнейшей очистки препаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.01 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 456.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.59 мин, m/z 456.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.76 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.77 (dd, $J=7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[00305] Пример 45: Метил-4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]бензоат



Метил 4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]бензоат

В соответствии с общей процедурой Н, метил 4-гидразинилбензоат гидрохлорид (0.55 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.46 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.27 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.96 мин, m/z 397.1 [M]⁺

Метил-4-[5-амино-4-циано-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]бензоат

В соответствии с общей процедурой К, метил 4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]бензоат (0.27 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.38 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.20 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, 482.3 m/z [M+H]⁺

Метил-4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]бензоат

В соответствии с общей процедурой М, метил 4-[5-амино-4-циано-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]бензоат (0.20 ммоль) давал, после дальнейшей очистки масс-направленной препаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.01 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 500.3 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.52 мин, m/z 500.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.3 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.83 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.04 (t, J=7.4 Гц, 1H), 6.7 (s, 2H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

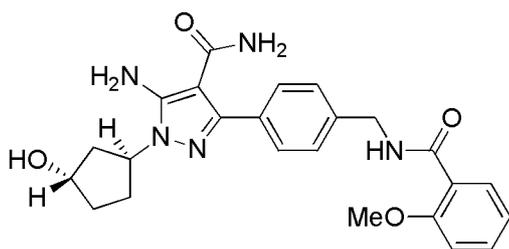
[00306]

Пример

46:

5-амино-1-[(1S*,3S*)-3-

гидроксициклопентил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



[(1S*)-3-[(1S*)-5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклопентил] 2,2-диметилпропаноат

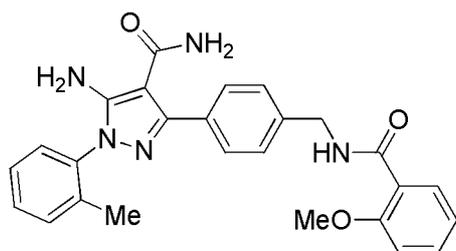
К раствору 5-амино-1-[(1S*,3R*)-3-гидроксициклопентил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (160 мг, 0.36 ммоль) в ТГФ (1.8 мл) добавляли трифенилфосфин (0.71 ммоль) и триметилуксусную кислоту (0.53 ммоль) и охлаждали до 0 °С. Затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0.71 ммоль) и перемешивали смесь при этой температуре в течение 15 мин, после чего давали нагреться до КТ и перемешивали при этой температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем, очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.18 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.73 мин, 534.3 m/z [M+H]⁺

5-амино-1-[(1S*,3S*)-3-гидроксициклопентил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

К раствору [(1S*,3S*)-3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклопентил] 2,2-диметилпропаноата (0.22 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли гидроксид лития (1.79 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 4 дней, охлаждали, разбавляли дихлорметаном и разделяли водой. Смесь пропускали через разделитель фаз и несколько раз экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, в результате чего получали

указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль, 23% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.28 мин, m/z 450.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.86 мин, m/z 450.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.72 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=1.8, 7.6$ Гц, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.15 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.03 (td, $J=1.0, 7.5$ Гц, 1H), 6.33 (br.s, 2H), 4.82 (квинт., $J=8.1, 15.3$ Гц, 1H), 4.62 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)

[00307] **Пример** **47:** **5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(о-толил)пиразол-4-карбоксамид**



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(о-толил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, о-толилгидразин гидрохлорид (0.68 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.57 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.53 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.94 мин, m/z 355.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(о-толил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.30 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(о-толил)пиразол-4-карбонитрил (0.21 ммоль) давали, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-

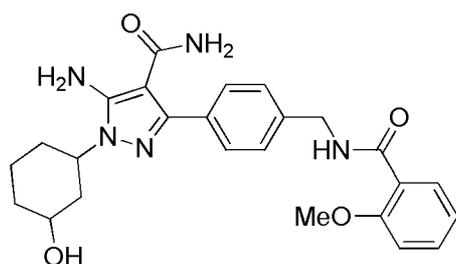
100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 438.3 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-(о-толил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(о-толил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.19 ммоль) давал, после дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 456.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.42 мин, m/z 456.3 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.81 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.82 (dd, $J=7.4, 1.7$ Гц, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.10 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.62 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[00308] Пример 48: 5-амино-1-(3-гидроксициклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

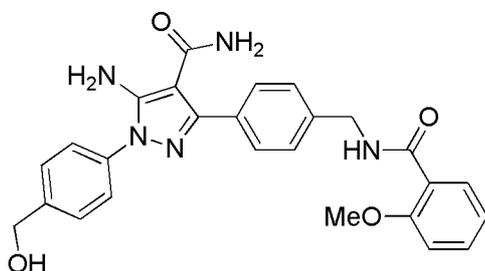


Борогидрид натрия (836 мг, 22.10 ммоль) добавляли к раствору 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-(3-оксоциклогексил)пиразол-4-карбоксамид (0.44 ммоль) в MeOH (15 мл), охлаждали до 0 °С. Реакционной смеси давали вернуться к КТ, а затем нагревали до 60 °С в течение 14 ч, после окончания выделения газа. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С, добавляли еще борогидрид натрия (22.1 ммоль) и снова нагревали реакционную смесь до 60 °С. затем смесь охлаждали и гасили

хлоридом аммония, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили на сульфате натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.30 мин, m/z 464.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.90 мин, m/z 464.3 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.5, 1.8$ Гц, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.6, 0.9$ Гц, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.70 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.39-1.21 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 1H).

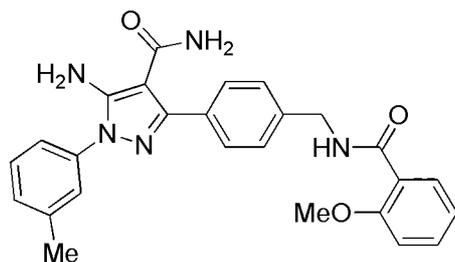
[00309] Пример 49: 5-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



К раствору 4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]бензойной кислоты (0.05 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли боран-диметилсульфид (0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч, гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (1 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.01 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.31

мин, m/z 472.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.95 мин, m/z 472.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.75 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 4H), 3.90 (s, 3H).

[00310] Пример 50: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(*m*-толил)пиразол-4-карбоксаимид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(*m*-толил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.29 ммоль) и *m*-толилгидразин (0.34 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.02 мин, m/z 353.0 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(*m*-толил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.39 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(*m*-толил)пиразол-4-карбонитрил (0.20 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.76 мин, m/z 438.3 $[M+H]^+$

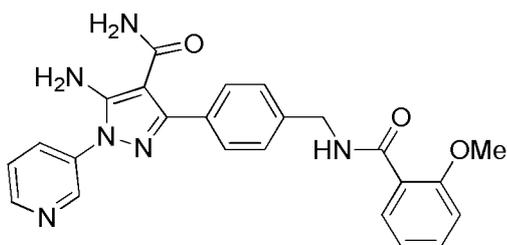
5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(*m*-толил)пиразол-4-карбоксаимид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-

циано-1-(*m*-толил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.19 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 456.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.59 мин, m/z 456.3 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.75 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.51-7.37 (m, 6H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[00311] **Пример** **51:** **5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(3-пиридил)пиразол-4-карбоксамид**



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-пиридил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н без триэтиламина, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.42 ммоль) и 3-пиридилгидразин (0.46 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.42 ммоль) в форме белого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 5.21 мин, m/z 339.9 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-пиридил)пиразол-4-карбонитрил (0.42 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.46 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.30 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

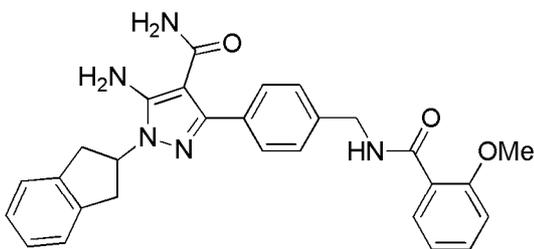
условия, короткий цикл): 4.44 мин, m/z 425.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-(3-пиридил) пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-пиридил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид (0.14 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.29 мин, m/z 443.4 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.86 мин, m/z 443.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.86 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.76 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 8.60 (dd, $J=4.9, 1.6$ Гц, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H) 7.03 (td, $J=7.7, 1.1$ Гц, 1H), 6.63 (br s, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H)

[00312] Пример 52: 5-амино-1-индан-2-ил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-(индан-2-илиденамино) карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 2-инданон (1.14 ммоль) и трет-бутилкарбазат (1.36 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.89 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 9.54 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

Индан-2-илгидразина гидрохлорид

Трет-бутил-N-(индан-2-илиденамино) карбамат (0.89 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли раствор комплекса боран -

диметилсульфид (2 М в ТГФ, 1.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч до тех пор, пока ТСХ не демонстрировала полное поглощение исходного материала. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли раствором хлороводорода (1.25 М в MeOH, 9.04 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный индан-2-илгидразин гидрохлорид (0.89 ммоль). УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 0.83 мин, m/z 149.0 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-индан-2-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.68 ммоль) и индан-2-илгидразина гидрохлорид (0.82 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.45 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.09 мин, m/z 381.1 $[\text{M}+2]^+$

N-[4-(5-амино-4-циано-1-индан-2-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-индан-2-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.45 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.63 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение бензамид (0.34 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 8.27 (dd, $J=7.8$, 1.8 Гц, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.73 (d, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (dd, $J=16.1$, 7.1

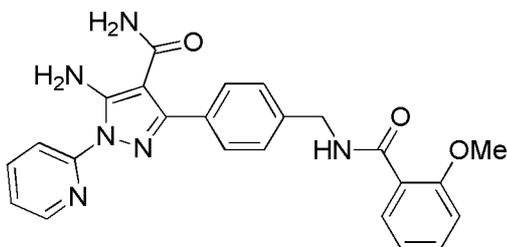
Гц, 2H), 3.45 (dd, $J=16.4, 8.7$ Гц, 2H).

5-амино-1-индан-2-ил-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-индан-2-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.11 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.65 мин, m/z 482.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.85 мин, m/z 482.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.72 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=6.2, 1.7$ Гц, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 4H).

[00313] Пример 53: 5-амино-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2-пиридил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-пиридил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H без триэтиламина, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (1.24 ммоль) и 2-гидразинопиридин (1.36 ммоль) давали указанное в заголовке неочищенное соединение (1.24 ммоль, предположительный количественный выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.03 мин, m/z 340.1 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

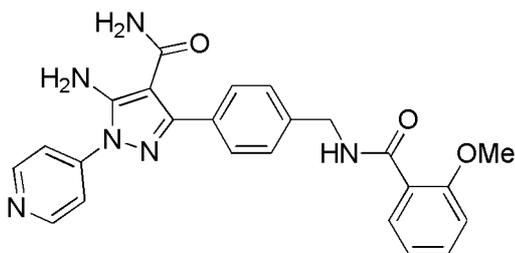
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-пиридил)пиразол-4-карбонитрил (0.44 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]борануид калия (0.48 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.31 ммоль, 70% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.77 мин, m/z 425.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-(2-пиридил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.31 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 443.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.67 мин, m/z 443.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.3 Гц, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.9 Гц, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.6, 0.8 Гц, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

[00314] Пример 54: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-(4-пиридил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-пиридил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н без триэтиламина, 4-пиридилгидразин (1.44 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-

метилен]пропандинитрил (1.31 ммоль) давали указанное в заголовке неочищенное соединение (1.31 ммоль) в форме белого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 4.66 мин, m/z 341.9 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

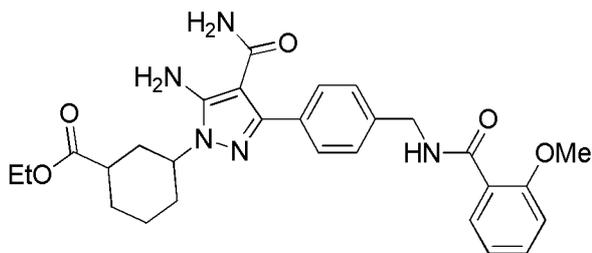
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-пиридил)пиразол-4-карбонитрил (0.44 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.48 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.36 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.37 мин, m/z 425.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(4-пиридил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.36 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.19 мин, m/z 443.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.67 мин, m/z 443.1 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.76 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 8.69-8.67 (m, 2H), 7.75 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.03 (td, $J=7.6$, 1.0 Гц, 1H), 6.81 (br s, 2H), 4.57 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00315] Пример 55: **этил 3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 1)**



Этил-3-(*трет*-
бутоксикарбонилгидразоно) циклогексанкарбоксилат

В соответствии с общей процедурой E, этил 3-оксоциклогексанкарбоксилат (5.04 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (5.30 ммоль) перемешивали в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь гасили метанолом (MeOH), а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой пропускали через разделитель фаз и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке неочищенное соединение (3.77 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 285.1 [M+H]⁺

Этил 3-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат

В соответствии с общей процедурой O, этил 3-(*трет*-бутоксикарбонилгидразоно)циклогексанкарбоксилат (3.77 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (3.04 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (изомер 1, 1.47 ммоль) и указанное в заголовке соединение (изомер 2, 1.21 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 1): 2.05 мин, m/z 419.1 [M+2]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 2): 2.11 мин, m/z 419.1 [M+2]⁺

Этил-3-[5-амино-4-циано-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 1)

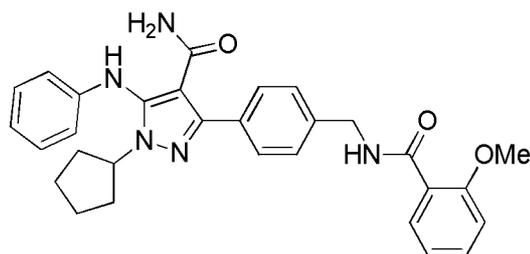
В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[2-

метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (1.11 ммоль) и этил-3-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 1, 0.72 ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и промывали дихлорметаном. Раствор разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические пропускали через разделитель фаз и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке неочищенное соединение (изомер 1, 0.72 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.83 мин, m/z 502.3 [M+H]⁺

Этил-3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 1)

В соответствии с общей процедурой L, этил-3-[5-амино-4-циано-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 1, 0.30 ммоль), давал после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.03 ммоль, 10%). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 520.4 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.76 мин, m/z 520.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, J =7.6, 1.0 Гц, 1H), 6.27 (br s, 2H), 4.55 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.93-1.43 (m, 6H), 1.22 (t, J=6.9 Гц, 3H)

[00316] Пример 56: 5-анилино-1-циклопентил-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксаимид



5-анилино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

К суспензии 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила (0.15 ммоль), фенилбороновой кислоты (0.30 ммоль) и ацетата меди (II) (0.15 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли триэтиламин (0.30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-60% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.30 мин, m/z 407.0 [M]⁺

N-[4-(5-анилино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-анилино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.10 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.04 мин, m/z 492.1 [M+H]⁺

5-анилино-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[4-(5-анилино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.09 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-3% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.88 мин, m/z 510.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.47 мин, m/z 510.2 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.22-7.09 (m, 4H),

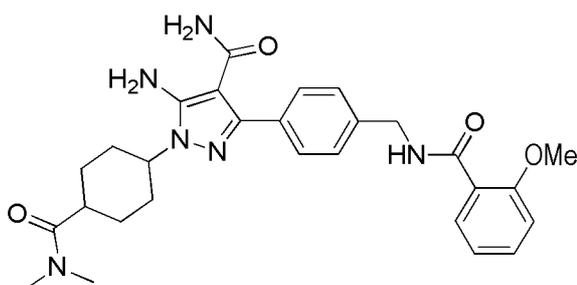
7.08–6.95 (m, 2H), 6.80–6.72 (m, 1H), 6.61 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 4.67–4.57 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.01–1.76 (m, 6H), 1.63–1.48 (m, 2H).

[00317]

Пример

57:5-амино-1-[4-

(диметилкарбамоил) циклогексил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид (Изомеры 1, Пример 57а, и 2, Пример 57b)



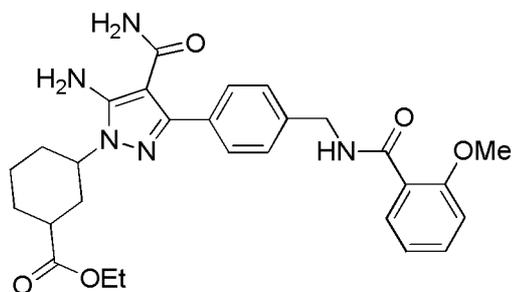
5-амино-1-[4-(диметилкарбамоил) циклогексил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

Раствор пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 0.14 ммоль) добавляли к раствору диметиламина (2 М в ТГФ, 0.92 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0.27 ммоль) и 4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (0.09 ммоль) в ТГФ (0.50 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли последовательно дополнительное количество диметиламина (2 М в ТГФ, 0.92 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0.27 ммоль) и раствор пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 0.14 ммоль) добавляли при 40°C в течение 48 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разделяли между водой и ДХМ. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0–8% MeOH в ДХМ давала указанное в заголовке соединение (изомер 1: 0.04 ммоль, 42% выход) и получали указанное в заголовке соединение (изомер 2: 0.02 ммоль) в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл; изомер 1): 1.40 мин, m/z 519.3

[M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл; изомер 1): 3.71 мин, m/z 519.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, изомер 1): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H).

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл; изомер 2): 1.37 мин, m/z 519.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл; изомер 2): 3.67 мин, m/z 519.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, изомер 2): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H).

[00318] Пример 58: **этил 3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 2)**



Этил 3-[5-амино-4-циано-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 2)

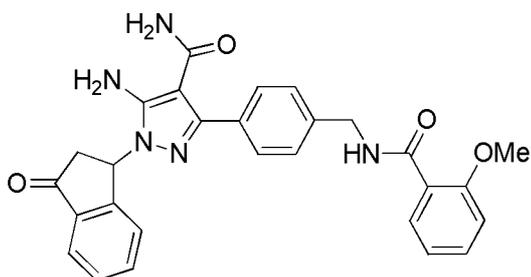
В соответствии с общей процедурой К, **этил 3-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 2, 0.72 ммоль)** и **трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (1.11 ммоль)** давали указанное в заголовке неочищенное соединение (изомер 2, 0.72 ммоль, расчетный количественный выход). УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 502.3 $[M+H]^+$

Этил 3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 2)

В соответствии с общей процедурой L, этил 3-[5-амино-4-циано-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 2, 0.30 ммоль) давало после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (изомер 2, 0.02 ммоль, 6% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 520.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.23 мин, m/z 520.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 0.7 Гц, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.66 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

[00319] Пример 59: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1- (3-оксоиндан-1-ил) пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-*N*- [(3-оксоиндан-1-илиден) амино] карбамат

В соответствии с общей процедурой E, 1,3-индандион (1.37 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (1.44 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 10-50% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.86 ммоль, 62% выход) в виде желтого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 10.19 (s, 1H), 7.90-7.88

(m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

Трет-бутил-*N*-[(3-оксоиндан-1-ил)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой F, *трет*-бутил-*N*-[(3-оксоиндан-1-илиден)амино]карбамат (0.75 ммоль) давал указанное в заголовке неочищенное соединение (0.57 ммоль) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.41 мин, m/z 285.1 [M+Na]⁺

[(3-оксоиндан-1-ил)амино]аммоний; 2,2,2-трифторацетат

К раствору *трет*-бутил-*N*-[(3-оксоиндан-1-ил)амино]карбамата (0.57 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке неочищенное соединение (0.57 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 7.89-7.35 (m, 4H), 5.21-5.10 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-оксоиндан-1-ил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.46 ммоль) и [(3-оксоиндан-1-ил)амино]аммоний; 2,2,2-трифторацетат (0.10 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.84 мин, m/z 394.9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-оксоиндан-1-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

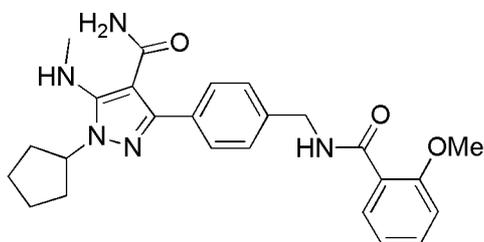
В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-оксоиндан-1-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.1 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.13 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 478.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-(3-оксоиндан-1-ил) пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-оксоиндан-1-ил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метоксибензамид (0.03 ммоль) давал, после очистки масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. СВЭЖХ-ХМС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.47 мин, m/z 496.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.74 мин, m/z 496.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.69 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.56 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 4H), 7.14 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.20 (dd, $J=7.7, 3.5$ Гц, 1H), 4.50 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (dd, $J=18.5, 7.6$ Гц, 1H), 3.03 (dd, $J=18.6, 3.4$ Гц, 1H).

[00320] Пример 60: 1-циклопентил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-5-(метиламино) пиразол-4-карбоксамид



3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(метиленамино) пиразол-4-карбонитрил

К раствору 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила (0.30 ммоль), растворенного в MeOH (3 мл) добавляли параформальдегид (0.91 ммоль) и метоксид натрия (25 вес. % в MeOH, 1.81 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, а затем разделяли между ДХМ и водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3), объединенные органические слои пропускали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в

заголовке неочищенное соединение (0.30 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.09 мин, m/z 377.0 $[M+MeOH+2]^+$

3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(метиламино)пиразол-4-карбонитрил

К раствору 3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(метиленамино)пиразол-4-карбонитрила (0.30 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли при 0°C борогидрид натрия (3.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Затем ее осторожно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Затем водный слой экстрагировали дихлорметаном ($\times 3$), и пропускали объединенные органические слои через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-60% EtOAc в гептане давала указанное в заголовке соединение (0.20 ммоль,) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.14 мин, m/z 347.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[4-циано-1-циклопентил-5-(метиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

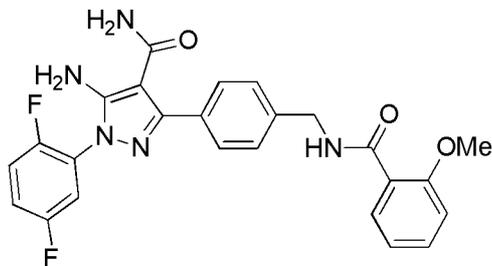
В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(метиламино)пиразол-4-карбонитрил (0.20 ммоль) и трифтор- [[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.22 ммоль) давал, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-60% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.11 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.85 мин, m/z 430.1 $[M+H]^+$

1-циклопентил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -5-(метиламино)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[4-циано-1-циклопентил-5-(метиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.11 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-4% MeOH в ДХМ и обращенно-фазовой препаративной колоночной

хроматографией с применением для элюирования 20–70% MeCN в воде, содержащем 0.1% муравьиной кислоты, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 448.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.30 мин, m/z 448.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ): 8.71 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 1H), 7.07–7.02 (m, 1H), 5.85–5.81 (m, 1H), 4.73–4.64 (m, 1H), 4.52 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.83 (d, $J=5.6$ Гц, 3H), 2.06–1.89 (m, 4H), 1.89–1.76 (m, 2H), 1.69–1.54 (m, 2H).

[00321] Пример 61: 5-амино-1-(2,5-дифторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,5-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н при к.т., 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.76 ммоль) и (2,5-дифторфенил)гидразин (0.76 ммоль) давали, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0–60% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.92 мин, m/z 375.0 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,5-дифторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,5-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.24 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.26 ммоль) давали, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0–10% MeOH в ДХМ,

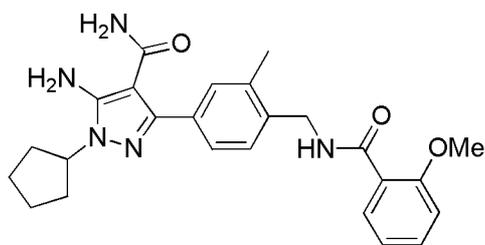
указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в виде темно-желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 460.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-(2,5-дифторфенил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,5-дифторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.26 ммоль) давали, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль, 10% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 478.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.42 мин, m/z 478.3 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.77 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=1.8, 7.7$ Гц, 1H), 7.57-7.41 (m, 8H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00322] Пример 62: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]-3-метил-фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[(4-бром-2-метил-фенил)метил]-2-метокси-бензамид

К раствору 4-бром-2-метил-бензонитрила (5.10 ммоль), растворенного в ТГФ (30 мл) добавляли, при 0 °С, раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1 М в ТГФ, 15.30 ммоль). Раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию гасили по каплям метанолом (MeOH). Летучие вещества концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли между водным раствором NaOH (1 М) и EtOAc. Органический слой сушили на сульфате натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего

получали неочищенный 4-бром-2-метил-фенил)метанами́н, который затем растворяли в ТГФ (20 мл), и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (15.29 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °С, а затем добавляли 2-метоксибензоилхлорид (5.61 ммоль). Затем его перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, после чего реакцию смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, осуществляли выделение и очистку (колоночная хроматография, 0-30% EtOAc в гептане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2.49 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.85 мин, m/z 336.1 [M+2]⁺

2-метокси-*N*-[[2-метил-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]бензамид

В соответствии с общей процедурой R, *N*-[[4-бром-2-метил-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (2.49 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (2.49 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.95 мин, m/z 382.2 [M+H]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой D, 2-метокси-*N*-[[2-метил-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]бензамид (2.04 ммоль) давал, после очистки (колоночная флэш-хроматография, 0-100% EtOAc в гептане) указанное в заголовке соединение (0.48 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 362.3 [M+H]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-метил-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

Карбонат цезия (0.63 ммоль) добавляли к смеси *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-фенил]метил]-2-метокси-бензамида (0.48 ммоль) и бромциклопентана (0.53 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 16 ч. Последующие выделение и очистка колоночной флэш-хроматографией с применением для элюирования 0-1% MeOH в ДХМ, указанное в

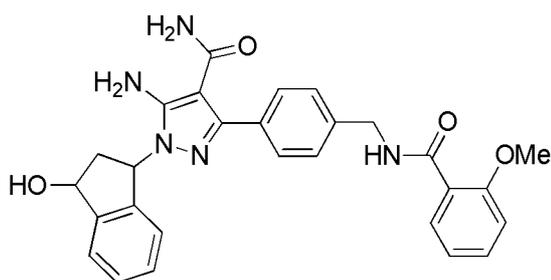
заголовке соединение (0.15 ммоль) получали. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.81 мин, m/z 430.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]-3-метил-фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-метил-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.15 ммоль) давал, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 25-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, m/z 448.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.04 мин, m/z 448.1 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.61 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.35 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.50 (d, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

[00323] Пример 63: 5-амино-1-(3-гидроксииндан-1-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-*N*-[(3-гидроксииндан-1-ил)амино]карбамат

трет-бутил-*N*-[(3-оксоиндан-1-илиден)амино]карбамат (0.58 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли раствор комплекса боран - диметилсульфид (2 М в ТГФ, 3.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и после выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение получали неочищенный (0.57 ммоль) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 287.0 $[M+Na]^+$

[(3-гидроксииндан-1-ил)амино]аммоний; 2,2,2-трифторацетат

К раствору *трет*-бутил-*N*-[(3-гидроксииндан-1-ил)амино]карбамата (0.57 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (57 ммоль) при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный [(3-гидроксииндан-1-ил)амино]аммоний; 2,2,2-трифторацетат (0.57 ммоль). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 7.57-7.31 (m, 4H), 5.04-4.99 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксииндан-1-ил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.46 ммоль) и [(3-гидроксииндан-1-ил)амино]аммония 2,2,2-трифторацетат (0.55 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.28 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.87 мин, 396.9 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-гидроксииндан-1-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

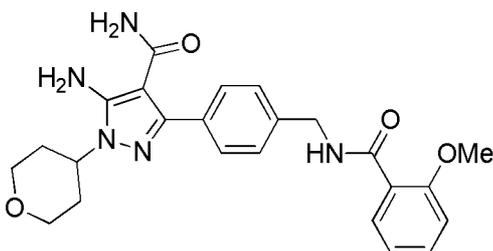
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксииндан-1-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.28 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.39 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.25 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.75 мин, m/z 480.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-(3-гидроксииндан-1-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-

циано-1-(3-гидроксииндан-1-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.10 ммоль) давал, после очистки масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 498.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.68 мин, m/z 498.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.71 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.36 (m, 6H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.68 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.52 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H)

[00324] Пример 64: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.27 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]борануид калия (0.30 ммоль) давали, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль, 72% выход) в виде темно-желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.51 мин, m/z 432.3 $[M+H]^+$

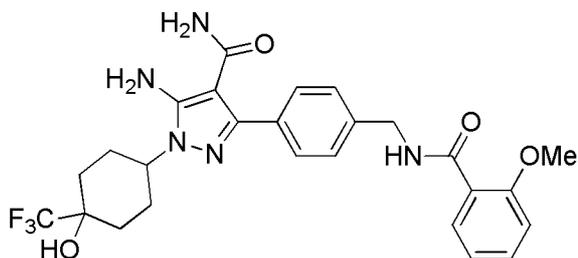
5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-

метокси-бензамид (0.33 ммоль) давали, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ с последующей очисткой на картридже ТФЭ СКО с применением для элюирования MeOH, указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 450.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.57 мин, m/z 450.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H).

[00325] Пример 65: 5-амино-1-[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



8-(трифторметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол

К раствору 1,4-циклогександионмоноэтиленацетата (6.40 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли, в атмосфере азота при 0 °С, триметил(трифторметил)силан (12.8 ммоль), а затем тетрабутиламмония фторид (1.0 М в ТГФ, 13.4 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (5.83 ммоль) в виде бледно-желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.00-3.92 (m, 4H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H).

4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексанон

К раствору 8-(трифторметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (5.84 ммоль) в ацетоне (29 мл) добавляли хлороводородную кислоту (4 M, 8.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. и после выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение (5.12 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 6.26 (br s, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H).

трет-бутил-N-[[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексиден]амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой E, 4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексанон (5.12 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (2.29 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 9.60 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O, трет-бутил N-[[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексиден]амино]карбамат (2.29 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.89 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.94 мин, m/z 430.9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид

В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил]пиразол-4-карбонитрил (0.42 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.46 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, m/z 514.1 [M+H]⁺

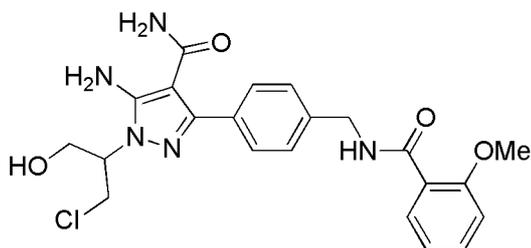
5-амино-1-[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил]-3-[4-

[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-[4-гидрокси-4-(трифторметил) циклогексил] пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид (0.24 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.095 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 532.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.91 мин, m/z 532.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.6$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.5, 1.0$ Гц, 1H), 6.34 (br s, 2H), 5.86 (br s, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H).

[00326] **Пример 66: 5-амино-1-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-этил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид**



Трет-бутил-*N*-(оксетан-3-илиденамино) карбамат

В соответствии с общей процедурой E, 3-оксетанон (6.94 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (7.29 ммоль) давали, после промывки неочищенного вещества гептаном, указанное в заголовке соединение (4.51 ммоль) в форме белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 10.25 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

Трет-бутил-*N*-(оксетан-3-иламино) карбамат

В соответствии с общей процедурой F, *трет*-бутил *N*-(оксетан-3-илиденамино) карбамат (4.40 ммоль) давал через 2 дня указанное в заголовке соединение (3.84 ммоль) в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.38 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.51 (t, $J=6.8$ Гц, 2H), 4.37 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

Оксетан-3-илгидразина гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой G, *трет*-бутил *N*-(оксетан-3-иламино)карбамат (3.84 ммоль) давало указанное в заголовке соединение (2.88 ммоль) в виде коричневого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.81–3.71 (m, 2H), 3.61–3.53 (m, 2H), 3.25–3.19 (m, 1H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-этил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H при 85°C в течение 2 ч, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.38 ммоль) и оксетан-3-илгидразина гидрохлорид (0.46 ммоль) давало указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.76 мин, m/z 357.1 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-амино-1-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-этил]-4-циано-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

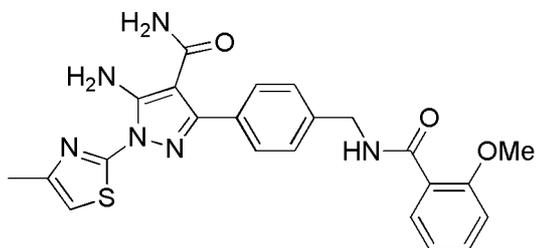
В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-этил]пиразол-4-карбонитрил (0.20 ммоль) и трифтор-[[2-(метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.28 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 440.2 $[\text{M}]^+$

5-амино-1-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-этил]-3-[4-[[2-(метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, *N*-[[4-[5-амино-1-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-этил]-4-циано-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.11 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.33 мин, m/z 458.2 $[\text{M}]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.98 мин, m/z 458.2 $[\text{M}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.51–7.41 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.11 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.59–4.52 (m,

3H), 4.02–3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78–3.67 (m, 2H).

[00327] Пример 67: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(4-метилтиазол-2-ил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-метилтиазол-2-ил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н при 85°C в течение 2 ч, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.76 ммоль) и (4-метилтиазол-2-ил)гидразин (0.91 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.32 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 362.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4-метилтиазол-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-метилтиазол-2-ил)пиразол-4-карбонитрил (86 мг, 0.24 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (100 мг, 0.37 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.64 мин, m/z 445.2 [M+H]⁺

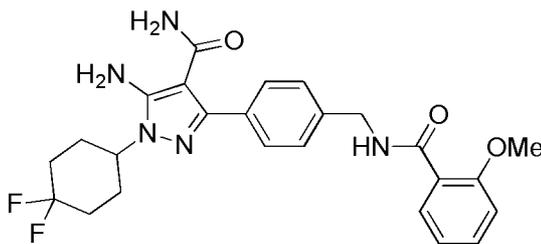
5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(4-метилтиазол-2-ил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4-метилтиазол-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.05 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.34 мин, m/z 463.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.01

мин, m/z 463.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.80-8.72 (m, 1H), 7.77 (dd, $J=7.8$, 1.9 Гц, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.59 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.14 (d, $J=1.2$ Гц, 3H)

[00328] Пример 68: 5-амино-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



(4,4-дифторциклогексил) гидразин гидрохлорид

К раствору 4,4-дифторциклогексанола (5.40 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли трифенилфосфин (8.10 ммоль) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (6.48 ммоль) в течение 16 ч при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли MeOH (30 мл), а затем раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 10.8 мл, 43.19 ммоль) добавляли и перемешивали смесь в течение 14 ч при к.т. После фильтрации фильтрат концентрировали и после добавления EtOAc получали указанное в заголовке соединение (3.52 ммоль) в форме белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.11-3.05 (m, 1H), 2.11-1.78 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 2H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифторциклогексил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н при 85°C в течение 2 ч, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (133 мг, 0.51 ммоль) и (4,4-дифторциклогексил) гидразина гидрохлорид (113 мг, 0.61 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (114 мг, 0.30 ммоль, 59% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.01 мин, m/z 383.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифторциклогексил) пиразол-3-

ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

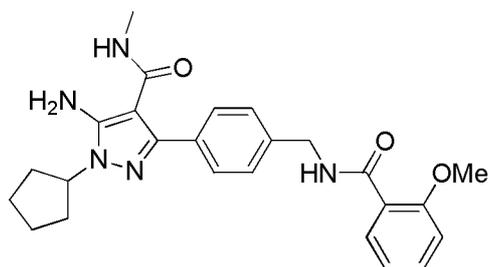
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифторциклогексил)пиразол-4-карбонитрил (0.30 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.45 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.26 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.79 мин, m/z 466.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифторциклогексил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (160 мг, 0.34 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.11 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 484.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.09 мин, m/z 484.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.20-1.89 (m, 8H).

[00329] Пример 69: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-*N*-метил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоновая кислота

Смесь этил-5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксилата (0.22 ммоль), гидроксида натрия (5 М в воде, 1 мл, 5.00 ммоль) и MeOH (3 мл) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Затем

Литий-3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 1)

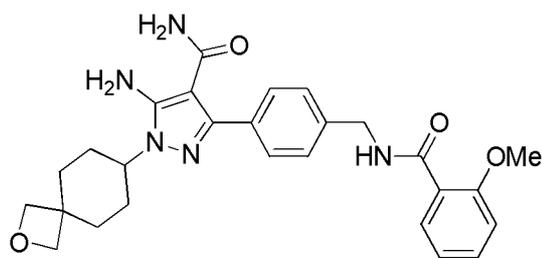
Суспензию гидроксида лития (9 мг, 0.39 ммоль) в растворе этил-3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилата (изомер 1, 0.19 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) и воды (0.4 мл) нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.19 ммоль), которое сразу применяли на следующем этапе. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 492.1 [M+H]⁺

5-амино-1-[3-(диметилкарбамоил)циклогексил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (изомер 1)

литий-3-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат (изомер 1, 95 мг, 0.19 ммоль) в ТГФ (2 мл) с раствором диметиламина (2 М в ТГФ, 0.05 мл, 0.96 ммоль) и раствором пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 0.34 мл, 0.57 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 48 ч. После выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.03 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 519. 2 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.87 мин, m/z 519.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 7H).

[00331] Пример 71: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илиденамино)карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-он (120 мг, 0.86 ммоль) и трет-бутилкарбазат (136 мг, 1.03 ммоль) давали неочищенный трет-бутил-N-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илиденамино)карбамат (0.86 ммоль) в форме белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 9.58 (s, 1H), 4.33 (s, 4H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиразол-4-карбонитрил

Трет-бутил-N-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-илиденамино)карбамат (0.85 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли раствор комплекса боран - диметилсульфид (2 М в ТГФ, 0.73 мл, 1.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества концентрировали и растворяли остаток в ДХМ (5 мл), после чего добавляли ТФУК (0.88 мл, 4.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и растворяли остаток в EtOH (10 мл). Затем добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.65 ммоль) и триэтиламин (3.23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали. Очистка давало указанное в заголовке соединение (0.30 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.96 мин, m/z 386.9 [M]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

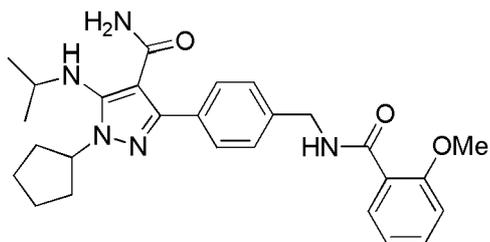
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.22 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид

калия (0.31 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, 472.2 m/z [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.24 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.65 мин, m/z 490.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.89 мин, m/z 490.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.7 Гц, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 2H).

[00332] Пример 72: 1-циклопентил-5-(изопропиламино)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(изопропиламино)пиразол-4-карбонитрил

Смесь 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила (0.30 ммоль), карбоната цезия (0.91 ммоль) и 2-бромпропана (0.72 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагревали до 50°C в течение 16 ч. После выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.45 мин, m/z 375.0 [M+2]⁺

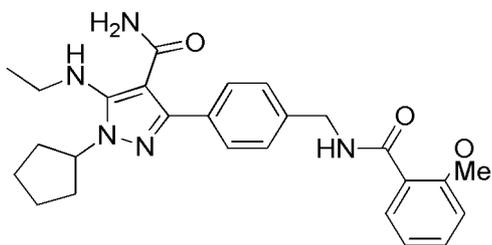
N-[[4-[4-циано-1-циклопентил-5-(изопропиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(изопропиламино)пиразол-4-карбонитрил (0.13 моль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.18 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.18 мин, m/z 458.2 $[M+H]^+$

1-циклопентил-5-(изопропиламино)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамида

В соответствии с общей процедурой L, *N*-[[4-[4-циано-1-циклопентил-5-(изопропиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.12 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.99 мин, m/z 476.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.71 (t, $J=6.4$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=8.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 5.29 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.06-1.79 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.11 (d, $J=6.4$ Гц, 6H).

[00333] Пример 73: 1-циклопентил-5-(этиламино)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамида



3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(этиламино)пиразол-4-карбонитрил

Смесь 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила (0.30 ммоль) и карбоната цезия (295 мг, 0.91 ммоль) и йодозтана (0.36 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при к.т. в

течение 14 ч. После выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.33 мин, m/z 361.0 $[M+2]^+$

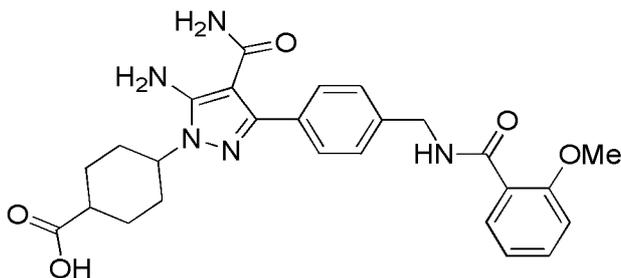
N-[[4-[4-циано-1-циклопентил-5-(этиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-5-(этиламино)пиразол-4-карбонитрил (0.15 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]борануид калия (0.22 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.14 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.11 мин, m/z 444.2 $[M+H]^+$

1-циклопентил-5-(этиламино)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[4-циано-1-циклопентил-5-(этиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.14 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.84 мин, m/z 462.2 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.71 (t, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.63 (t, $J=6.4$ Гц, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.12 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

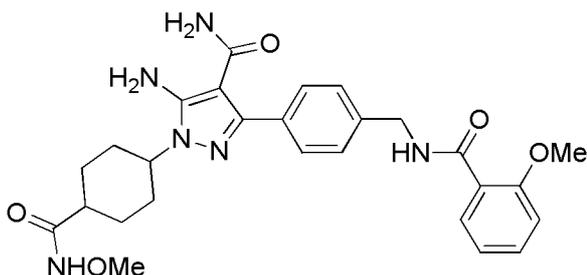
[00334] Пример 74: Пример 78: 4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоновая кислота



4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоновая кислота

Гидроксид лития (6.16 ммоль) добавляли к раствору этил-4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилата (0.62 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь подкисляли до ~рН 2 хлороводородной кислотой (1 М). Выделение и очистка давали неразделяемую смесь цис- и транс-изомеров указанного в заголовке соединения (0.39 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.32 мин, m/z 492.3 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.67 мин, m/z 492.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , цис/транс смесь): 12.1 (br s, 1H), 8.73 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.40-6.25 (m, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64-2.10 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.93-1.39 (m, 6H).

[00335] **Пример 75:** **5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[4-(метоксикарбамоил)циклогексил]пиразол-4-карбоксамид**

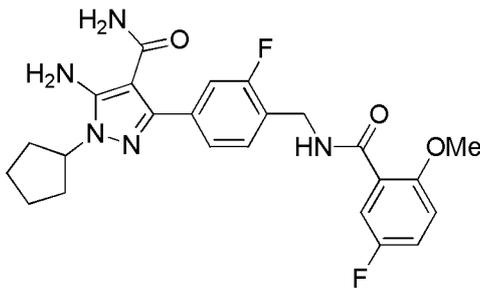


5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[4-(метоксикарбамоил)циклогексил]пиразол-4-карбоксамид

Раствор пропилфосфонового ангерида (50 вес. % в EtOAc, 0.27 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0.92 ммоль), метоксиамина гидрохлорида (0.22 ммоль) и 4-[5-амино-4-карбамоил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоновой кислоты (0.18 ммоль) в ТГФ (1 мл)

перемешивали при 80°C в течение 16 ч, охлаждали до к.т. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 521.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.58 мин, m/z 521.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , цис/транс смесь): 11.02 (s, 0.45H), 10.95 (s, 0.55H), 8.78-8.70 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.36 (s, 0.90H), 6.30 (s, 1.10H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 0.45H), 2.12-1.92 (s, 2.55H), 1.92-1.49 (m, 6H).

[00336] **Пример 76: 5-амино-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид**



(4-бром-2-фтор-фенил)метанами́н

4-бром-2-фторбензонитрил (5.00 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям раствор комплекса боран - тетрагидрофуран (1 М в ТГФ, 15.0 мл). Раствор перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, а затем доводили до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли по каплям MeOH (30 мл) и концентрировали раствор при пониженном давлении. Остаток разделяли между водным раствором NaOH (1 М) и EtOAc. Органический слой подвергали процедуре выделения, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5.00 ммоль) в виде желтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.42-7.27 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 3.65 (t, $J=6.6$ Гц, 2H).

N-[(4-бром-2-фтор-фенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

Раствор (4-бром-2-фтор-фенил)метанамина (5.00 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по каплям к смеси 5-фтор-2-метоксибензойной

кислоты (1.03 г, 6.04 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (5.22 мл, 30.0 ммоль) и раствора пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 4.46 мл, 7.50 ммоль) в ТГФ (17 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. После выделения и концентрирования получали указанное в заголовке соединение (3.18 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.98 мин, m/z 357.9 [M+2]⁺

5-фтор-*N*-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой R, *N*-[(4-бром-2-фтор-фенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (3.34 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (3.30 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.14 мин, m/z 404.0 [M+H]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1*H*-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой D, 5-фтор-*N*-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (1.65 ммоль) и 5-амино-3-бром-1*H*-пиразол-4-карбонитрил (1.34 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.78 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 384.0 [M+H]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

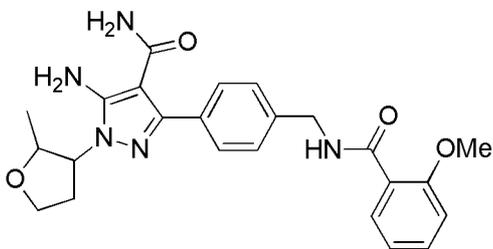
Карбонат цезия (1.64 ммоль), *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1*H*-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (1.27 ммоль) и бромциклопентан (1.39 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагревали до 80 °С в течение 18 ч. После выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.04 мин, m/z 452.1 [M+H]⁺

5-амино-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-

метокси-бензамид (0.11 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.93 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 5.12 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.81 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.56 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H).

[00337] Пример 77: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид (изомер 1)



Трет-бутил-N-[(2-метилтетрагидрофуран-3-илиден)амино]карбамат

Трет-бутилкарбазат (11.99 ммоль) и 2-метилтетрагидро-3-фуранон (9.99 ммоль) в EtOH (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном, промывали последовательно водой насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9.99 ммоль) в форме белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.22 (s, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.44 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

(2-метилтетрагидрофуран-3-ил) гидразин

В соответствии с общими процедурами Т и У, трет-бутил N-[(2-метилтетрагидрофуран-3-илиден)амино]карбамат (9.99 ммоль) давал, после очистки с применением картриджа ТФЭ СКО с применением для элюирования 1 М раствора NH_3 в MeOH, (2-

метилтетрагидрофуран-3-ил) гидразин (9.33 ммоль). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.03-3.66 (m, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-метилтетрагидрофуран-3-ил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (1.90 ммоль) и (2-метилтетрагидрофуран-3-ил) гидразин (2.28 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение в виде смеси неразделимых стереоизомеров (600 мг, 1.73 ммоль, 91% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, смесь диастереоизомеров): 2.02 мин, m/z 349.0 $[\text{M}+2]^+$ и 2.07 мин, m/z 349.0 $[\text{M}+2]^+$

N-[4-[5-амино-4-циано-1-[2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

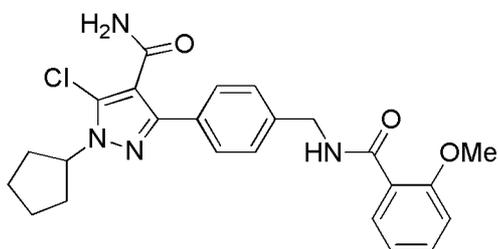
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-метилтетрагидрофуран-3-ил) пиразол-4-карбонитрил (0.86 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (1.21 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.17 ммоль) и (изомер 2, 0.32 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 1): 1.98 мин, m/z 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 2): 1.96 мин, m/z 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид (изомер 1)

В соответствии с общей процедурой Л, N-[4-[5-амино-4-циано-1-[2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (изомер 1, 0.17 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.09 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.03 мин, m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.49 мин, m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.08-7.00

(m, 1H), 6.43 (br s, 2H), 4.55 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.2$ Гц, 3H).

[00338] Пример 78: 5-хлор-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



3-(4-бромфенил)-1H-пиразол-5-ол

Раствор этил 3-(4-бромфенил)-3-оксопропаноат (12.2 ммоль) в EtOH (20 мл) и раствор гидразина гидрата (55-60% в воде, 12.2 ммоль) перемешивали в течение 40 мин при к.т. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке неочищенное соединение (12.2 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 240.6 $[M+2]^+$

3-(4-бромфенил)-5-хлор-1H-пиразол-4-карбальдегид

К оксихлориду фосфора (29.3 ммоль) медленно добавляли в атмосфере азота при 0°C безводный ДМФА (1.0 мл). Затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 5 мин, затем к реакционной смеси добавляли 3-(4-бромфенил)-1H-пиразол-5-ол (4.18 ммоль) при 0 °С. После добавления реакционную смесь нагревали при 85 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и гасили насыщенным раствором карбоната калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (2.31 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 286.8 $[M+H]^+$

3-(4-бромфенил)-5-хлор-1-циклопентил-пиразол-4-карбальдегид

В соответствии с общей процедурой N, 3-(4-бромфенил)-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбальдегид (2.31 ммоль), карбонат цезия (4.62 ммоль) и бромциклопентан (3.47 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (1.35 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.49 мин, m/z 354.9 $[M+H]^+$

3-(4-бромфенил)-5-хлор-1-циклопентил-пиразол-4-карбоновая кислота

К суспензии 3-(4-бромфенил)-5-хлор-1-циклопентил-пиразол-4-карбальдегида (0.46 ммоль) в воде (5 мл) добавляли перманганат калия (0.91 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч, а затем охлаждали до КТ, фильтровали через целит® и промывали водой и EtOAc. Два слоя разделяли и водный слой подкисляли до pH 1 1 М раствором HCl. Затем водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали смесь указанного в заголовке соединения и 3-(4-бромфенил)-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (в отношении 1:2) (0.86 ммоль), которое использовали как есть на следующем этапе. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.31 мин, m/z 370.9 $[M+H]^+$

3-(4-бромфенил)-5-хлор-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид

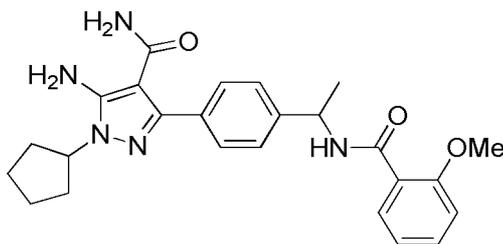
Смесь 3-(4-бромфенил)-5-хлор-1-циклопентил-пиразол-4-карбоновой кислоты и 3-(4-бромфенил)-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (в отношении 1:2) (0.86 ммоль) в тионилхлориде (4.30 ммоль) нагревали при 80 °С в течение 1 ч. Избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали коричневое масло, которое растворяли в безводном ДХМ (1.9 мл) в атмосфере азота при 0°С с ледяной ванной. К охлажденной реакционной смеси добавляли по каплям гидроксид аммония (30 вес. % в воде, 8.58 ммоль), а затем перемешивали ее до КТ в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли в ДХМ и промывали водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3) сушили объединенные органические слои сушили

над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.24 мин, m/z 369.9 $[M+H]^+$

5-хлор-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-5-хлор-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид (0.10 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (29 мг, 0.11 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.23 мин, m/z 453.0 $[M]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 6.07 мин, m/z 453.1 $[M]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.71 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.63 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.14 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.51 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H).

[00339] Пример 79: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[1-[(2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[1-(4-бромфенил)этил]-2-метокси-бензамид

Раствору 4-бром- α -метилбензиламина (6.57 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (9.85 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) и 2-метоксибензоилхлориде (7.22 ммоль) при 0 °С затем давали вернуться к КТ и перемешивали в течение 15 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты

промывали водой (2×30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (6.19 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.96 мин, m/z 336.1 [M+2]⁺

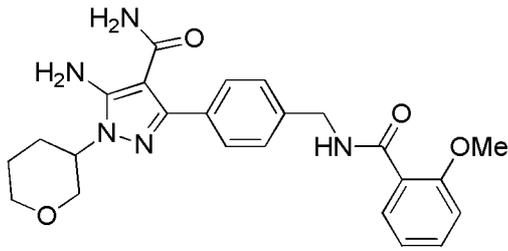
2-метокси-N-[1-[4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]бензамид

В соответствии с общей процедурой J, N-[1-(4-бромфенил)этил]-2-метокси-бензамид (0.90 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.87 ммоль) в виде оранжевого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.12 мин, m/z 382.1 [M+H]⁺

5-амино-1-циклопентил-3-[4-[1-(2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой D, 5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид (0.26 ммоль) и 2-метокси-N-[1-[4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]бензамид (0.26 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.47 мин, m/z 448.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 5.82 мин, m/z 448.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.52 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.42 (m, 5H), 7.14 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.48 (d, J=7.0 Гц, 3H)

[00340] Пример 80: 5-амино-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой Н, при к.т., 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле] пропандинитрил (0.49 ммоль) и тетрагидропиран-3-илгидразина гидрохлорид (0.49 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.17 мин, m/z 346.9 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил) фенил] метил] -2-метокси-бензамид

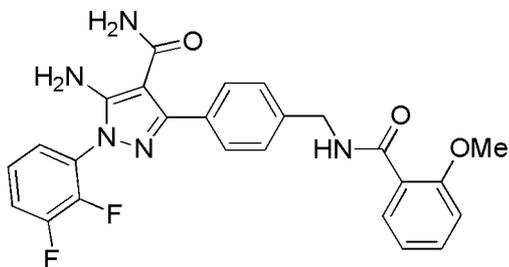
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.24 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.27 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 432.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил) фенил] метил] -2-метокси-бензамид (0.21 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 450.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 5.07 мин, m/z 450.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.55 (d,

$J=6.1$ Гц, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 5H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H).

[00341] **Пример 81: 5-амино-1-(2,3-дифторфенил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид**



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,3-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.38 ммоль) и (2,3-дифторфенил)гидразин (0.46 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.29 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.08 мин, m/z 376.9 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,3-дифторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

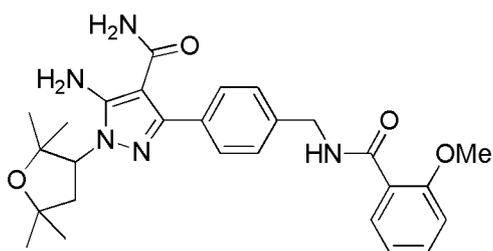
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,3-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.29 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.41 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.14 ммоль) в виде серого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.89 мин, m/z 460.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-(2,3-дифторфенил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,3-дифторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.14 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль, 22% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.77 мин, m/z 478.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.21 мин, m/z 478.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.76 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.77 (dd, $J=7.6, 1.6$ Гц, 1H), 7.66-7.34 (m, 8H), 7.16 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00342] Пример 82: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил N-[(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-илиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, дигидро-2,2,5,5-третраметил-3(2H)-фуранон (1.63 ммоль) и трет-бутилкарбазат (258 мг, 1.95 ммоль) давалио указанное в заголовке неочищенное соединение (1.62 ммоль) в форме белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.11 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 1.34 (s, 6H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-4-карбонитрил

Трет-бутил N-[(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-илиден)амино]карбамат (1.62 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли раствор комплекса боран - диметилсульфид (2 М в ТГФ, 2.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч до тех пор, пока ТСХ не демонстрировала полное поглощение исходного материала. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (5 мл), добавляли ТФУК (8.10 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.65 ммоль) и триэтиламин (3.23

ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.23 ммоль) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.33 мин, m/z 389.0 [M]⁺

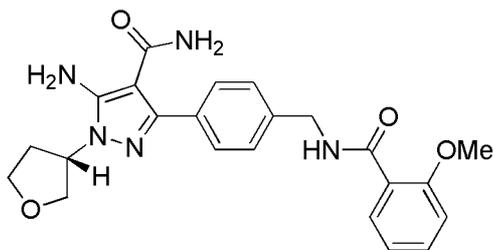
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.23 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.32 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.09 мин, m/z 474.2 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,5,5-третраметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.19 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.02 мин, m/z 492.2 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.79 мин, m/z 492.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.73 (t, *J*=6.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.5, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.54 (d, *J*=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[00343] Пример 83а: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид



[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]гидразина гидрохлорид

Раствор (3R)-тетрагидрофуран-3-ола (11.35 ммоль) в толуоле (20 мл), трифенилфосфине (17.0 ммоль) и ди-*трет*-бутилазодикарбоксилате (13.6 ммоль) перемешивали в атмосфере азота при к.т. в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, и снова растворяли остаток в MeOH (50 мл). Добавляли раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 90.79 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали в EtOAc и MeOH, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7.32 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.81–3.72 (m, 3H), 3.69–3.62 (m, 2H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.96–1.88 (m, 1H).

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

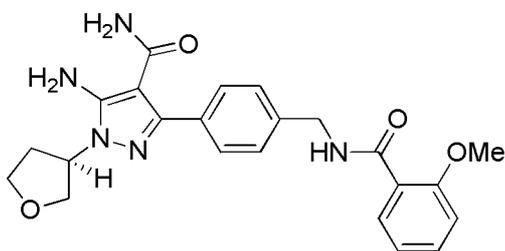
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил (0.39 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил]амино]метил]борануид калия (0.59 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.35 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.94 мин, m/z 418.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил]амино]метил]фенил]-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.18 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия,

короткий цикл): 1.32 мин, m/z 436.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.96 мин, m/z 436.1 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H).

[00344] Пример 83b: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил] пиразол-4-карбоксамид



[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил] гидразин гидрохлорид

Раствор (*S*)-(-)-3-гидрокситетрагидрофуран (11.4 ммоль) в толуоле (20 мл), трифенилфосфин (17.0 ммоль) и ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (13.6 ммоль) при 0°C перемешивали в течение 48 ч при к.т. в атмосфере азота. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. MeOH (50 мл), а затем добавляли раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 90.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т., а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5.4 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.82-3.62 (m, 5H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H)

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил] пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид

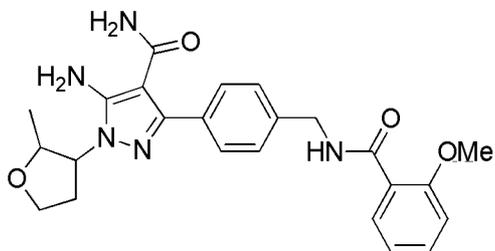
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил] пиразол-4-карбонитрил (0.27 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.41 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.27 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-

МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 418.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-[5-амино-4-циано-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.30 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.11 ммоль) в форме белого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 3.94 мин, m/z 436.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.96 мин, m/z 436.1 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

[00345] Пример 84: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид (изомер 2)

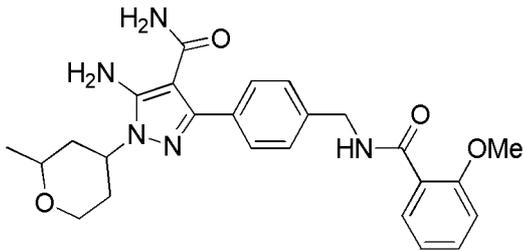


5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид (изомер 2)

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-[5-амино-4-циано-1-[2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (изомер 2, 0.32 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (изомер 2, 0.07 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.85 мин, m/z 450.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.02 мин, m/z 450.1 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.06-7.02

(m, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (q, $J=8.1$ Гц, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 0.83 (d, $J=6.1$ Гц, 3H).

[00346] Пример 85: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] -1-(2-метилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил N- [(2-метилтетрагидропиран-4-илиден) амино] карбамат

В соответствии с общей процедурой E, 2-метилдигидро-2H-пиран-4(3H)-он (2.03 ммоль) и трет-бутилкарбазат (2.23 ммоль) давали указанное в заголовке неочищенное соединение (2.04 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.56 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 3H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-метилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбонитрил

Трет-бутил-N- [(2-метилтетрагидропиран-4-илиден) амино] карбамат (2.03 ммоль) в ТГФ (10 мл) и раствор комплекса боран - диметилсульфид (2 М в ТГФ, 3.45 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 2 ч до тех пор, пока ТСХ не демонстрировала полное поглощение исходного материала. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли ТФУК (10.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли 2- [(4-бромфенил) -метокси-метиле]пропандинитрил (0.95 ммоль) и триэтиламин (4.75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч, охлаждали и концентрировали при

пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (0.25 ммоль смесь диастереоизомеров) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.85 мин, m/z 362.9 $[M+2]^+$

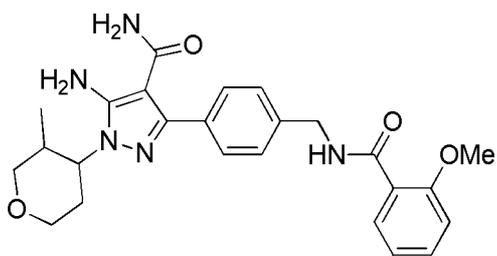
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-метилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-метилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбонитрил (0.23 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил] борануид калия (0.33 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 446.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-(2-метилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбоксамида

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-метилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (100 мг, 0.22 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 и 1.43 мин, m/z 464.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.12 и 3.20 мин, m/z 464.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , смесь диастереоизомеров): 8.74 (t, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 3H).

[00347] Пример 86: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-(3-метилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбоксамида



Трет-бутил-N-[(3-метилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 3-метилдигидро-2H-пиран-4(3H)-он (1.75 ммоль) и трет-бутилкарбазат (1.93 ммоль) давали указанное в заголовке неочищенное соединение (1.69 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.52 (s, 1H), 3.94–3.90 (m, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.75–3.69 (m, 1H), 3.49–3.44 (m, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.52–2.46 (m 1H), 2.31–2.23 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.20 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-метилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбонитрил

Трет-бутил-N-[(3-метилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат (1.69 ммоль), растворенный в ТГФ (10 мл), и раствор комплекса боран – диметилсульфид (2 М в ТГФ, 2.86 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 2 ч до тех пор, пока ТСХ не демонстрировала полное поглощение исходного материала. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (7 мл) и добавляли ТФУК (8.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (1.37 ммоль) и триэтиламин (6.84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (1.15 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.83 мин и 1.86 мин, m/z 362.9 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-метилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

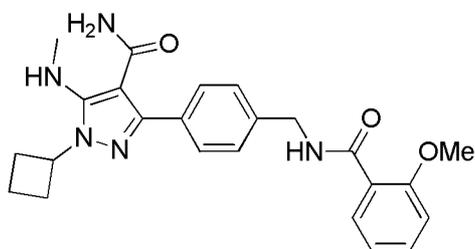
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-

бромфенил)-1-(3-метилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.48 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.71 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.48 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 мин и 1.61 мин, m/z 446.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(3-метилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-метилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.14 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, 1.38 мин, m/z 464.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 3.06 мин, 3.13 мин, m/z 464.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , смесь диастереоизомеров): 8.74 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (dd, $J=11.3, 3.5$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=11.2, 2.6$ Гц, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 0.80 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

[00348] Пример 87: 1-циклобутил-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-(метиламино)пиразол-4-карбоксамид



3-(4-бромфенил)-1-циклобутил-5-(метиламино)пиразол-4-карбонитрил

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклобутил-пиразол-4-карбонитрил (0.28 ммоль), растворенный в MeOH (2.8 мл), параформальдегид

(0.85 ммоль) и метоксид натрия (25 вес. % в MeOH, 1.70 ммоль) нагревали при 70°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. добавлял борогидрид натрия (2.84 ммоль) и выдерживали при к.т. в течение еще 16 ч. Затем реакционную смесь осторожно гасили водой. Затем водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Дополнительная очистка давала указанное в заголовке соединение (0.23 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.25 мин, m/z 331.0 [M]⁺

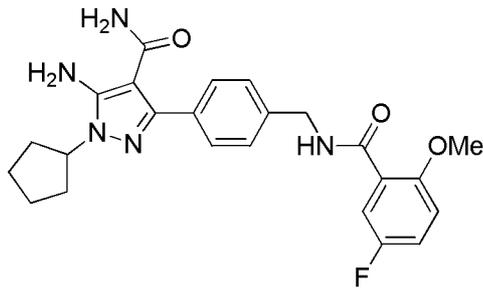
N-[[4-[4-циано-1-циклобутил-5-(метиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-1-циклобутил-5-(метиламино)пиразол-4-карбонитрил (0.23 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.25 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в виде белого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.11 мин, m/z 416.1 [M+N]⁺

1-циклобутил-3-[4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-(метиламино)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, *N*-[[4-[4-циано-1-циклобутил-5-(метиламино)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.17 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 434.1 [M+N]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.56 мин, m/z 434.1 [M+N]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ): 8.72 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.54 (d, *J*=8.2 Гц, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=8.2 Гц, 2H), 7.15 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.92 (q, *J*=5.6 Гц, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (d, *J*=5.4 Гц, 3H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H).

[00349] Пример 88: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



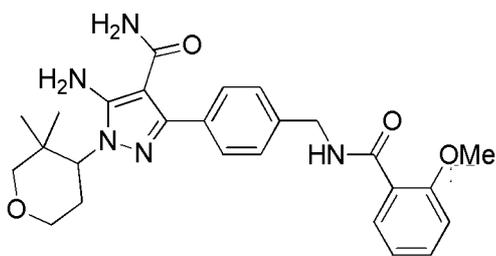
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил) фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] борануид калия (0.23 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.17 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.17 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.77 мин, m/z 434.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил) фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.17 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 452.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.62 мин, m/z 452.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.83 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.40 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=9.2, 4.3$ Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.65-4.66 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H)

[00350] Пример 89: 5-амино-1-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(3,3-диметилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 3,3-диметилдигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (1.72 ммоль) и трет-бутилкарбазат (1.89 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (1.70 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.46 (s, 1H), 3.77 (t, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.36 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

[(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)амино]аммоний; 2,2,2-трифторацетат

Трет-бутил-N-[(3,3-диметилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат (1.69 ммоль), растворенный в ТГФ (10 мл) и растворе комплекса боран - диметилсульфид (2 М в ТГФ, 2.88 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 2 ч до тех пор, пока ТСХ не демонстрировала полное поглощение исходного материала. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (7 мл) и добавляли ТФУК (8.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке неочищенное соединение (1.70 ммоль). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.93-3.89 (m, 1H), 3.33 (d, $J=11.2$ Гц, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.01 (d, $J=11.5$ Гц, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 0.88 (d, $J=11.2$ Гц, 6H).

(5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.76 ммоль) и [(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)амино]аммоний; 2,2,2-трифторацетат (0.91 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке

соединение (0.72 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 376.9 $[M+2]^+$

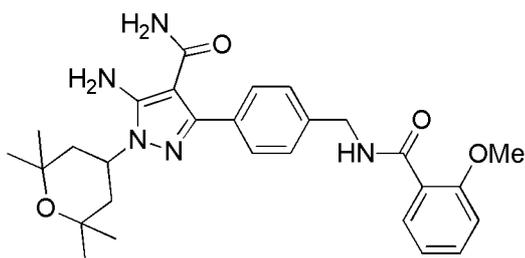
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.27 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.40 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.64 мин, m/z 460.1 $[M+N]^+$

5-амино-1-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3-диметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.21 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 478.1 $[M+N]^+$. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.30 мин, m/z 478.2 $[M+N]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.54 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 4.21 (dd, $J=11.1, 4.0$ Гц, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.20 (d, $J=11.1$ Гц, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

[00351] Пример 90: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,6,6-третраметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(2,2,6,6-третраметилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 2,2,6,6-третраметилоксан-4-он (1.60 ммоль) и трет-бутилкарбазат (2.44 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (1.44 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.47 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,6,6-третраметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбонитрил

Трет-бутил-N-[(2,2,6,6-третраметилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат (1.47 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и добавляли раствор комплекса боран - диметилсульфид (2 М в ТГФ, 4.40 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТФУК (36.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.76 ммоль) и триэтиламин (3.80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.09 мин, m/z 405.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,6,6-третраметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,6,6-третраметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.19 ммоль) и трифтор-[[2-(метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.27 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 488.1 [M+H]⁺

(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.80 мин, m/z 362.9 $[M+2]^+$

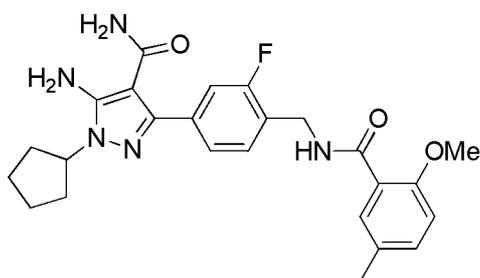
N-[[4-[4-циано-5-(метиламино)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-5-(метиламино)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.65 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.71 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.44 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 446.1 $[M+H]^+$

3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-(метиламино)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[4-циано-5-(метиламино)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.44 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, m/z 464.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.08 мин, m/z 464.1 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 8.71 (t, $J=6.6$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.48 (td, $J=8.4$, 1.8 Гц, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=8.1$, 0.7 Гц, 1H), 6.7 (br s, 1H), 5.80 (q, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=11.2$, 3.8 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.84 (d, $J=5.6$ Гц, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H).

[00353] Пример 92: 5-амино-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[[2-метокси-5-метил-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[(4-бром-2-фтор-фенил)метил]-2-метокси-5-метил-бензамид

Раствор (4-бром-2-фтор-фенил)метанамина (5.00 ммоль) в ТГФ (4 мл), раствор пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 7.50 ммоль) в ТГФ (6 мл), 2-метокси-5-метилбензойную кислоту (6.04 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8.88 ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3.51 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.05 мин, *m/z* 353.9 [M+2]⁺

N-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-2-метокси-5-метил-бензамид

В соответствии с общей процедурой R, *N*-[(4-бром-2-фтор-фенил)метил]-2-метокси-5-метил-бензамид (3.51 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (3.51 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.18 мин, *m/z* 400.1 [M+H]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-5-метил-бензамид

В соответствии с общей процедурой D, *N*-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-2-метокси-5-метил-бензамид (3.51 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (1.03 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 мин, *m/z* 380.0 [M+H]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-5-метил-бензамид

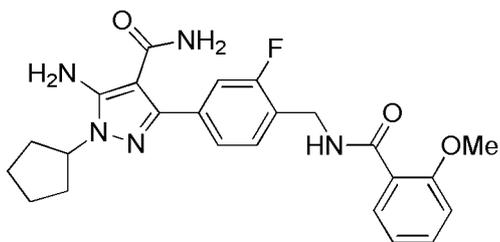
Карбонат цезия (1.34 ммоль), *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-5-метил-бензамид (1.03 ммоль) и бромциклопентан (1.13 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3.5 ч, затем охлаждали до КТ и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка

давала указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.21 мин, m/z 448.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[[2-метокси-5-метил-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-5-метил-бензамид (0.07 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль, 24% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.10 мин, m/z 466.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.88 мин, m/z 466.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.68 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.41 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.34-7.30 (dd, $J=7.9, 1.5$ Гц, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H).

[00354] Пример 93: 5-амино-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой W, 4-бром-3-фторбензоилхлорид (5.29 ммоль) и малонитрил (0.37 мл, 5.81 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (5.15 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.32 мин, m/z 266.9 $[M]^+$

2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой X, 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (5.11 ммоль) и

диметилсульфат (15.3 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (1.62 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.06-8.02 (m, 1H), 7.86 (dd, $J=9.1, 1.9$ Гц, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (200 мг, 0.71 ммоль) и циклопентилгидразина гидрохлорид (117 мг, 0.85 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.48 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.06 мин, m/z 348.9 $[\text{M}]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

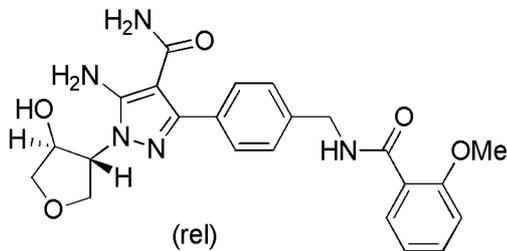
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.46 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.69 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.80 мин, m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.18 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.66 мин, m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.71 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.43 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.84-1.76

(m, 2H), 1.63–1.55 (m, 2H).

[00355] Пример 94: 5-амино-1-[Транс-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Транс-4-гидразинотетрагидрофуран-3-ол

К раствору 3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексана (11.62 ммоль) в EtOH (39 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли по каплям гидразина гидрат (55–60% в воде, 29.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (11.61 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 4.06–4.02 (m, 1H), 3.80–3.71 (m, 2H), 3.52–3.43 (m, 2H), 3.07–3.02 (m, 1H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[Транс-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (5.7 ммоль) и транс-4-гидразинотетрагидрофуран-3-ол (6.97 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (5.09 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 7.77–7.64 (m, 4H), 6.85 (m, 2H), 5.52 (d, *J*=4.1 Гц, 1H), 4.71–4.66 (m, 1H), 4.61–4.55 (m, 1H), 4.17–4.11 (m, 1H), 4.09–4.04 (m, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.67–3.61 (m, 1H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[Транс-4-[трет-бутил(диметил)силил]окситетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил

К раствору 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[транс-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрила (1.43 ммоль) в ДМФА (7.2 мл) добавляли имидазол (3.44 ммоль) и трет-бутил-

хлордиметилсилан (3.15 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 16 ч, охлаждали, а затем разделяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (0.54 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.27 мин, m/z 465.0 [M+2]⁺

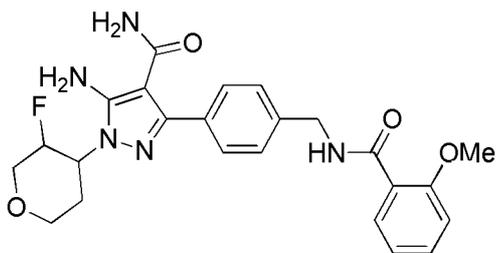
N-[[4-[5-амино-1-[*транс*-4-[*трет*-бутил (диметил) силил] окситетрагидрофуран-3-ил]-4-циано-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.76 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[*транс*-4-[*трет*-бутил (диметил) силил] окситетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил (0.54 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.39 ммоль, 72% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.00 мин, m/z 548.2 [M]⁺

5-амино-1-[*транс*-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-1-[*Транс*-4-[*трет*-бутил (диметил) силил] окситетрагидрофуран-3-ил]-4-циано-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.23 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.74 мин, m/z 452.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ): 8.74 (t, *J*=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.40 (br s, 2H), 5.46 (d, *J*=4.2 Гц, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 4.15 (dd, *J*=9.0, 6.9 Гц, 1H), 4.00 (dd, *J*=9.3, 5.3 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (dd, *J*=9.2, 4.6 Гц, 1H), 3.62 (dd, *J*=9.1, 2.2 Гц, 1H).

[00356] Пример 95: 5-амино-1-[3-фтортетрагидропиран-4-ил]-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (изомер 1)



Трет-бутил-N-[(3-фтортетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 3-фтордигидро-2H-пиран-4(3H)-он (1.48 ммоль) и трет-бутилкарбазат (2.22 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (1.48 ммоль). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.79 (s, 1H), 5.00 (d, $J=47.8$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=13.7$ Гц, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-фтортетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой О, трет-бутил-N-[(3-фтортетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат (1.48 ммоль) в ТГФ (4.9 мл) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.99 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.50 ммоль) и указанное в заголовке соединение (изомер 2, 0.22 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 1): 1.66 мин, m/z 366.9 $[\text{M}+2]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 2): 1.77 мин, m/z 366.9 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-фтортетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (изомер 1)

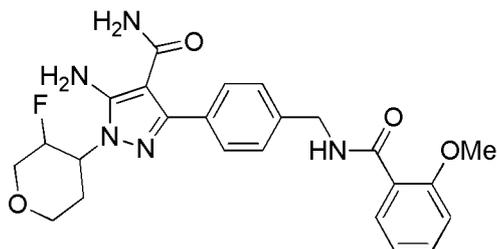
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.70 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-фтортетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбонитрил (изомер 1, 0.50 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.40 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.47 мин, m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-1-[3-фтортетрагидропиран-4-ил]-3-[4-[[2-

метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид (изомер 1)

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-фтортетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид (изомер 1, 0.40 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (изомер 1, 0.13 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.92 мин, m/z 468.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.45 (br s, 2H), 4.94-4.74 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 3H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.44 (m, 2H), 2.63 (dd, J=13.0, 4.9 Гц, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H).

[00357] Пример 96: 5-амино-1-[3-фтортетрагидропиран-4-ил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид (изомер 2)



N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-фтортетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид (изомер 2)

В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.31 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-фтортетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбонитрил (изомер 2, 0.22 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (изомер 2, 0.16 ммоль, 72% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 450.1 [M+H]⁺

5-амино-1-[3-фтортетрагидропиран-4-ил]-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид (изомер 2)

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3-фтортетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-

метокси-бензамид (изомер 2, 0.16 ммоль) давал после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ и последующей перекристаллизации из ДХМ,

5-амино-1-[3-фтортетрагидропиран-4-ил]-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (изомер 2, 0.02 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.09 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.6 Гц, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.04 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.03-4.82 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 4.18 (dd, $J=10.6$, 5.4 Гц, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H).

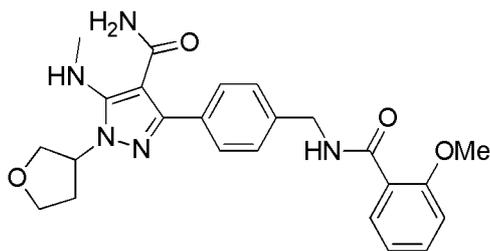
[00358]

Пример

97:

3-[4-[[2-

метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-(метиламино)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



3-(4-бромфенил)-5-(метиламино)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой W, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (100 мг, 0.30 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (64 мг, 0.18 ммоль, 61% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС:(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.80 мин, m/z 348.9 $[M+2]^+$

N-[[4-[4-циано-5-(метиламино)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

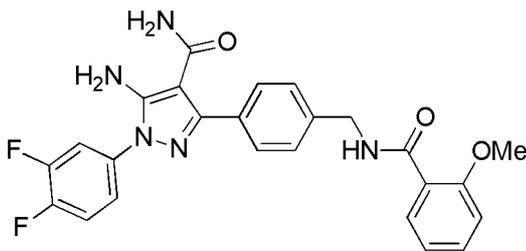
В соответствии с общей процедурой K, 3-(4-бромфенил)-5-(метиламино)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) и трифтор-[[2-(метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.27 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.18 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-

МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 432.1 $[M+H]^+$

3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-5-(метиламино)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[4-циано-5-(метиламино)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.13 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, m/z 450.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.08 мин, m/z 450.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.6$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.92 (q, $J=5.4$ Гц, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.53 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 2.85 (d, $J=5.5$ Гц, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H).

[00359] Пример 98: 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,4-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.57 ммоль) и (3,4-дифторфенил)гидразиния хлорид (0.68 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.30 ммоль, 53% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.96 мин, m/z 376.9 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,4-дифторфенил)пиразол-3-

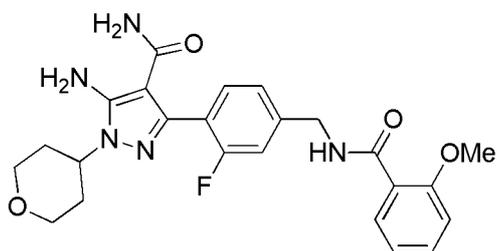
ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,4-дифторфенил)пиразол-4-карбонитрил (0.30 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]боранид калия (0.46 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 460.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамида

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,4-дифторфенил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.08 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 478.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.60 мин, m/z 478.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.76 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.66-7.44 (m, 7H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H)

[00360] Пример 99: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамида



2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой W, 4-бром-2-фтор-бензоилхлорид (14.1 ммоль) и малонитрил (15.5 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (14.1 ммоль). УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.21 мин, m/z 266.7 $[M]^-$

2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил

В соответствии с общей процедурой X, 2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил (14.6 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (10.52 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 280.8 [M]⁺

5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.92 ммоль) и тетрагидропиран-4-илгидразина гидрохлорид (1.11 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.82 ммоль) в виде бесцветной пленки. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.65 мин, m/z 366.9 [M+2]⁺

N-[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

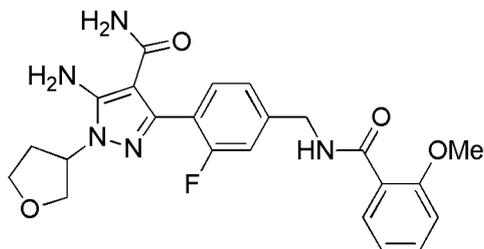
В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.74 ммоль) и 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.49 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.28 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.48 мин, m/z 450.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.28 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.31 мин, m/z 468.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.96 мин, m/z 468.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.79 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40 (dd, J=8.2, 7.5 Гц, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.16 (dd,

$J=8.3, 0.6$ Гц, 1H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.41–4.31 (m, 1H), 3.99–3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46–3.38 (m, 2H), 2.02–1.89 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H).

[00361] Пример 100: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.77 ммоль) и тетрагидрофуран-3-илгидразина гидрохлорид (0.92 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.69 ммоль) в виде бесцветной пленки. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 352.9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

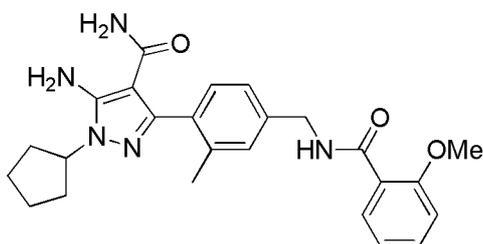
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.48 ммоль) и 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.37 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.23 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.47 мин, m/z 436.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (98 мг, 0.23 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (42 мг, 0.09 ммоль, 41% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +,

кислотные условия, короткий цикл): 1.31 мин, m/z 454.1 $[M+H]^+$.
 УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл):
 2.96 мин, m/z 454.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.78 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=8.1$, 7.6 Гц, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H)

[00362] Пример 101: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]-2-метил-фенил]пиразол-4-карбоксамид



(4-бром-3-метил-фенил)метанами́н

Раствор 4-бром-3-метилбензонитрила (5.10 ммоль) в ТГФ (30 мл) и раствор комплекса боран - диметилсульфид (2 М в ТГФ, 15.30 ммоль) перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и 1 М водным раствором NaOH. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (5.10 ммоль). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.43-7.50 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

N-[(4-бром-3-метил-фенил)метил]-2-метокси-бензамид

(4-бром-3-метил-фенил)метанами́н (5.10 ммоль), растворенный в ТГФ (20 мл), и *N,N*-диизопропилэтиламин (15.29 ммоль) охлаждали до 0 °С, а затем добавляли 2-метоксибензоилхлорид (5.61 ммоль), а затем перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 66 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой сушили на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (5.10 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.01 мин, m/z 335.9 $[M+2]^+$

2-метокси-*N*-[[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]бензамид

В соответствии с общей процедурой *R*, *N*-[(4-бром-3-метил-фенил)метил]-2-метокси-бензамид (5.1 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (3.82 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.15 мин, m/z 382.1 $[M+H]^+$

3-амино-5-бром-1*H*-пиразол-4-карбонитрил

Раствор 3-амино-4-цианопиразола (46.25 ммоль) в MeCN (180 мл) и *N*-бромсукцинимид (60.1 ммоль) при 0 °C нагревали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (22.4 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 0.98 мин, m/z 188.8 $[M+2]^+$

5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

Карбонат цезия (33.6 ммоль), 3-амино-5-бром-1*H*-пиразол-4-карбонитрил (22.4 ммоль) и бромциклопентан (2.64 мл, 24.6 ммоль) в MeCN (170 мл) перемешивали при 80 °C в течение 19 ч, затем охлаждали до КТ и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (1.00 г, 3.92 ммоль, 18% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 256.9 $[M+2]^+$

5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид

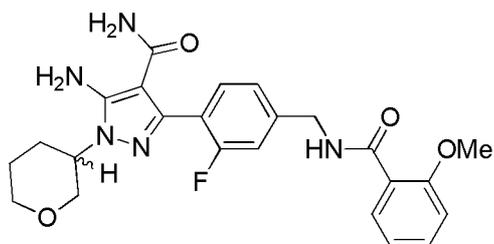
В соответствии с общей процедурой *M*, 5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (3.92 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (2.87 ммоль). УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.32 мин, m/z 274.8 $[M+2]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]-2-метил-фенил]пиразол-4-карбоксамид

Смесь карбоната калия (2.40 ммоль), 2-метокси-*N*-[[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]бензамида (0.60 ммоль) и 5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид (0.57 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (0.6 мл) продували и дегазировали азотом. Добавляли [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0.12 ммоль). Раствор герметизировали и нагревали до 120 °C в течение 1 ч в микроволновом устройстве. Затем реакцию смесь фильтровали через слой целита® и промывали дихлорметаном, затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 448.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.59 мин, m/z 448.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.71 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.5, 1.9$ Гц, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.03 (td, $J=7.5, 1.0$ Гц, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.52 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

[00363] Пример 102: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-2-фтор-

фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.82 ммоль) и тетрагидропиран-3-илгидразина гидрохлорид (0.99 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.42 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 366.9 [M+2]⁺

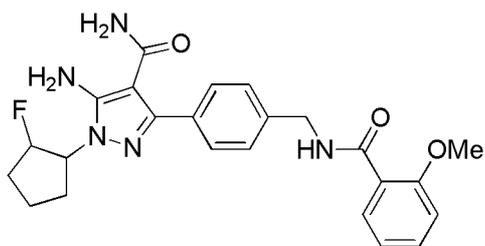
N-[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.63 ммоль) и 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.42 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.16 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 450.0 [M+H]⁺

5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.28 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль, 11% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.37 мин, m/z 468.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.12 мин, m/z 468.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.78 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, J=8.2, 7.5 Гц, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.16 (dd, J=8.3, 0.6 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.52 (dd, J=10.5 Гц, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H)

[00364] Пример 103: 5-амино-1-(2-фторциклопентил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(2-фторциклопентилиден)амино]карбамат

Раствор N-фторбензолсульфонимида (1.85 ммоль) и 1-(триметилсилокси)циклопентена (1.69 ммоль) в ТГФ (8 мл) при к.т. перемешивали при к.т. в течение 5 ч, затем добавляли трет-бутилкарбазат (1.69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (1.20 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.41 мин, m/z 217 [M+H]⁺

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-фторциклопентил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O при к.т., трет-бутил N-[(2-фторциклопентилиден)амино]карбамат (1.20 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.80 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.89 мин, m/z 350.9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-фторциклопентил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

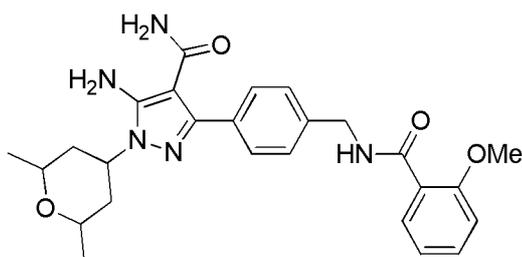
В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-фторциклопентил)пиразол-4-карбонитрил (0.24 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.28 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.65 мин, m/z 434.0 [M+H]⁺

5-амино-1-(2-фторциклопентил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-

циано-1-(2-фторциклопентил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.24 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 452.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.38 мин, m/z 452.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.65-2.41 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.76-1.55 (m, 1H).

[00365] Пример 104: 5-амино-1-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(2,6-диметилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 2,6-диметилоксан-4-он (200 мг, 1.56 ммоль) и трет-бутилкарбазат (217 мг, 1.64 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.88 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.52 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.33 (d, $J=6.0$ Гц, 3H), 1.28 (d, $J=5.9$ Гц, 3H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой О, трет-бутил-N-[(2,6-диметилтетрагидропиран-4-илиден)амино]карбамат (0.88 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.76 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.29 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-

МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 376.9 $[M+2]^+$

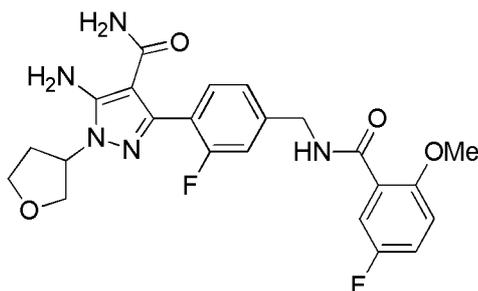
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-4-карбонитрил (0.29 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.61 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.25 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 460.1 $[M+N]^+$

5-амино-1-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.25 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 478.2 $[M+N]^+$. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 3.26 мин, m/z 478.2 $[M+N]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.1$ Гц, 6H)

[00366] Пример 105: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



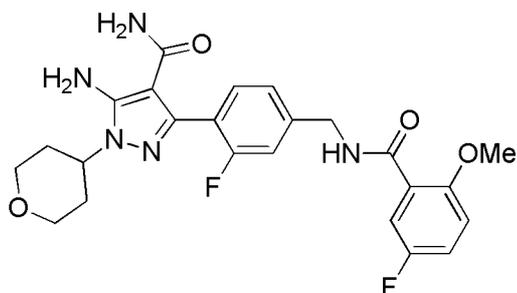
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.31 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]борануид калия (0.34 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.33 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.52 мин, m/z 454.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2-фтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.33 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, m/z 472.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.08 мин, m/z 472.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.89 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.37 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

[00367] Пример 106: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



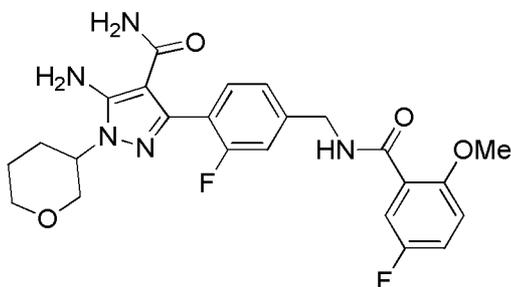
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2 метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.30 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]боранид калия (0.33 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.31 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 468.1 $[M+N]^+$

5-амино-3-[2-фтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.31 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, m/z 486.1 $[M+N]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.08 мин, m/z 486.1 $[M+N]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 8.89 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

[00368] Пример 107: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

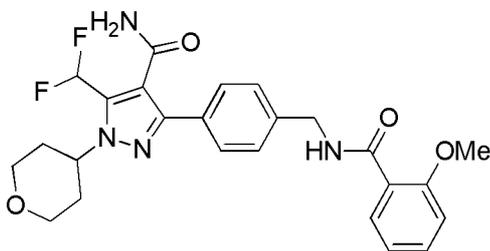
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.19

ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] борануид калия (0.28 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль, расчетный количественный выход) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2-фтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.21 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.24 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.89 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.1, 3.3$ Гц, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.38 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H).

[00369] Пример 108: 5-(дифторметил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



Этил-4,4-дифтор-2-(метоксиметилен)-3-оксо-бутаноат

Раствор безводного триметилортоформиата (15.3 ммоль) и этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноата (7.64 ммоль) в уксусном ангидриде (3 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч в условиях Дина-Штарка, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в

заголовке соединение (7.30 ммоль) в виде коричневого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , смесь изомеров): 7.81 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.5H), 6.58-6.22 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.15 (s, 1.5H), 4.12 (s, 1.5H), 1.38-1.31 (m, 3H).

Этил-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Раствор этил-4,4-дифтор-2-(метоксиметилен)-3-оксо-бутаноата (2.40 ммоль) в MeOH (8 мл) и гидразина гидрата (55-60% в воде, 2.40 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Остаток разбавляли в EtOAc. Слои разделяли, органический слой промывали последовательно водой ($\times 2$), затем соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (1.81 ммоль, 75% выход) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.25 мин, m/z 190.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Этил-3-бром-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

N-бромсукцинимид (2.36 ммоль) добавляли порциями к раствору этил-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1.81 ммоль) в MeCN (6 мл). Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1.38 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.43 мин, m/z 268.8 $[\text{M}]^+$

Этил-3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксилат

4-бромтетрагидро-2H-пиран (0.17 мл, 1.51 ммоль) добавляли к суспензии карбоната калия (1.51 ммоль) и этил-3-бром-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1.38 ммоль) в MeCN (2.7 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч, затем разделяли между водой и ДХМ. Водный слой экстрагировали дихлорметаном ($\times 3$), объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в

заголовке соединение (0.50 ммоль), которое содержало следы других региоизомеров, в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 354.9 $[M+2]^+$ и 1.78 мин, m/z 352.9 $[M]^+$

3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоновая кислота

Водный раствор NaOH (1 М, 0.85 ммоль) добавляли к раствору этил-3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксилата (0.28 ммоль) в ТГФ (1.3 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч, охлаждали до к.т., подкисляли до ~рН 1 хлороводородной кислотой (1 М), а затем экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.37 мин, m/z 326.9 $[M+2]^+$

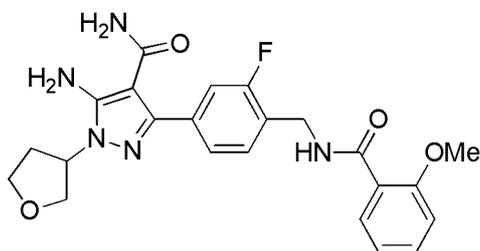
3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

Каплю диметилформамида добавляли к раствору оксалилхлорида (0.02 мл, 0.25 ммоль) и 3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоновой кислоты (0.10 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С, и осторожно добавляли гидроксид аммония (28 вес. % в воде, 1.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, затем разделяли между водой и ДХМ. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3), а объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.25 мин, m/z 325.9 $[M+2]^+$

5-(дифторметил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой С, [4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]бороновая кислота (0.12 ммоль) и 3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид (0.08 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.49 мин, m/z 485.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.42 мин, m/z 485.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.34 (t, $J=52.3$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H).

[00370] Пример 109: 5-амино-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[тетрагидрофуран-3-илиденамино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, дигидро(3(2H)-фуранон (0.15 мл, 1.95 ммоль) и трет-бутилкарбазат (2.35 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (2.02 ммоль) в форме белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.23 (s, 1H), 4.35-4.34 (m, 2H), 4.09 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

К раствору трет-бутил N-[тетрагидрофуран-3-илиденамино]карбамата (0.25 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (2 М в ТГФ, 0.42 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Раствор хлороводорода в MeOH (1.25 M, 8.74 ммоль) добавляли к остатку и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этанолом (EtOH) (10 мл) и добавляли 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.71 ммоль) и триэтиламин (0.50 мл, 3.56 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали этанолом (EtOH) и этилацетатом (EtOAc). Фильтрат выпаривали досуха, и промывали полученное твердое вещество этилацетатом. Полученные твердые вещества давали указанное в заголовке соединение (0.71 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.72 мин, m/z 352.9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

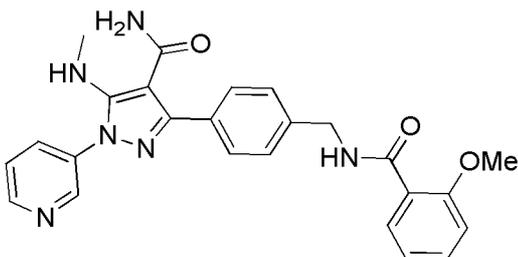
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.68 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]борануид калия (0.96 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.47 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 436.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[3-фтор-4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с модифицированной общей процедурой L в течение 96 ч, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.23 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (80 мг, 0.18 ммоль, 77% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.35 мин, m/z 454.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.07 мин, m/z 454.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.17 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.75 (d,

$J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.57 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

[00371] **Пример** **110:** **3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-5-(метиламино)-1-(3-пиридил) пиразол-4-карбоксамид**



3-(4-бромфенил)-5-(метиламино)-1-(3-пиридил) пиразол-4-карбонитрил

Раствор 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3-пиридил) пиразол-4-карбонитрила (0.53 ммоль) в MeOH (8 мл), параформальдегид (1.59 ммоль) и метоксид натрия (3.17 ммоль) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Затем его снова охлаждали до к.т. борогидрид натрия (5.29 ммоль) добавляли при к.т. в течение 16 ч. Затем его осторожно гасили водой и экстрагировали водный слой хлороформом (3×20 мл). Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (0.56 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 355.9 [M+2]⁺

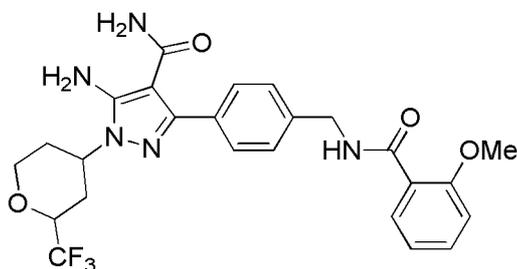
N-[[4-[4-циано-5-(метиламино)-1-(3-пиридил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 3-(4-бромфенил)-5-(метиламино)-1-(3-пиридил) пиразол-4-карбонитрил (0.56 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.62 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 4.71 мин, m/z 439.2 [M+H]⁺

3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-5-(метиламино)-1-(3-пиридил) пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[[4-[4-циано-5-(метиламино)-1-(3-пиридил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метоксибензамид (0.11 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.32 мин, m/z 455.0 [M-H]⁻. УЭЖХ-МС (электрораспыление⁺, кислотные условия, длинный цикл): 2.98 мин, m/z 457.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84-8.83 (m, 1H), 8.75 (t, J=6.2 Гц, 1H), 8.63 (dd, J=4.8, 1.5 Гц, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.1 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.7 Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[00372] Пример 111: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-[2-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[[2-(трифторметил) тетрагидропиран-4-илиден] амино] карбамат

Раствор 2-(трифторметил)оксан-4-она (1.51 ммоль) в MeOH (15 мл) и трет-бутилкарбазат (1.59 ммоль) перемешивали в течение 14 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (1.29 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление⁺, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 283.0 [M+H]⁺

Трет-бутил-N-[[2-(трифторметил) тетрагидропиран-4-

ил]амино]карбамат

К раствору *трет*-бутил *N*-[[2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-илиден]амино]карбамата (1.25 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофурана (1.0 М в ТГФ, 2.5 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили метанолом (MeOH, 2 мл). Затем добавляли воду и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1.17 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 301.0 [M+H]⁺

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-4-карбонитрил

Раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 14.5 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-*N*-[[2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]амино]карбамату (1.45 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 15 ч при к.т. А образующийся осадок собирали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный [2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]гидразина гидрохлорид (250 мг, 1.13 ммоль, 79%) в виде темно-оранжевой смолы. Затем в соответствии с общей процедурой Н при 85 °С, [2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]гидразин гидрохлорид (1.13 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.57 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.19 ммоль) в виде оранжевой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 416.9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

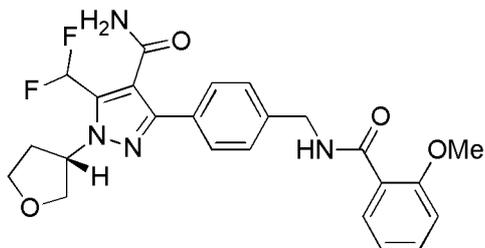
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) и трифтор-[[2-(метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.27 ммоль) давали,

после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде оранжевой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.72 мин, m/z 500.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[2-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (58 мг, 0.12 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 518.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.60 мин, m/z 518.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H)

[00373] Пример 112: 5-(дифторметил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид



Этил 3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксилат

Диизопропилазодикарбоксилат (1.12 ммоль) добавляли к раствору (R)-(-)-3-гидрокситетрагидрофурана (1.12 ммоль), трифенилфосфина (1.12 ммоль) и этил-3-бром-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0.74 ммоль) в ТГФ (3.5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., а затем концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала (изомер 2). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл: изомер 1): 1.73 мин, m/z 340.9 $[M+2]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление

+, кислотные условия, короткий цикл: изомер 2): 1.63 мин, m/z 340.9 [M+2]⁺

3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоновая кислота

Гидроксид натрия (1 М в воде, 0.95 ммоль) добавляли к раствору этил-3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксилата (0.32 ммоль) в ТГФ (1.3 мл). Затем смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч, охлаждали до к.т., подкисляли до ~рН 1 соляной кислотой (HCl) (1 М в воде). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (0.32 ммоль) в виде беловатого твердого вещества, которое применяли прямо на следующем этапе. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.31 мин, m/z 312.8 [M+2]⁺

3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид

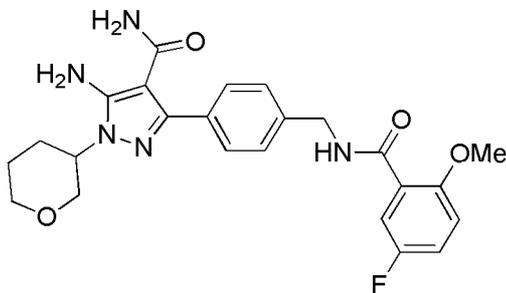
Каплю диметилформамида добавляли к раствору оксалилхлорида (0.48 ммоль) и 3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоновой кислоты (0.32 ммоль) в ДХМ (3 мл) при к.т. Смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 1 ч, охлаждали до 0 °С, а затем аккуратно добавляли гидроксид аммония (28 вес. % в воде, 1.90 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. в течение 10 мин. Смесь разбавляли водой и ДХМ и разбавляли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (×3), объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (0.27 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.18 мин, m/z 311.8 [M+2]⁺

5-(дифторметил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-

ил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой С [4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]бороновую кислоту (0.15 ммоль) и 3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид (0.10 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.47 мин, m/z 471.0 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.36 мин, m/z 471.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.9 Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.60 (br s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.33 (t, $J=53.6$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 5H), 2.48-2.31 (m, 2H).

[00374] Пример 113: 5-амино-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

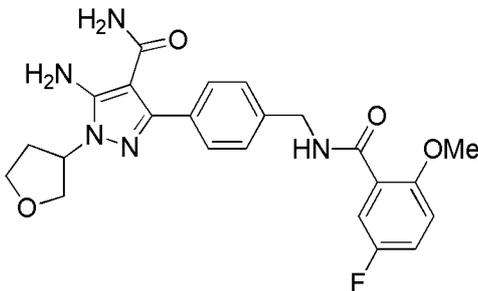
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.19 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.14 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 450 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-

карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.06 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.41 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.22 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.83 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.54 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 2H).

[00375] **Пример 114: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид**



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.57 ммоль) и тетрагидрофуран-3-илгидразин гидрохлорид (0.68 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.40 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 334.9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

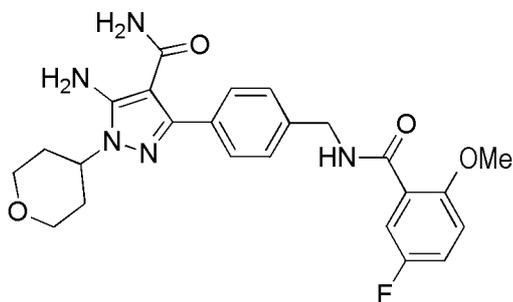
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.23 ммоль) и 5-

амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 436 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.09 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.35 мин, m/z 454.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.06 мин, m/z 454.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

[00376] Пример 115: 5-амино-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (1.39 г, 5.29 ммоль) и тетрагидропиран-4-илгидразин гидрохлорид (1.00 г, 6.35 ммоль)

давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (4.78 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 5.64 мин, m/z 347.0 $[M]^+$

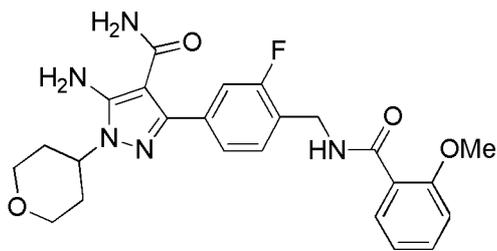
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид.

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (4.78 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (9.56 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (1.98 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 450.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (1.98 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение карбоксамид (1.46 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.14 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H).

[00377] Пример 116:5-амино-3-[3-фтор-4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.88 ммоль) и тетрагидропиран-4-илгидразина гидрохлорид (1.05 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.60 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.76 мин, m/z 366.9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

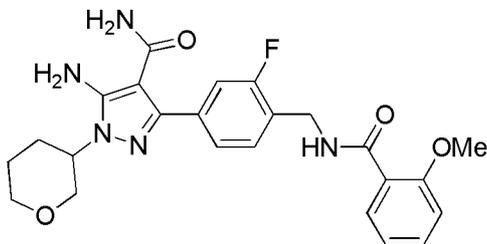
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.60 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (1.27 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.49 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 450.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.26 моль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.35 мин, m/z 468.0 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.08 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.72 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6$, 1.6 Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.99-

3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

[00378] Пример 117: 5-амино-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

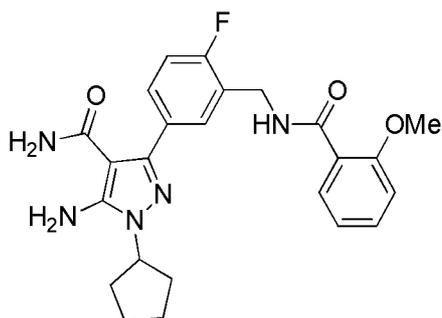
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.20 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.43 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.16 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 450.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.16 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 468.0 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.24 мин, m/z 468.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.72 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.5, 1.8$ Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.54 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

[00379] Пример 118: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-фтор-3-[[2-

метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

N-[(5-бром-2-фтор-фенил)метил]-2-метокси-бензамид

К раствору 5-бром-2-фторбензонитрила (2.50 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли по каплям раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1 М в ТГФ, 7.5 мл, 7.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, а затем при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (MeOH) по каплям (15 мл) и концентрировали раствор при пониженном давлении. Затем масло разделяли между водным раствором NaOH (1 М) и EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный (5-бром-2-фтор-фенил)метанамин (629 мг) в виде бесцветного масла. Масло разбавляли тетрагидрофураном (10 мл) и охлаждали до 0 °С. Затем последовательно добавляли 2-метоксибензоилхлорид (2.75 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (7.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С, а затем оставляли перемешиваться при к.т. в течение 16 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и удаляли органические вещества при пониженном давлении. Затем остаток экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1.30 ммоль) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.75 мин, m/z 339.9 [M+2]⁺

N-[[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

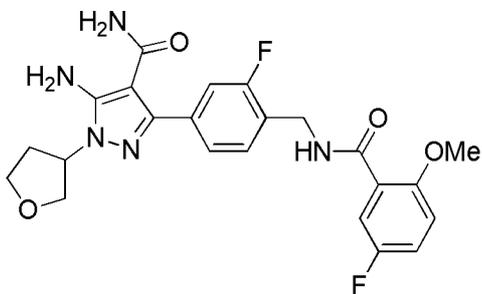
ил) фенил] метил] -2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой R, N-[(5-бром-2-фтор-фенил) метил] -2-метокси-бензамид (1.30 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (1.26 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.92 мин, m/z 386.0 [M+H]⁺

5-амино-1-циклопентил-3-[4-фтор-3-[[2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой D, N-[[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] метил] -2-метокси-бензамид (0.65 ммоль) и 5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид (0.62 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 452.1.0 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.59 мин, m/z 452.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.71 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.69 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=7.5, 2.1 Гц, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.26 (dd, J=10.0, 8.5 Гц, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.64-4.54 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H).

[00380] Пример 119: 5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил] -1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метилен] пропандинитрил (150 мг, 0.53 ммоль) и

тетрагидрофуран-3-илгидразин гидрохлорид (0.64 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.53 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.72 мин, m/z 352.8 $[M+2]^+$

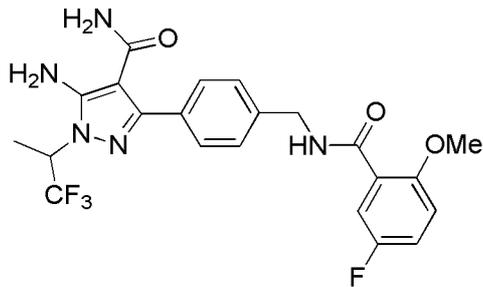
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.23 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]боранид калия (0.32 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.20 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 мин, m/z 454.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.20 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.16 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 494.0 $[M+Na]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.20 мин, m/z 472.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.82 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.43 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

[00381] Пример 120: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид



N-[(2,2,2-трифтор-1-метил-этилиден)амино]бензамид

В соответствии с общей процедурой S, бензгидразид (49.9 ммоль) и 1,1,1-трифторацетон (74.9 ммоль) давали, после промывки, указанное в заголовке соединение в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.45 мин, m/z 230.9 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)бензогидразид

К раствору *N*-[(2,2,2-трифтор-1-метил-этилиден)амино]бензамида (21.7 ммоль) в ТГФ (50 мл), охлаждали при 0 °С, добавляли по каплям раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1 М в ТГФ, 43.44 ммоль). Реакционной смеси давали вернуться к КТ и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили метанолом (MeOH) (20 мл), а затем давали вернуться к до к.т. Смесь выпаривали и добавляли ДХМ (75 мл). Суспензию фильтровали для удаления нерастворимого материала. Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К желтому маслу добавляли петролейный эфир (50 мл), в результате чего получали ломающееся твердое вещество. Растворитель удаляли на 50% и охлаждали суспензию в ванне со льдом и фильтровали. Твердое вещество промывали петролейным эфиром (25 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.41 мин, m/z 232.9 [M+H]⁺

(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)гидразина гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)бензогидразид (4.0 г, 17.2 ммоль) давал (2,2,2-трифтор-1-метил-этил)гидразин гидрохлорид (1.7 г, 10.3 ммоль,

60% выход) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 9.65 (br s, 2H), 5.97 (br s, 1H), 3.87–3.80 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил

К раствору 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрила (7.98 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли триэтиламин (31.9 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли (2,2,2-трифтор-1-метил-этил)гидразина гидрохлорид (12.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 14 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (7.24 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 360.9 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

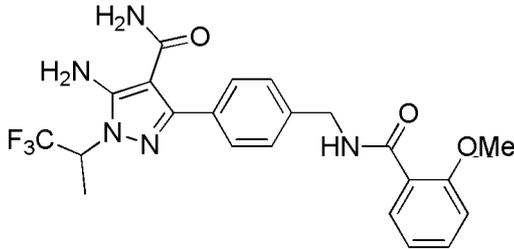
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (4.26 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (2.51 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (2.17 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, 462.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.83 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.42 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.57 мин, m/z 480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.48–7.41 (m, 4H),

7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1$, 4.3 Гц, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.35-5.24 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

[00382] Пример 121: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

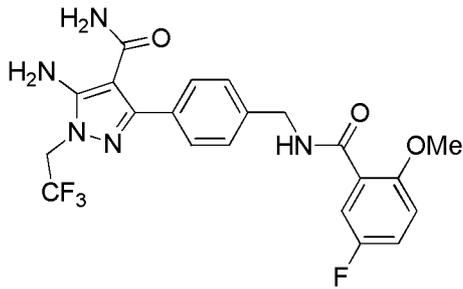
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (0.92 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (1.39 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.41 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.66 мин, m/z 444.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.40 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.182 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.48 мин, m/z 462.0 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.42 мин, m/z 461.9 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 5H), 7.16 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

[00383] Пример 122: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-

бензоил) амино] метил] фенил] -1- (2,2,2-трифторэтил) пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбонитрил

Раствор триэтиламина (380.13 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрила (25.0 г, 95.03 ммоль) в EtOH (600 мл) оставляли перемешиваться в течение 10 мин, после чего одной порцией добавляли 2,2,2-трифторэтилгидразин (70 вес. % в воде, 142.54 ммоль), в результате чего практически сразу образовывался прозрачный раствор и экзотермический эффект с 22-29°C в течение 2-3 мин. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали оранжевое твердое вещество. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (25.3 г, 73.31 ммоль, 77% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 346.8 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

Смесь 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбонитрила (29.0 ммоль), трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануида калия (58.03 ммоль), карбоната цезия (86.92 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (2.03 ммоль), ТГФ (120 мл) и воды (60 мл) при к.т. дегазировали под вакуумом и продували азотом три раза. Затем добавляли ацетат палладия (II) (1.01 ммоль) и снова дегазировали смесь. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали и разбавляли водой (100

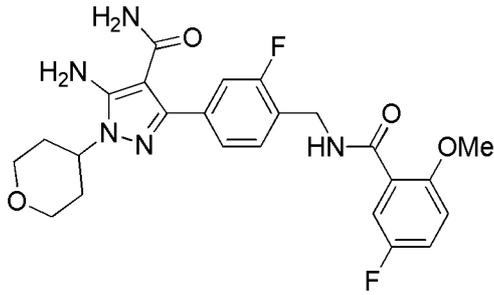
мл) и EtOAc (200 мл), фильтровали с применением Celite® и разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл), объединенные органические экстракты промывали водой, а затем сушили над сульфатом магния. Дальнейшая очистка давала твердое вещество, которое затем очищали с применением образования суспензии в горячем ТГФ и EtOAc (100 мл, 1:1) и осаждали петролейным эфиром и перемешивали до охлаждения. Продукт отфильтровывали и промывали петролейным эфиром, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (24.7 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 448.0 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (30.40 ммоль) добавляли раствор серной кислоты (304 ммоль) и ТФУК (912 ммоль), в результате чего получали светло-коричневый раствор. Реакционную смесь нагревали до 58°C в течение 5 ч, охлаждали и медленно выливали на охлажденный льдом раствор бикарбоната натрия (153.2 г, 1824 ммоль) в воде (750 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (28.4 ммоль). УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 463.7 [M-H]⁻. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.31 мин, m/z 465.9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.85 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.42 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.2, 4.3 Гц, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.94 (q, J=9.0 Гц, 2H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00384] Пример 123: 5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-

пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

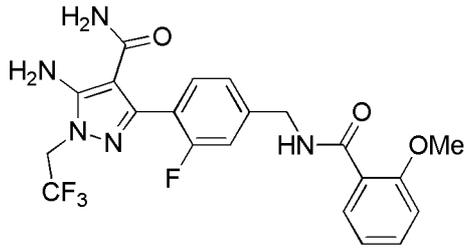
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.22 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.31 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль, расчетный количественный выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 468.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.22 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 507.9 $[M+Na]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.20 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.81 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.3, 3.4$ Гц, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=9.2, 4.3$ Гц, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.57 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.96 (dd, $J=11.5, 3.4$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

[00385] Пример 124: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-

4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.73 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилгидразин (70 вес. % в воде, 0.87 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.47 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.72 мин, m/z 362.8 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

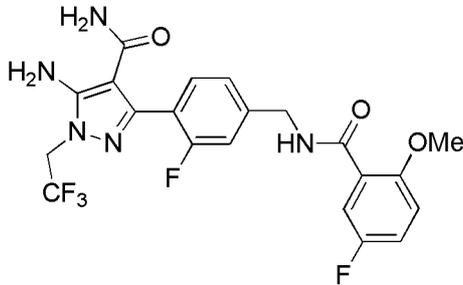
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбонитрил (0.23 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.34 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 448.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.21 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.41 мин, m/z 488.0 $[M+Na]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.22 мин, m/z 466.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.79 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J=7.5, 1.8$ Гц, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Гц, 1H),

7.06-7.02 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.56 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

[00386] Пример 125: 5-амино-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид



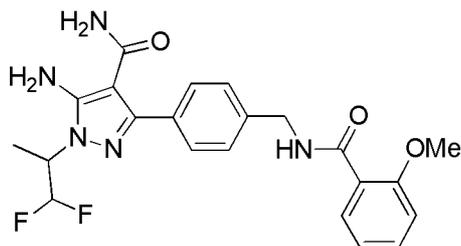
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбонитрил (0.23 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]боранид калия (0.33 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.20 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 466.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.20 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.46 мин, m/z 506.0 $[M+Na]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.34 мин, m/z 484.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.89 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 3.5$ Гц, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25 (d, $J=9.2$ Гц, 2H), 7.19 (dd, $J=9.1, 4.2$ Гц, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00387] Пример 126: 5-амино-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(2,2-дифтор-1-метил-этилиден)амино]карбамат

В соответствии с модифицированной общей процедурой E при 60 °С, трет-бутилкарбазат (1.51 ммоль) и 1,1-дифтор-пропан-2-он (1.82 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (1.51 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.45 мин, m/z 206.8 [M-H]⁻

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O при к.т., трет-бутил-N-[(2,2-дифтор-1-метил-этилиден)амино]карбамат (0.58 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.46 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.43 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.83 мин, m/z 340.6 [M]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

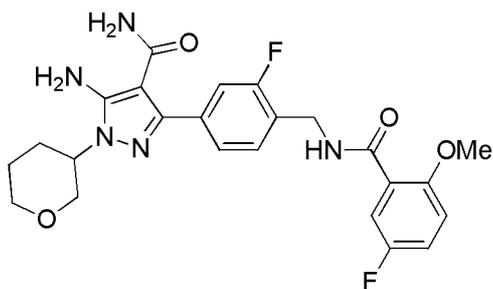
В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (0.15 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.22 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 426.0 [M+H]⁺

5-амино-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-

циано-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.08 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.43 мин, m/z 444.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.25 мин, m/z 444.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.21 (dt, $J=55.7, 5.3$ Гц, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.7$ Гц, 3H).

[00388] Пример 127: 5-амино-3-[3-фтор-4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, тетрагидропиран-3-илгидразина гидрохлорид (0.77 ммоль) и 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.64 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.20 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.85 мин, m/z 366.9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

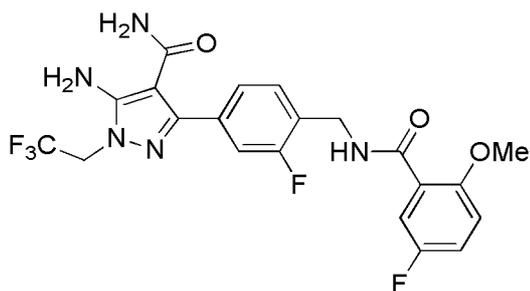
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (106 мг, 0.37 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (54 мг, 0.12

ммоль, 66% выход) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 468.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (54 мг, 0.12 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (20 мг, 0.04 ммоль, 36% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.47 мин, m/z 485.9 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.37 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.81 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=9.3$, 4.3 Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

[00389] Пример 128: 5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (500 мг, 1.78 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилгидразин (70 вес. % в воде, 31 мкл, 2.13 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-

карбонитрил (132 мг, 0.36 ммоль, 20% выход) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, m/z 362.7 [M]⁺

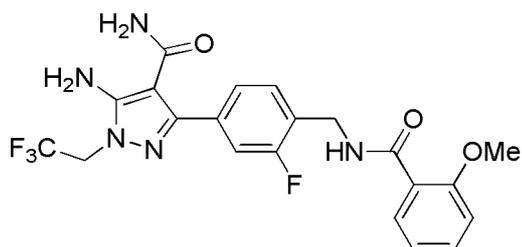
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.27 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в форме бледно-оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 465.9 [M+H]⁺.

5-амино-3-[3-фтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.12 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (22 мг, 0.05 ммоль, 39% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 484.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.44 мин, m/z 484.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.82 (t, *J*=5.9 Гц, 1H), 7.51 (dd, *J*=9.7, 3.7 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, *J*=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.95 (q, *J*=9.3 Гц, 2H), 4.57 (d, *J*=6.5 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00390] Пример 129: 5-амино-3-[3-фтор-4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид



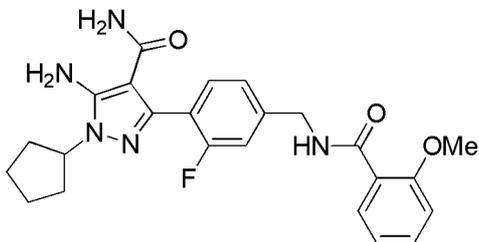
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.27 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 448.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-2-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (27 мг, 0.06 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль, 54% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.45 мин, m/z 466.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.32 мин, m/z 466.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.57 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

[00391] Пример 130: 5-амино-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-метокси-метиле]н]пропандинитрил (0.71 ммоль) и циклопентилгидразина гидрохлорид (0.85 ммоль) давали, после

очистки, указанное в заголовке соединение (0.37 ммоль) в виде желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.95 мин, m/z 350.8 $[M+2]^+$

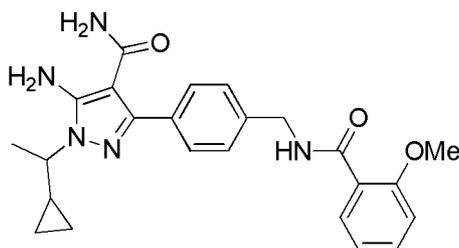
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.37 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]борануид калия (0.41 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.32 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, m/z 434.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамида

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.32 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 452.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.52 мин, m/z 452.1 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.79 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, $J=11.2, 0.9$ Гц, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.02-1.73 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H).

[00392] Пример 131: 5-амино-1-(1-циклопропилэтил)-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамида



Трет-бутил-N-[1-циклопропилэтилиденамино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, циклопропил метил кетон (0.60 мл, 6.06 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (880 мг, 6.66 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (6.06 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.35 (br s, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.77 (s, 2H), 0.75 (s, 2H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклопропилэтил)пиразол-4-карбонитрил

К раствору *трет*-бутил-*N*-[1-циклопропилэтилиденамино]карбамата (6.05 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (2 М в ТГФ, 10.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом (MeOH) (20 мл) и добавляли концентрированную хлороводородную кислоту (30.3 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этанолом (EtOH) (10 мл), после чего добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (100 мг, 0.38 ммоль) и триэтиламин (1.9 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 ч. Затем удаляли все летучие вещества при пониженном давлении и очищали остаток, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.33 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.95 мин, m/z 332.9 $[\text{M}+2]^+$

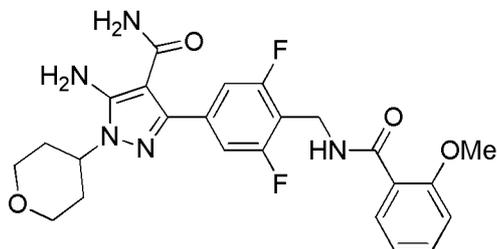
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклопропилэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклопропилэтил)пиразол-4-карбонитрил (0.33 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.48 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 416.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-1-(1-циклопропилэтил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклопропилэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.12 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.47 мин, m/z 434.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.35 мин, m/z 434.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.4 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 1H), 0.40-0.34 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 1H).

[00393] Пример 132: 5-амино-3-[3,5-дифтор-4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой Н при к.т., 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-метоксиметилен]пропандинитрил (0.98 ммоль) и тетрагидропиран-4-илгидразин гидрохлорид (1.18 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (0.98 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, m/z 339.0 [M]⁺

N-[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-2-метоксибензамид

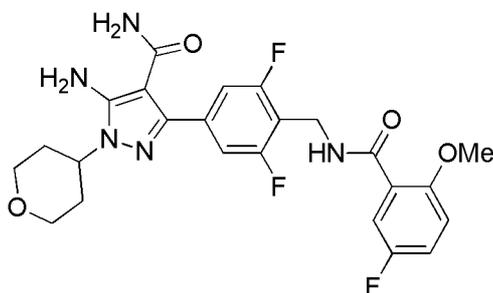
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (1.09 ммоль) и 5-

амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.49 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общим способом L, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.13 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.01 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.18 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.57 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J=7.8$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.27 (br s, 2H), 4.58 (d, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (t, $J=11.9$ Гц, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

[00394] Пример 133: 5-амино-3-[3,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

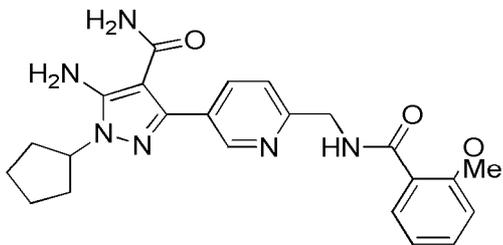
В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.99 ммоль) и 5-амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-

пиразол-4-карбонитрил (0.49 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (0.49 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 486.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой *M*, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.49 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.45 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.31 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.67 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=9.0, 3.3$ Гц, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 6.27 (br s, 2H), 4.58 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (t, $J=11.1$ Гц, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H).

[00395] **Пример 134: 5-амино-1-циклопентил-3-[6-[[2-метоксибензоил)амино]метил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид**



N-[[5-бром-2-пиридил)метил]-2-метокси-бензамид

К раствору (5-бром-2-пиридил)метанамина (1.60 ммоль) в ДМФА (4 мл), при 0 °С, добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (4.81 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут 2-метоксибензоилхлорид (3.21 ммоль) медленно добавляли. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали

при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (0.92 ммоль) в виде бледно-желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 322.8 $[M+2]^+$

[6-[[2-метоксибензоил)амино]метил]-3-пиридил]бороновая кислота

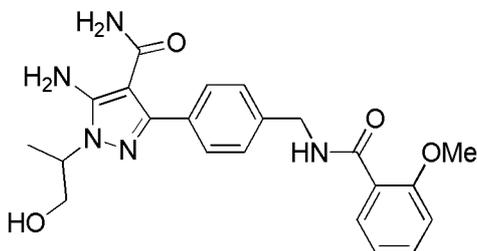
К раствору *N*-[(5-бром-2-пиридил)метил]-2-метокси-бензамида (240 мг, 0.75 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C , медленно добавляли триизопротилборат (0.35 мл, 1.50 ммоль). Раствор *n*-бутиллития (2.5 М в гексане, 0.90 мл, 2.24 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали смесь при -78°C в течение 1 ч, а затем давали вернуться к -20°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь гасили хлороводородной кислотой (2 М), нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разделяли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты фильтровали через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.86 ммоль), которое использовали как есть на следующем этапе. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 0.99 мин, m/z 287.0 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[6-[[2-метоксибензоил)амино]метил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой D, [6-[[2-метоксибензоил)амино]метил]-3-пиридил]бороновая кислота (0.86 ммоль) и 5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид (0.43 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.09 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, m/z 435.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.07 мин, m/z 435.1 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.99 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 2.2$ Гц, 1H), 7.84 (dd, $J=7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.18 (dd, $J=8.6, 0.9$ Гц, 1H), 7.01 (td, $J=7.6, 1.2$ Гц, 1H),

6.23 (s, 2H), 4.68-4.59 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).

[00396] Пример 135: 5-амино-1-(2-гидрокси-1-метил-этил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-N-[(2-гидрокси-1-метил-этилиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой E, трет-бутилкарбазат (7.57 ммоль) и гидроксиацетон (9.08 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (7.57 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.07 мин, m/z 188.9 [M+H]⁺

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-гидрокси-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O, трет-бутил N-[(2-гидрокси-1-метил-этилиден)амино]карбамат (7.39 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.76 ммоль), давали после очистки, указанное в заголовке соединение (0.28 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. СВЭЖХ (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 мин, 322.9 m/z [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-гидрокси-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

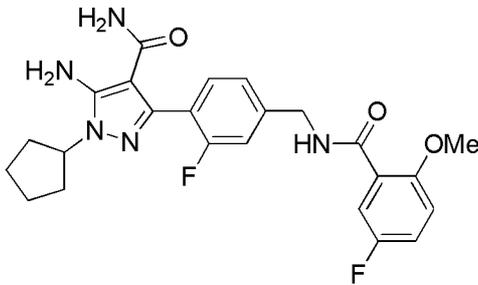
В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.72 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-гидрокси-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (0.28 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, 406.1 m/z [M+H]⁺

5-амино-1-(2-гидрокси-1-метил-этил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-

циано-1-(2-гидрокси-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.22 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.07 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.25 мин, 424.1 m/z [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.78 мин, 424.1 m/z [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.89 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.55 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.7 Гц, 3H).

[00397] **Пример 136: 5-амино-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид**



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

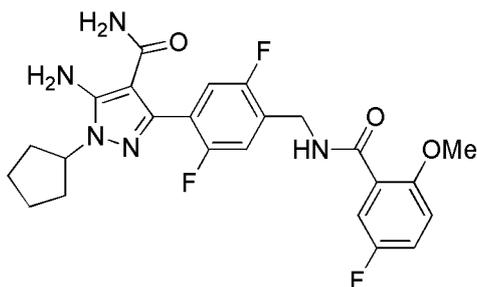
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.28 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (89 мг, 0.31 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (126 мг, 0.28 ммоль, 99%) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.75 мин, m/z 452.1 [M+H]⁺

5-амино-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (133 мг, 0.29 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (66 мг, 0.14 ммоль, 47% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 470.1 [M+H]⁺.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.63 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.88 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.73 (m, 6H), 1.63 -1.53 (m, 2H).

[00398] Пример 137: 5-амино-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

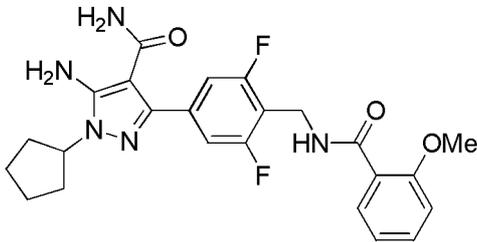
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.39 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]борануид калия (0.58 ммоль) давали, после MeOH, указанное в заголовке соединение (0.23 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.83 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.22 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.66 мин, m/z 488.2 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.80 мин, m/z 488.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.86 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.23 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.55 (d,

$J=6.9$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

[00399] Пример 138: 5-амино-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой Н при к.т., циклопентилгидразина гидрохлорид (0.47 ммоль) и 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-метокси-метиле] пропандинитрил (0.39 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.31 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.13 мин, m/z 323.0 [M]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

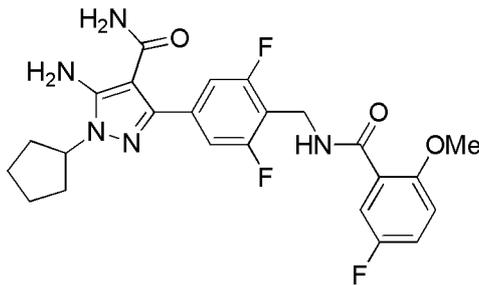
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.16 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.31 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.11 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 мин, m/z 452.1 [M+H]⁺

5-амино-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.11 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.08 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.64 мин, m/z 470.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.80 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.56 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.68-4.54 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 2H).

[00400] Пример 139: 5-амино-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

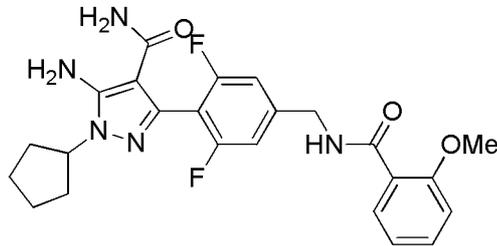
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (0.16 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]боранид калия (0.39 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (20 мг, 0.04 ммоль, 27% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.04 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 488.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.92 мин, m/z 488.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.66 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H),

7.25-7.12 (m, 3H), 6.20 (s, 2H), 4.67-4.52 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 6H), 1.65-1.52 (m, 2H).

[00401] Пример 140: 5-амино-1-циклопентил-3-[2,6-дифтор-4-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н в отсутствие триэтиламина, гидразина гидрат (55-60% в воде, 1.43 ммоль) и 2-[[(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (1.19 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (1.17 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 300.8 [M+2]⁺

5-амино-3-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой N, 5-амино-3-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (350 мг, 1.17 ммоль) и бромциклопентан (1.76 ммоль) давали, после очистки, смесь 5-амино-3-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила и указанного в заголовке соединения (в соотношении 3:2) (0.80 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 и 1.92 мин, m/z 368.9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-3,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

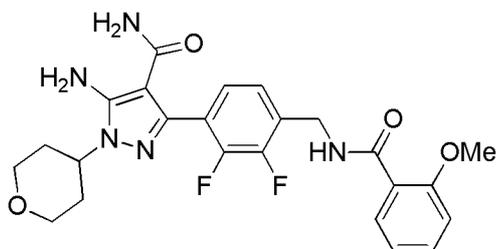
В соответствии с общей процедурой К, смесь 5-амино-3-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила и 3-амино-5-(4-бром-2,6-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрила (0.33 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино]метил]борануида калия (0.36 ммоль) давала,

после очистки, указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.72 мин, m/z 452.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[2,6-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-3,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.12 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.60 мин, m/z 470.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.81 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6$, 1.9 Гц, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.28 (br s, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H).

[00402] **Пример 141:** 5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (200 мг, 0.79 ммоль) и тетрагидропиран-4-илгидразин гидрохлорид (144 мг, 0.94 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.65 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 339.0 $[M]^+$

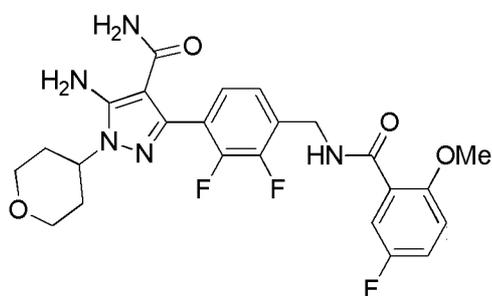
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.32 ммоль) и трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.65 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.24 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил] метил]-2-метокси-бензамид (112 мг, 0.24 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (78 мг, 0.16 ммоль, 67% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.12 мин, m/z 486.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.77 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.16 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H).

[00403] Пример 142: 5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

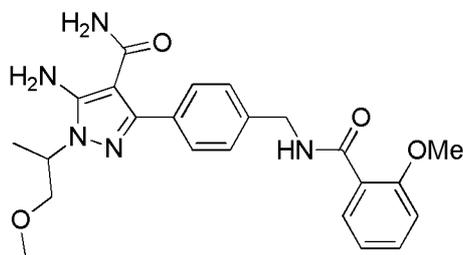
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,3-

дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (106 мг, 0.31 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] борануид калия (181 мг, 0.63 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (124 мг, 0.26 ммоль, 82% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (0.25 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.24 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.87 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H).

[00404] Пример 143: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-(2-метокси-1-метил-этил) пиразол-4-карбоксамид



Трет-бутил-*N*-[[(2-метокси-1-метил-этилиден) амино] карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, трет-бутилкарбазат (3.78 ммоль) и метоксиацетон (2.27 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (2.27 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36

мин, m/z 202.9 [M+H]⁺

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-метокси-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O, трет-бутил N-[(2-метокси-1-метил-этилиден)амино]карбамат (830 мг, 4.11 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.76 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.18 ммоль). УЭЖХ-МС (кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, 337 m/z [M+2]⁺

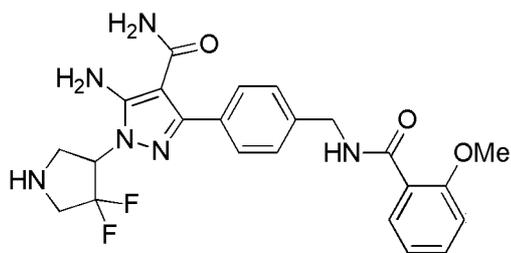
N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-метокси-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.31 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-метокси-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.13 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, 420.1 m/z [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2-метокси-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2-метокси-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.13 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.38 мин, 438.1 m/z [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.10 мин, 438.1 m/z [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.73 (t, *J*=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 7.04 (t, *J*=7.4 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, *J*=6.0 Гц, 2H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.49 (dd, *J*=9.8, 5.4 Гц, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.28 (d, *J*=6.6 Гц, 3H).

[00405] Пример 144: 5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



2,2-дифторвинил 4-метилбензолсульфонат

Раствор 2,2,2-трифторэтилтозилата (33.4 ммоль) в безводном ТГФ (111 мл), при -78°C и раствор *n*-бутил-лития (11 М в гексане, 66.9 ммоль) перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем гасили смесью воды (20 мл) и ТГФ (20 мл), поддерживая внутреннюю температуру -60°C , затем нагревали до КТ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором солевого раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (26.9 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6 , δ): 7.86 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 6.85 (dd, $J=15.6, 3.9$ Гц, 1H), 2.45 (s, 3H).

(1-бензил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил) 4-метилбензолсульфонат

Смесь 2,2-дифторвинил-4-метилбензолсульфоната (26.6 ммоль) и *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил) бензиламина (106 ммоль) в атмосфере азота нагревали до 130°C в течение 5 мин. Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (2.66 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 130°C , охлаждали до к.т., концентрировали при пониженном давлении и добавляли триэтиламин (2.66 ммоль). Затем остаток очищали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (23.0 ммоль) в виде светло-желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.98 мин, m/z 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-бензил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ол

Магниевую стружку (1.7 г, 64.6 ммоль) добавляли к раствору (1-бензил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил) 4-метилбензолсульфоната (12.9 ммоль) в MeOH (40 мл), в атмосфере азота, при 0°C .

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, медленно добавляли воду (4 мл), а затем хлороводородную кислоту (5 М, 20 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, подщелачивали водным раствором КОН до рН 8 и экстрагировали дихлорметаном (×3). Органические экстракты объединяли, сушили через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и перемешивали при к.т. в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9.15 ммоль) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 7.39-7.23 (m, 5H), 5.69 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H).

Трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат

В атмосфере азота к раствору 1-бензил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ола (6.78 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (8.14 ммоль), а затем гидроксид палладия (20 вес. % на угле, 1.14 ммоль). Реакционную смесь несколько раз продували азотом и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита (Celite®) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Дальнейшая очистка давала указанное в заголовке соединение (4.95 ммоль) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 6.08 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.22-3.20 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

Трет-бутил-3,3-дифтор-4-

(трифторметилсульфониокси) пирролидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (3.04 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл), при -20°C и в атмосфере азота, добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1 М в ДХМ, 7.57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре от -20 до -10°C в течение 40 мин, гасили водным раствором лимонной кислоты (0.5 М), подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия

до достижения рН приблизительно 4.5 и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, сушили через гидрофобный спеченный фильтр и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (2.51 ммоль) в виде коричневого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 5.98-5.93 (m, 1H), 3.97-3.68 (m, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.76 ммоль) и гидразина гидрат (55-60% в воде, 1.9 ммоль) без триэтиламина давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.69 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 265.9 $[\text{M}+2]^+$

Трет-бутил-4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат

Раствор *трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата* (578 мг, 1.59 ммоль), 5-амино-3-(4-бромфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (300 мг, 1.14 ммоль) и карбоната цезия (743 мг, 2.28 ммоль) в ДМФА (12 мл) нагревали до 90°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (105 мг, 0.22 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.06 мин, m/z 468.0 $[\text{M}]^+$

Трет-бутил-4-[5-амино-4-циано-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат

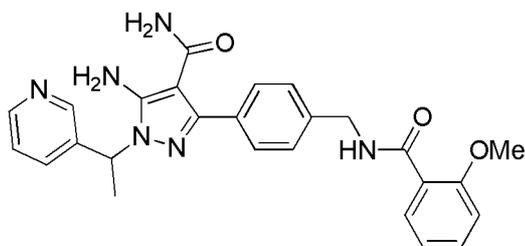
В соответствии с общей процедурой К, *трет-бутил 4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат* (0.22 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.37 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль) в

форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, m/z 553.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *tert*-бутил 4-[5-амино-4-циано-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат (80 мг, 0.14 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (20 мг, 0.04 ммоль, 29% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.14 мин, m/z 471.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.42 мин, m/z 471.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.54 (br s, 2H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H).

[00406] Пример 145: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[1-(3-пиридил)этил]пиразол-4-карбоксамид



1-(3-пиридил)этанол

В атмосфере азота бром(метил)магний (2.7 М в диэтиловом эфире, 0.31 ммоль) и раствор 3-пиридинкарбоксальдегида (1.60 ммоль) в ТГФ (3.2 мл) при $-78^\circ C$ перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили метанолом (MeOH) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (1.47 ммоль) в виде прозрачного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.65-8.58 (m, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.99 (q, $J=6.5$ Гц, 1H), 1.56 (d, $J=6.5$ Гц, 3H).

3-ацетилпиридин

Пиридин (0.04 мл, 0.49 ммоль) добавляли к раствору пиридиния хлорформата (2.20 ммоль) и 1-(3-пиридил)этанола (1.47 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч с дихлорметаном и промывали полученный черный остаток дополнительным количеством ДХМ (×3). Затем объединенные органические вещества пропускали через слой целита® и удаляли растворитель при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный 3-ацетилпиридин (0.66 ммоль) в виде темного масла, которое применяли непосредственно на следующем этапе. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 9.27-9.15 (m, 1H), 8.88-8.76 (m, 1H), 8.29 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 2.68 (s, 3H)

Трет-бутил-N- [1-(3-пиридил)этилиденамино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 3-ацетилпиридин (0.66 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (97 мг, 0.41 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.05 мин, m/z 236.0 [M+H]⁺

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(3-пиридил)этил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой О при к.т., *трет-бутил-N-* [1-(3-пиридил)этилиденамино]карбамат (97 мг, 0.41 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.34 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.33 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 369.9 [M+2]⁺

N- [[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(3-пиридил)этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

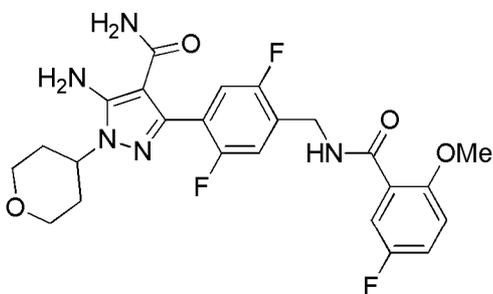
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(3-пиридил)этил]пиразол-4-карбонитрил (0.22 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.54 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.16 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.37

мин, m/z 453.2 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[1-(3-пиридил)этил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(3-пиридил)этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метоксибензамид (0.16 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (47 мг, 0.10 ммоль, 62% выход) в форме светло-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.20 мин, m/z 471.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.62 мин, m/z 471.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.53 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.47 (dd, $J=4.7, 1.4$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.6$ Гц, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.51-7.34 (m, 6H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.47 (br s, 2H), 5.66 (q, $J=6.9$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (d, $J=6.9$ Гц, 3H)

[00407] **Пример 146: 5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид**

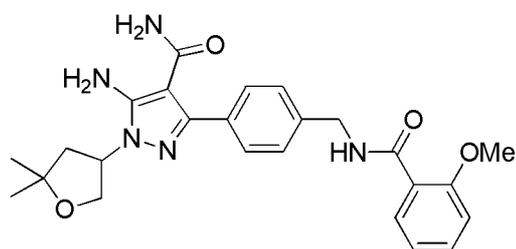


5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общими процедурами К и М, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.38 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]боранид калия (0.77 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (43 мг, 0.09 ммоль, 24% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.24 мин, m/z 504.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.86 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=9.1, 3.3$ Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.96 (dd, $J=11.9, 4.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (t, $J=12.0$ Гц, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.77 (d, $J=12.0$ Гц, 2H).

[00408] Пример 147: 5-амино-1-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



2-метилпент-4-ен-2-ол

Безводный ацетон (136.19 ммоль) добавляли по каплям к раствору бромида аллилмагния (1 М в диэтиловом эфире, 272.4 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0°С в течение 15 мин, Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl , чтобы разделить слои. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали водой и насыщенным раствором солевого раствора, сушили над сульфатом натрия и аккуратно удаляли все летучие вещества при пониженном давлении, в результате чего получали 2-метилпент-4-ен-2-ол (49.64 ммоль) в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 5.98-5.83 (m, 1H), 5.23-5.09 (m, 2H), 2.26 (d, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.25 (s, 6H)

4-метилпентан-1,2,4-триол

2-метилпент-4-ен-2-ол (20.0 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (88 мл) и воде (88 мл) и добавляли реагент AD-mix- β (16 г). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Добавляли EtOAc (25 мл) и сульфит натрия (12 г), Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч до разделения прозрачного раствора на две фазы. Водную фазу экстрагировали этилацетатом,

сушили над сульфатом натрия и удаляли все летучие вещества при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный 4-метилпентан-1,2,4-триол (8.34 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.19-4.07 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.78 (dd, $J=14.5$, 10.8 Гц, 1H), 1.50 (dd, $J=14.5$, 2.3 Гц, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ол

4-метилпентан-1,2,4-триол (8.35 ммоль) растворяли в ДХМ (40 мл), Реакционную смесь продували азотом, затем добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (12.52 ммоль) и триэтиламин (25.04 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 48 ч. А Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl для разделения слоев, органический слой экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным раствором солевого раствора, сушили над сульфатом натрия и удаляли все летучие вещества при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане давала 5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ол (3.56 ммоль) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.57-4.46 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=9.9$, 4.5 Гц, 1H), 3.82 (ddd, $J=9.9$, 2.5, 1.2 Гц, 1H), 2.04 (dd, $J=13.5$, 6.5 Гц, 1H), 1.82 (ddd, $J=13.5$, 2.5, 1.2 Гц, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

5,5-диметилтетрагидрофуран-3-он

К раствору 5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ола (1.93 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (2.12 ммоль) при к.т. в атмосфере азота, а затем оставляли перемешиваться в течение 72 ч. Смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, а затем насыщенным раствором NaHCO_3 . Разделяли фазы и органическую фазу сушили на сульфате натрия и фильтровали. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (1.93 ммоль), которое сразу применяли на следующем этапе. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

Трет-бутил-N- [(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-илиден)амино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, *трет*-бутилкарбазат (1.97 ммоль) и 5,5-диметилтетрагидрофуран-3-он (1.93 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (смесь изомеров, 1.93 ммоль) в виде желтого масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , δ , изомер 1 и изомер 2): изомер 1: 5.94 (s, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 6H) и изомер 2: 5.94 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (s, 6H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-4-карбонитрил

К раствору *трет*-бутил-*N-* [(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-илиден)амино]карбамата (1.93 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (2 М в ТГФ, 3.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом (MeOH) (10 мл) и хлороводородной кислотой (12 М, 20.15 ммоль), затем нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этанолом EtOH (10 мл), после чего добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.38 ммоль) и триэтиламин (1.9 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 мин, m/z 360.9 $[\text{M}]^+$

N- [[4-[5-амино-4-циано-1-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

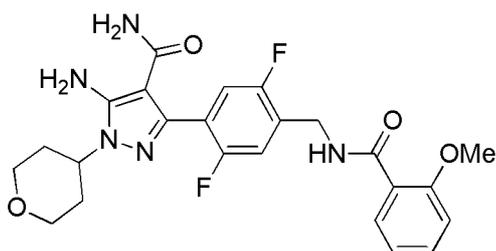
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-4-карбонитрил (0.14 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.19 ммоль) давали,

после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 20-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.1 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 446.0 [M+H]⁺

5-амино-1-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-3-[4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой L, N-[4-[5-амино-4-циано-1-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.10 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.03 ммоль) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.44 мин, m/z 464.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.32 мин, m/z 464.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8.66 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.68 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.07 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.96 (t, J=7.1 Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.45 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.98 (t, J=8.1 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 1H), 2.10 (dd, J=3.5, 2.6 Гц, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

[00409] Пример 148: 5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (1.57 ммоль) давал, после очистки флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 15-75% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.77 ммоль) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 339.0 [M]⁺

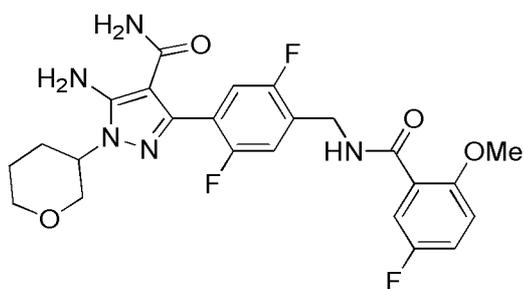
N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбонитрил (130 мг, 0.38 ммоль) и трифтор-[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (208 мг, 0.77 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (136 мг, 0.29 ммоль, 76% выход) в виде твердого вещества, которое применяли без дальнейшей очистки. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 468.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (136 мг, 0.29 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.37 мин, m/z 486.1 [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.12 мин, m/z 486.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.77 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.72 (dd, *J*=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, *J*=7.6, 0.9 Гц, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.56 (d, *J*=6.0 Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.96 (dd, *J*=11.5, 4.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H).

[00410] **Пример 149:** 5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.79 ммоль) и тетрагидропиран-3-илгидразина гидрохлорид (240 мг, 1.57 ммоль) давали после очистки указанное в заголовке соединение (0.34 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 339.0 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

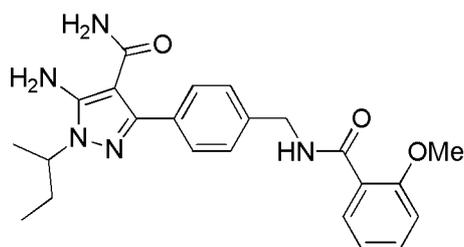
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.16 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]боранид калия (0.32 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.16 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамид (0.16 ммоль) давало после очистки указанное в заголовке соединение (0.05 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.43 мин, m/z 504.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.86 (t,

$J=6.0$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=9.1$, 3.3 Гц, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.92-3.73 (m, 5H), 3.52 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 2H).

[00411] Пример 150: 5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-сек-бутил-пиразол-4-карбоксаимид



Трет-бутил-N-[1-метилпропилиденамино] карбамат

В соответствии с общей процедурой E, трет-бутилкарбазат (7.57 ммоль) и 2-бутанон (9.08 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (7.57 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.36 мин, m/z 186.9 $[M+H]^+$

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-сек-бутил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой O, трет-бутил N-[1-метилпропилиденамино] карбамат (7.39 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.76 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.38 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. СВЭЖХ (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.95 мин, 321.0 m/z $[M+2]^+$

N-[4-(5-амино-4-циано-1-сек-бутил-пиразол-3-ил) фенил] метил]-2-метокси-бензамид

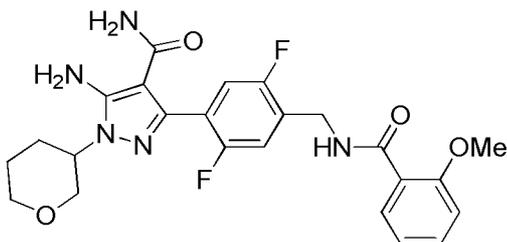
В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] борануид калия (0.69 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-сек-бутил-пиразол-4-карбонитрил (0.40 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.26 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.66 мин, 404.1 m/z $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[(2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-сек-

бутил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-сек-бутил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-2-метокси-бензамид (0.06 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.04 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.49 мин, 422.2 *m/z* [M+H]⁺. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.34 мин, 422.2 *m/z* [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.73 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.15 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.04 (t, *J*=7.5 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, *J*=6.0 Гц, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.31 (d, *J*=6.5 Гц, 3H), 0.76 (t, *J*=7.3 Гц, 3H).

[00412] **Пример 151:** **5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид**



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.16 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (0.32 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль, 93% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, *m/z* 468.1 [M+H]⁺

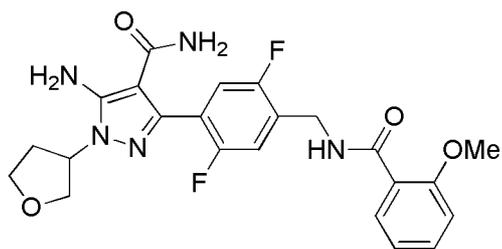
5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-

фенил]метил]-2-метокси-бензамид (65 мг, 0.14 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (10 мг, 0.02 ммоль, 15% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.49 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.32 мин, m/z 468.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.77 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.71 (dd, $J=7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H).

[00413] Пример 152: 5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (250 мг, 0.98 ммоль) и тетрагидрофуран-3-илгидразин гидрохлорид (163 мг, 1.18 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (70 мг, 0.22 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.66 мин, m/z 325.0 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (70 мг, 0.22 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (117 мг, 0.43 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.14

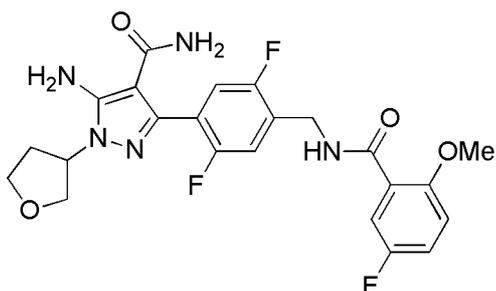
ммоль, 63% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 454.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (60 мг, 0.13 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (18 мг, 0.04 ммоль, 29% выход) в форме твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.46 мин, m/z 472.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.16 мин, m/z 472.1 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.77 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H).

[00414] **Пример 153: 5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид**



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (60 мг, 0.18 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]боранид калия (134 мг, 0.46 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (40 мг, 0.08 ммоль, 46% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС

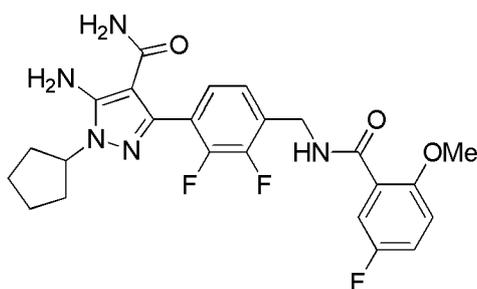
(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 472.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (39 мг, 0.08 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (18 мг, 0.04 ммоль, 43% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.51 мин, m/z 490.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.29 мин, m/z 490.1 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.86 (t, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=9.1, 3.3$ Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.55 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

[00415] Пример 154: 5-амино-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (250 мг, 0.98 ммоль) и циклопентилгидразин агидрохлорид (174 мг, 1.28 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (173 мг, 0.54 ммоль, 55% выход) в форме белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий

цикл): 1.97 мин, m/z 322.9 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (79 мг, 0.25 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]боранид калия (120 мг, 0.42 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (91 мг, 0.19 ммоль, 79% выход) в виде белого твердого вещества.

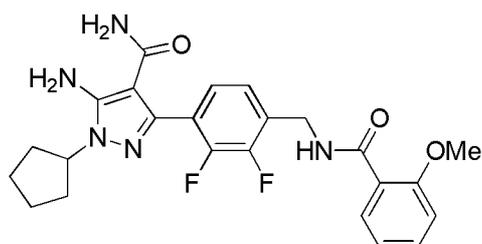
УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.81 мин, m/z 470.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (90 мг, 0.19 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (65 мг, 0.13 ммоль, 70% выход) в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.66 мин, m/z 488.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.86 мин, m/z 488.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.87 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.26 (br s, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.60 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H).

[00416] Пример 155: 5-амино-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (86 мг, 0.27 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (123 мг, 0.45 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (111 мг, 0.25 ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

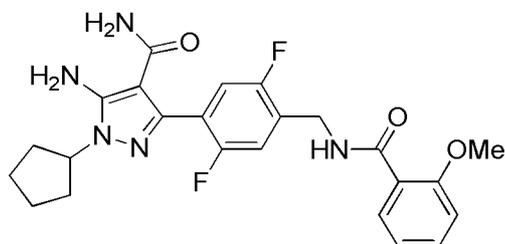
УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.77 мин, m/z 450.1 [M-H]⁻

5-амино-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксаимид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (110 мг, 0.24 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (74 мг, 0.16 ммоль, 65% выход) в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление⁺, кислотные условия, короткий цикл): 1.65 мин, m/z 470.2 [M+H]⁺
УЭЖХ-МС (электрораспыление⁺, кислотные условия, длинный цикл): 3.75 мин, m/z 470.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.26 (br s, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.60 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

[00417] Пример 156: 5-амино-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксаимид



5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (250 мг, 0.98 ммоль) и

циклопентилгидразина гидрохлорид (161 мг, 1.18 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (250 мг, 0.77 ммоль, 79% выход) УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл) 1.98 мин, m/z 323.0 [M]⁺

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

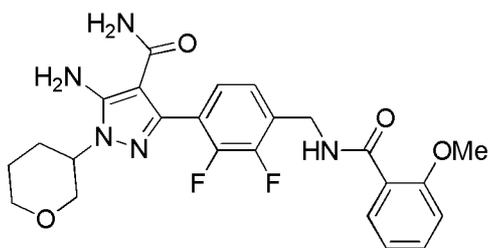
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-циклопентил-пиразол-4-карбонитрил (125 мг, 0.39 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (158 мг, 0.58 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (75 мг, 0.17 ммоль, 43% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл) 1.78 мин, m/z 452.1 [M+H]⁺

5-амино-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-циклопентил-пиразол-3-ил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (135 мг, 0.30 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 50-100% EtOAc в гептане, а затем с применением картриджа SCX-SPE (СКО-ТФЭ), 5-амино-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (63 мг, 0.13 ммоль, 45% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.65 мин, m/z 470.2 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.78 мин, m/z 470.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.77 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.72 (dd, *J*=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.55 (d, *J*=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H).

[00418] Пример 157: 5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропирин-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



Тетрагидропиран-3-илгидразина гидрохлорид

К раствору 3-гидрокситетрагидропирана (1.8 мл, 19.58 ммоль) в толуоле (30 мл), в атмосфере азота, добавляли трифенилфосфин (7.7 г, 29.37 ммоль) и ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (5.4 г, 23.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 60 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем суспендировали в MeOH (55 мл), после чего добавляли раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 39.17 мл, 156.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Затем к полученному остатку добавляли EtOAc, а затем фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали этилацетатом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2.99 г, 19.58 ммоль, расчетный количественный выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.91–3.82 (m, 1H), 3.76–3.58 (m, 1H), 3.45–3.29 (m, 2H), 3.04–2.94 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H), 1.62–1.37 (m, 2H).

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (50 мг, 0.15 ммоль) и трифтор-[[2-(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (81 мг, 0.30 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (0.15 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

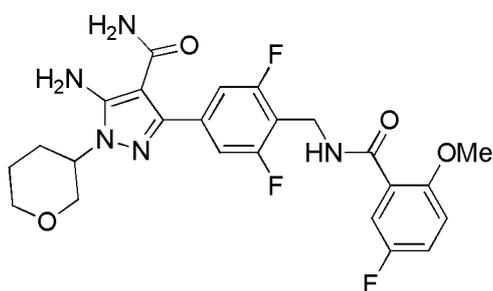
5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[2-(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксаимид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-

циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-2-метокси-бензамид (98 мг, 0.21 ммоль) давал, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (13 мг, 0.02 ммоль, 12% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 486.1 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.41 мин, m/z 486.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.78 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 5H), 3.52 (t, J=10.5 Гц, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

[00419] **Пример 158: 5-амино-3-[3,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид**



5-амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (166 мг, 0.65 ммоль), и тетрагидропиран-3-илгидразина гидрохлорид (150 мг, 0.98 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (32 мг, 0.09 ммоль, 14% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.94 мин, m/z 339.0 [M]⁺

N-[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-3,5-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.09

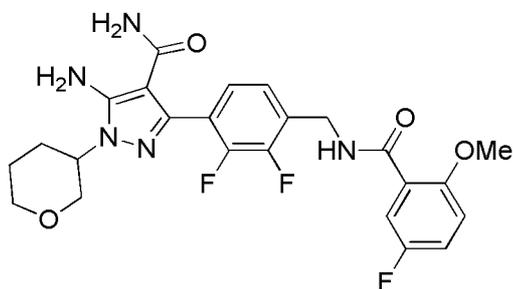
ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.23 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3,5-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,6-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (47 мг, 0.10 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (22 мг, 0.04 ммоль, 39% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.63 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.66 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.60 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 5H), 3.54 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H).

[00420] Пример 159: 5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (150 мг, 0.59 ммоль) и тетрагидропиран-3-илгидразина гидрохлорид (225 мг, 1.47 ммоль)

давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (60 мг, 0.18 ммоль, 30% выход) в виде коричневого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.79 мин, m/z 339.0 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

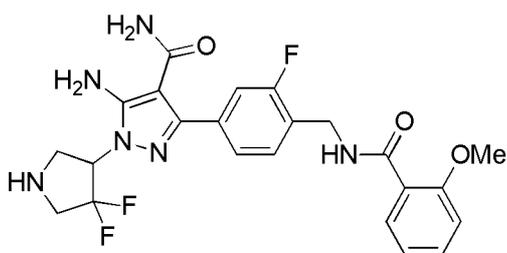
В соответствии с общей процедурой *K*, 5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (0.18 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.53 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль, расчетный количественный выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 486.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой *M*, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (108 мг, 0.22 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (25 мг, 0.04 ммоль, 20% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.54 мин, m/z 504.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.87 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 4.60 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 5H), 3.52 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H).

[00421] Пример 160: 5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

К раствору 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрила (2.23 г, 7.94 ммоль) в EtOH (90 мл) добавляли гидразина гидрат (55-60% в воде, 2.71 мл, 27.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и удаляли растворитель при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (1.88 г, 6.70 ммоль, 84% выход) в виде желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.57 мин, m/z 282.9 [M+2]⁺

Трет-бутил-4-[5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-4-циано-пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат (626 мг, 1.73 ммоль), 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (370 мг, 1.32 ммоль) и карбонат цезия (858 мг, 2.63 ммоль) суспендировали в ДМФА (8 мл) и нагревали при 90°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (0.22 ммоль, 16% выход) в виде бежевого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.11 мин, m/z 488.0 [M+2]⁺

Трет-бутил-4-[5-амино-4-циано-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат

В соответствии с общей процедурой К, *трет*-бутил 4-[5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-4-циано-пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат (120 мг, 0.25 ммоль) и трифтор-[(2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (114 мг, 0.42 ммоль)

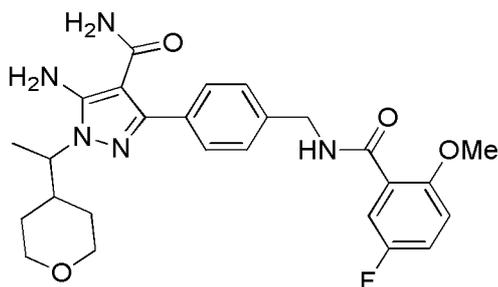
давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (102 мг, 0.17 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 571.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, трет-бутил 4-[5-амино-4-циано-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (96 мг, 0.17 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (57 мг, 0.12 ммоль, 69% выход) в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.24 мин, m/z 489.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.56 мин, m/z 489.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.58 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H).

[00422] Пример 161: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)пиразол-4-карбоксамид



1-тетрагидропиран-4-илэтанона гидразон

К раствору 1-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтанона (166 мг, 1.30 ммоль) в MeOH (7.5 мл) добавляли гидразина гидрат (55-60% в воде, 0.90 мл, 17.61 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего

получали неочищенный 1-тетрагидропиран-4-илэтанона гидразон (171 мг, 1.20 ммоль, 93% выход) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.92 (s, 2H), 4.03–3.98 (m, 2H), 3.45–3.40 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65–1.63 (m, 4H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)пиразол-4-карбонитрил

Раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1 М в ТГФ, 3.00 мл, 3.00 ммоль) добавляли к раствору 1-тетрагидропиран-4-илэтанон гидразона (171 мг, 1.20 ммоль) в ТГФ (7 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этанолом (EtOH) (10 мл) и добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (200 мг, 0.76 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60 мг, 0.16 ммоль, 21% выход) в виде коричневого масла. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.90 мин, m/z 377.0 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)пиразол-4-карбонитрил (0.16 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (0.80 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.16 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 478.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

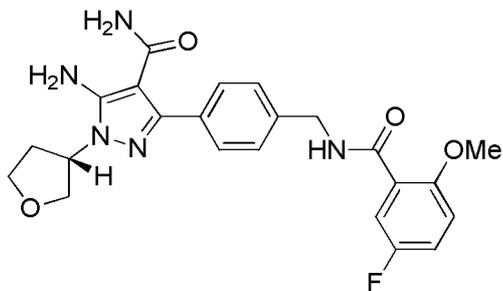
5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой Л, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (76 мг, 0.16 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (10 мг, 0.02 ммоль, 13% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-

МС: (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.51 мин, m/z 496.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС: (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.28 мин, m/z 496.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.82 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 3.1$ Гц, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=9.0, 4.3$ Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 1H).

[00423] Пример 162: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой Н при к.т., 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (2 ммоль) и [(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]гидразина гидрохлорид (3.65 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (2 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.75 мин, m/z 335.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (1229 мг, 4.25 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил (644 мг, 1.93 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (840 мг, 1.93 ммоль, расчетный количественный выход). ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

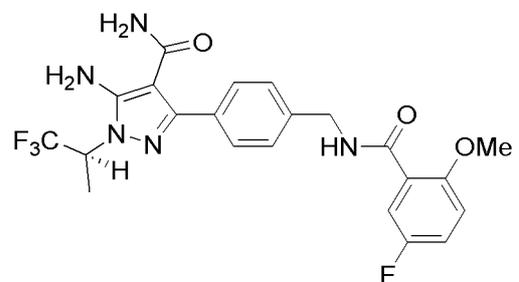
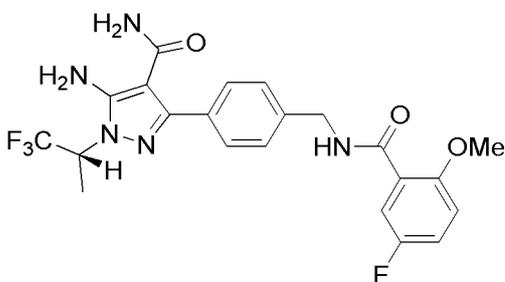
условия, короткий цикл): 1.59 мин, m/z 436.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (840 мг, 1.93 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (293 мг, 0.65 ммоль, 34% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.09 мин, m/z 454.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.83 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H).

[00424] Пример 163а: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид - изомер 1 и Пример 163b - изомер 2



5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид (150 мг, 0.31 ммоль) очищали препаративной SFC (SFC-B) с получением, после выпаривания и лиофилизации, 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид (изомер 1, 44 мг, 0.09 ммоль, 29% выход) и 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид (изомер 2, 48 мг, 0.10 ммоль, 32%

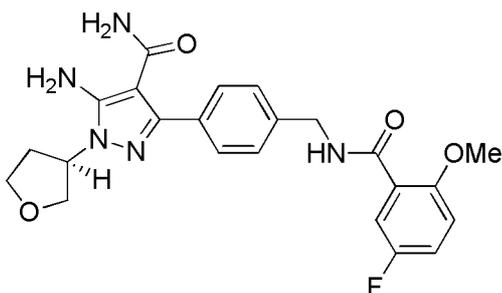
выход) в виде белых твердых вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 1): 1.53 мин, m/z 480.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл, изомер 1): 3.55 мин, m/z 480.1 $[M+H]^+$ SFC (SFC-A, изомер 1): 1.95 мин

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , изомер 1): 8.83 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.3$, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.33 (ddd, $J=9.0$, 7.9, 3.3 Гц, 1H), 7.18 (dd, $J=9.0$, 4.3 Гц, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.61 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл, изомер 2): 1.53 мин, m/z 480.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл, изомер 2): 3.55 мин, m/z 480.1 $[M+H]^+$ SFC (SFC-A, изомер 2): 2.26 мин

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , изомер 2): 8.84 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.3$, 3.3 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.0$, 4.3 Гц, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.7$ Гц, 3H)

[00425] **Пример 164:** 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метоксибензоил) амино] метил] фенил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил] пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил] пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (300 мг, 1.14 ммоль), и [(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]гидразина гидрохлорид (190 мг, 1.37 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (210 мг, 0.63 ммоль, 55% выход).

СВЭЖХ (электрораспыление +, кислотные условия, короткий

цикл): 1.77 мин, m/z 335.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

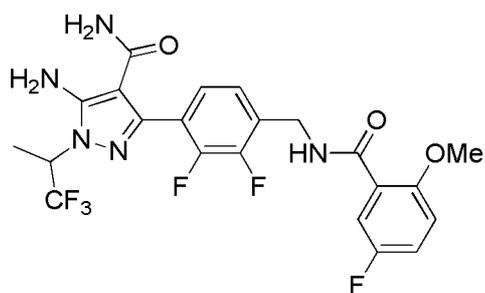
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (334 мг, 1.15 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил (150 мг, 0.45 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (48 мг, 0.11 ммоль, 25% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 436.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (48 мг, 0.11 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (25 мг, 0.05 ммоль, 50% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.45 мин, 454.1 m/z [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.08 мин, 454.1 m/z [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.84 (t, *J*=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, *J*=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46 (d, *J*=8.2 Гц, 2H), 7.41 (d, *J*=8.2 Гц, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J*=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, *J*=6.1 Гц, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H).

[00426] Пример 165: 5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-2,3-дифтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (140 мг, 0.47 ммоль) и (2,2,2-трифтор-1-метил-этил)гидразин гидрохлорид (100 мг, 0.61 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (129 мг, 0.33 ммоль, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 мин, m/z 397.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2,3-дифтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (124 мг, 0.31 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (154 мг, 0.53 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (120 мг, 0.24 ммоль, 77% выход) в форме светло-желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.75 мин, m/z 498.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (110 мг, 0.22 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на

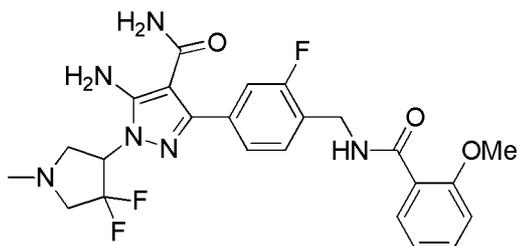
силикагеле с применением для элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, 5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид (73 мг, 0.14 ммоль, 64% выход) в форме белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 516.1 [M+H]⁺

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.80 мин, m/z 516.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.88 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.61 (d, J=5.9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.7 Гц, 3H)

[00427] Пример 166: 5-амино-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

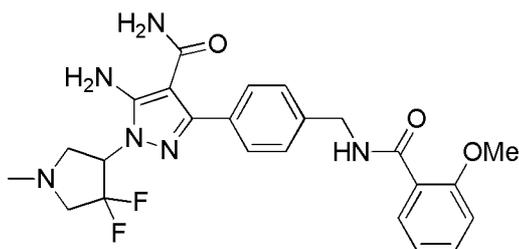


5-амино-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (11 мг, 0.02 ммоль) и карбонат цезия (15 мг, 0.05 ммоль) суспендировали в ДМФА (2 мл). Смесь охлаждали до -10 °С, продували азотом, а затем добавляли 0.2 М раствор йодометана в ДМФА (0.1 мл, 0.02 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (4 мг, 0.01 ммоль, 35% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.25 мин, m/z 503.2 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.73 мин, m/z 503.2 [M+H]⁺

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.58 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 3H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

[00428] Пример 167: 5-амино-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

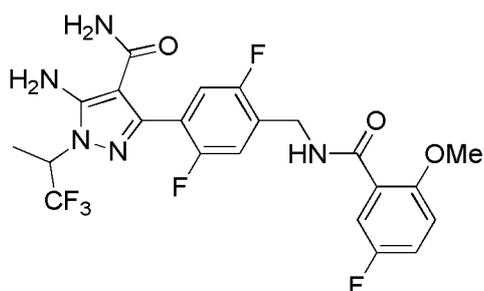


5-амино-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (40 мг, 0.09 ммоль) и карбонат цезия (55 мг, 0.17 ммоль) суспендировали в ДМФА (3 мл). Смесь охлаждали до -15 °С, продували азотом, и затем по каплям добавляли раствор йодометана (0.9 М в ТГФ, 0.2 мл, 0.18 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (5 мг, 0.01 ммоль, 12% выход) получали в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.19 мин, m/z 485.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.62 мин, m/z 485.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 3H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

[00429] Пример 168: 5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, (2,2,2-трифтор-1-метил-этил)гидразина гидрохлорид (96 мг, 0.58 ммоль) и 2-[(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (114 мг, 0.45 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (156 мг, 0.44 ммоль, расчетный количественный выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 351.0 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (257 мг, 0.89 ммоль) и 5-амино-3-(4-хлор-2,5-дифтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (156 мг, 0.44 ммоль) давали, указанное в заголовке соединение (221 мг, 0.44 ммоль, 98% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.76 мин, m/z 498.1 $[M+H]^+$

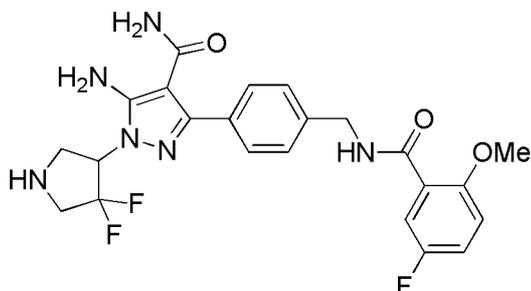
5-амино-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (221 мг, 0.44 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.77 мин, m/z 516.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.87 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.49

(dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.57 (br s, 2H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.56 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.60 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

[00430] Пример 169: 5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



трет-бутил- 4-[5-амино-4-циано-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат

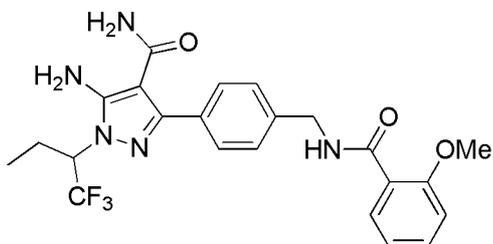
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (128 мг, 0.44 ммоль) и *трет*-бутил 4-[5-амино-3-(4-бромфенил)-4-циано-пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат (81 мг, 0.17 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (50 мг, 0.09 ммоль, 51% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 мин, 569.2 m/z [M-H]⁻

5-амино-1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *трет*-бутил-4-[5-амино-4-циано-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-1-ил]-3,3-дифтор-пирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0.09 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (13 мг, 0.05 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление⁺, кислотные условия, короткий цикл): 1.20 мин, 489.1 m/z [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление⁺, кислотные условия, длинный цикл): 2.61 мин, 489.2 m/z [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.84 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Гц, 2H),

7.42 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.38 -7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1$, 4.3 Гц, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H).

[00431] Пример 170: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбоксамид



N-[1-(трифторметил)пропилиденамино]бензамид

В соответствии с общей процедурой S, 1,1,1-трифтор-2-бутанон (0.45 мл, 3.30 ммоль) и бензгидразид (2.20 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (487 мг, 2.0 ммоль, 91% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, m/z 245.0 $[M+H]^+$

N'-[1-(Трифторметил)пропил]бензогидразид

В соответствии с общей процедурой T, *N*-[1-(трифторметил)пропилиденамино]бензамид (487 мг, 2.0 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (487 мг, 1.98 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 247.0 $[M+H]^+$

1-(трифторметил)пропилгидразин гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-[1-(трифторметил)пропил]бензогидразид (487 мг, 1.98 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (1.98 ммоль, расчетный количественный выход) в форме белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.64-3.59 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой Н при к.т., 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (100 мг, 0.38 ммоль) и 1-(трифторметил)пропилгидразина гидрохлорид (102 мг, 0.57 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (135 мг, 0.36 ммоль, 95% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.03 мин, m/z 373.0 [M]⁺

N-[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид

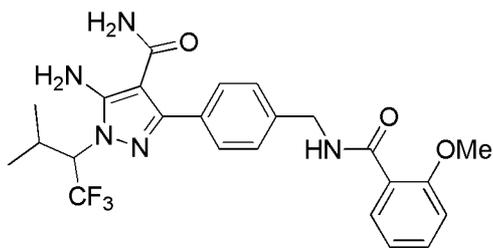
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбонитрил (135 мг, 0.36 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил]борануид калия (196 мг, 0.72 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (219 мг, 0.48 ммоль) в виде желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.78 мин, m/z 458.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-2-метокси-бензамид (219 мг, 0.48 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (77 мг, 0.16 ммоль, 34% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 476.1 [M+H]⁺
УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.69 мин, m/z 476.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.79 (t, J=7.3 Гц, 3H).

[00432] Пример 171: 5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбоксамид



N-[[2-метил-1-(трифторметил)пропилиден]амино]бензамид

В соответствии с общей процедурой *S*, 1,1,1-трифтор-3-метил-2-бутанон (3.31 ммоль) и бензгидразид (2.20 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (1.30 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 259.0 $[M+H]^+$

N'-[2-Метил-1-(трифторметил)пропил]бензогидразид

В соответствии с общей процедурой *T*, *N*-[[2-метил-1-(трифторметил)пропилиден]амино]бензамид (335 мг, 1.30 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (341 мг, 1.31 ммоль, количественный выход) в виде неочищенного белого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.66 мин, m/z 261.0 $[M+H]^+$

[2-Метил-1-(трифторметил)пропил]гидразин гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой *U*, *N'*-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]бензогидразид (341 мг, 1.31 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (243 мг, 1.26 ммоль) в форме белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.63-3.52 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.04 (d, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.97 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой *H* при к.т., 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (100 мг, 0.38 ммоль) и [2-метил-1-(трифторметил)пропил]гидразина гидрохлорид (110 мг, 0.57 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (99 мг, 0.26 ммоль, 67% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.10 мин, m/z 387.0 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[2-метил-1-

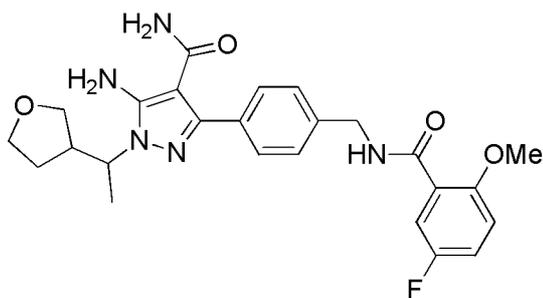
(трифторметил) пропил] пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[2-метил-1-(трифторметил) пропил] пиразол-4-карбонитрил (99 мг, 0.26 ммоль) и трифтор-[[2-метоксибензоил)амино]метил] борануид калия (139 мг, 0.51 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (179 мг, 0.38 ммоль, расчетный количественный выход) в виде желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, m/z 472.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[2-метоксибензоил)амино]метил] фенил]-1-[2-метил-1-(трифторметил) пропил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[2-метил-1-(трифторметил) пропил] пиразол-3-ил] фенил] метил]-2-метокси-бензамид (179 мг, 0.38 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (66 мг, 0.12 ммоль, 32% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 490.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.89 мин, m/z 490.2 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.72 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.77 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

[00433] Пример 172: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил] фенил]-1-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил) пиразол-4-карбоксамид



N-метокси-N-метил-тетрагидрофуран-3-карбоксамид

Раствор тетрагидро-3-фуроевой кислоты (0.25 мл, 2.61 ммоль), триэтиламина (0.7 мл, 5.23 ммоль), раствор пропилфосфонового ангидрида (50 вес. % в EtOAc, 2.3 мл, 3.92 ммоль) и *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида (382 мг, 3.92 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при к.т., в результате чего получали (после выделения) указанное в заголовке соединение (416 мг, 2.61 ммоль, расчетный количественный выход) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.10-4.03 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.22 (s, 3H) 2.30-2.19 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H)

1-тетрагидрофуран-3-илэтанон

К раствору *N*-метокси-*N*-метил-тетрагидрофуран-3-карбоксамиды (276 мг, 1.73 ммоль) в ТГФ (8 мл), при 0 °С, добавляли бром(метил)магний (3.4 М в 2-Ме ТГФ, 0.7 мл, 2.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили соляной кислотой (HCl) (1 М в воде), остаток разбавляли диэтиловым эфиром, промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный 1-тетрагидрофуран-3-илэтанон (127 мг, 1.11 ммоль, 64% выход) в виде прозрачного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.00-3.70 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H).

Трет-бутил-*N*-[1-тетрагидрофуран-3-илэтилиденамино]карбамат

В соответствии с общей процедурой Е, 1-тетрагидрофуран-3-илэтанон (127 мг, 1.11 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (0.60 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.26 мин, m/z 229.0 [M+H]⁺

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой О при к.т. трет-бутил *N*-[1-тетрагидрофуран-3-илэтилиденамино]карбамат (0.38 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил

(95 мг, 0.36 ммоль) давали, после очистки обращенно-фазовой хроматографией с применением для элюирования изократического 30% раствора MeCN в воде, содержащем 0.1% муравьиной кислоты, указанное в заголовке соединение (33 мг, 0.09 ммоль, 26% выход) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.81 мин, m/z 361.0 [M]⁺

N-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)пиразол-4-карбонитрил (33 мг, 0.09 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (59 мг, 0.20 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (37 мг, 0.08 ммоль, 87% выход) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 464.1 [M+H]⁺

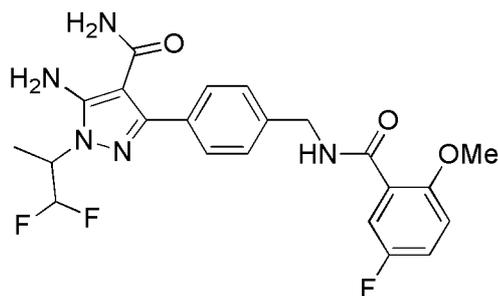
5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (37 мг, 0.08 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 2-5% MeOH в ДХМ, неразделяемую смесь диастереоизомеров 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(1-тетрагидрофуран-3-илэтил)пиразол-4-карбоксамида (12 мг, 0.02 ммоль, 30% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.43 мин, m/z 482.2 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.24 мин, m/z 482.2 [M+H]⁺, 3.28 мин, m/z 482.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, смесь диастереоизомеров): 8.83 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J=9.1,

4.3 Гц, 1H), 6.38 (s, 1.34H), 6.36 (s, 0.66H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.40 (m, 3.67H), 3.28-3.30 (m, 0.33H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 0.33H), 1.76-1.54 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 0.67H), 1.34 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 1.29 (d, $J=6.5$ Гц, 2H).

[00434] Пример 173: 5-амино-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил) пиразол-4-карбонитрил (91 мг, 0.27 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] борануид калия (170 мг, 0.59 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (119 мг, 0.27 ммоль, расчетный количественный выход) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.70 мин, m/z 444.1 $[M+H]^+$

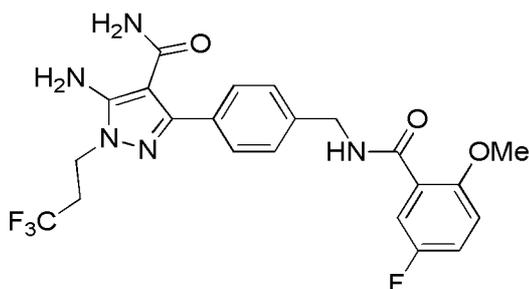
5-амино-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил)-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2-дифтор-1-метил-этил) пиразол-3-ил] фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (119 мг, 0.27 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (85 мг, 0.18 ммоль, 69% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 462.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.49 мин, m/z 462.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.83 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.51

(dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.38–7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.21 (dt, $J=55.8, 5.4$ Гц, 1H), 4.85–4.70 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.7$ Гц, 3H).

[00435] Пример 174: 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-(3,3,3-трифторпропил) пиразол-4-карбоксамид



N-[3,3,3-трифторпропилиденамино] бензамид

В соответствии с общей процедурой S, 3,3,3-трифторпропаналь (0.15 мл, 1.78 ммоль) давал смесь *цис*- и *транс*- форм N-[3,3,3-трифторпропилиденамино] бензамида (290 мг, 1.26 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.32 мин, m/z 230.9 [M+H]⁺

N'-(3,3,3-трифторпропил) бензогидразид

В соответствии с общей процедурой T, N-[3,3,3-трифторпропилиденамино] бензамид (290 мг, 1.26 ммоль) давал неочищенный *N'*-(3,3,3-трифторпропил) бензогидразид (201 мг, 0.87 ммоль, 69% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.37 мин, m/z 233.1 [M+H]⁺

3,3,3-трифторпропилгидразина гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-(3,3,3-трифторпропил) бензогидразид (201 мг, 0.87 ммоль) давал неочищенный 3,3,3-трифторпропилгидразина гидрохлорид (140 мг, 0.85 ммоль, расчетный количественный выход) в форме белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 3.07 (t, $J=14.9$ Гц, 2H), 2.58–2.56 (m, 2H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 3,3,3-

трифторпропилгидразина гидрохлорид (140 мг, 0.85 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (224 мг, 0.85 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-80% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (227 мг, 0.63 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 361.0 [M+2]⁺

N-[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-карбонитрил (227 мг, 0.63 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (909 мг, 3.15 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (270 мг, 0.59 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 462.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-карбоксамид

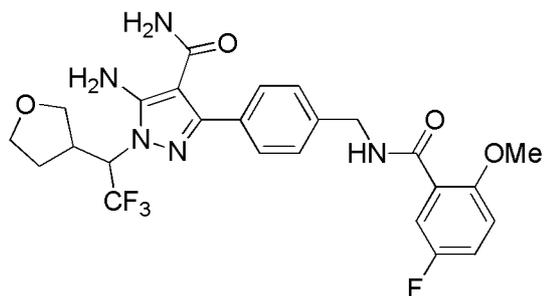
В соответствии с общей процедурой M, N-[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (270 мг, 0.59 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, указанное в заголовке соединение (66 мг, 0.14 ммоль, 24% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.48 мин, m/z 480.1 [M+H]⁺

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.42 мин, m/z 480.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.4 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9.2, 3.6 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, J=9.2, 4.4 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.53 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.18 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.83-2.69 (m, 2H).

[00436] Пример 175: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-

бензоил) амино] метил] фенил] -1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этил) пиразол-4-карбоксамид



Бензилтетрагидрофуран-3-карбоксилат

Раствор тетрагидро-3-фуроевой кислоты (0.25 мл, 2.61 ммоль), карбоната калия (433 мг, 3.14 ммоль) и бензилбромида (0.3 мл, 2.74 ммоль) в MeCN (5.5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (398 мг, 1.93 ммоль, 74% выход) в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.43-7.32 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H)

Трет-бутил-*N*-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этилиден)амино]карбамат

К раствору бензилтетрагидрофуран-3-карбоксилата (398 мг, 1.93 ммоль) в ТГФ (3.8 мл), при 0 °С, добавляли триметил(трифторметил)силан (0.34 мл, 2.32 ммоль) и тетрабутиламмония фторид (1 М в ТГФ, 0.48 мл, 0.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем добавляли *трет*-бутилкарбазат (255 мг, 1.93 ммоль) и уксусную кислоту (3.8 мл). Смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч и охлаждали до к.т. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (409 мг, 1.45 ммоль, 75% выход) в виде прозрачного масла. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.79 мин, m/z 281.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой 0, *трет*-бутил *N*-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этилиден)амино]карбамат (409 мг, 1.45 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил

(120 мг, 0.46 ммоль) давали, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-55% EtOAc в гептане, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этил)пиразол-4-карбонитрил (98 мг, 0.24 ммоль, 52% выход) в виде белого порошка.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.89 мин, m/z 414.9 [M]⁺

N-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

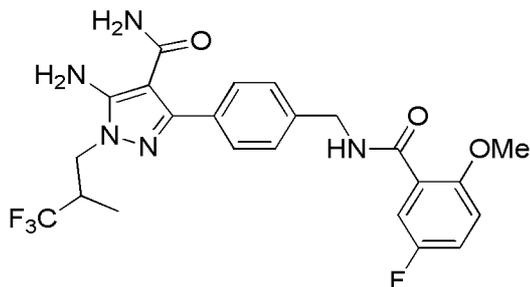
В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этил)пиразол-4-карбонитрил (98 мг, 0.24 ммоль) и трифтор-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (149 мг, 0.52 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (115 мг, 0.22 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.68 мин, m/z 518.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (115 мг, 0.22 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (15 мг, 0.03 ммоль, 13% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.51 мин, m/z 536.2 [M+H]⁺, 1.53 мин, m/z 536.2 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.51 мин, m/z 536.1 [M+H]⁺, 3.56 мин, m/z 536.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, смесь диастереоизомеров): 8.82 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.41 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.73 (s, 0.66H), 6.71 (s, 1.34), 5.26-5.12 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 0.33H), 3.25-3.03 (m, 1.67H), 2.18-2.04 (m, 0.67H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 0.33H)

[00437] Пример 176: 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил) пиразол-4-карбоксамид



N-[(3,3,3-трифтор-2-метил-пропилиден) амино] бензамид

В соответствии с общей процедурой S, 3,3,3-трифтор-2-метилпропаналь (200 мг, 1.59 ммоль), давал после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане *N*-[(3,3,3-трифтор-2-метил-пропилиден) амино] бензамид (164 мг, 0.67 ммоль, 42% выход) в виде смеси диастереоизомеров. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.45 мин, m/z 245.0 $[M+H]^+$

N'-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил) бензогидразид

В соответствии с общей процедурой T, *N*-[(3,3,3-трифтор-2-метил-пропилиден) амино] бензамид (164 мг, 0.67 ммоль) давал неочищенный *N'*-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил) бензогидразид (160 мг, 0.65 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.51 мин, m/z 247.1 $[M+H]^+$

(3,3,3-Трифтор-2-метил-пропил) гидразина гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил) бензогидразид (160 мг, 0.65 ммоль) давал (3,3,3-трифтор-2-метил-пропил) гидразин гидрохлорид (0.65 ммоль) в форме белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 3.17-3.14 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.10 (d, $J=6.5$ Гц, 3H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, (3,3,3-трифтор-2-метил-пропил) гидразина гидрохлорид (0.65 ммоль) и 2-(4-

бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.65 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.34 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.01 мин, m/z 375.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

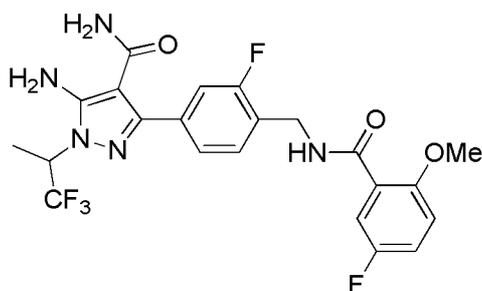
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил)пиразол-4-карбонитрил (130 мг, 0.34 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (490 мг, 1.71 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.26 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.81 мин, m/z 476.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3,3-трифтор-2-метил-пропил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (127 мг, 0.27 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (31 мг, 0.06 ммоль, 23% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 494.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.61 мин, m/z 494.1 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.83 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=9.2, 3.2$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=9.2, 4.4$ Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.53 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.16 (dd, $J=14.2, 9.6$ Гц, 1H), 4.05 (dd, $J=14.2, 8.8$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 1H), 1.02 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

[00438] Пример 177: 5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бром-3-фтор-фенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (130 мг, 0.46 ммоль) и (2,2,2-трифтор-1-метил-этил)гидразин гидрохлорид (100 мг, 0.61 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (153 мг, 0.41 ммоль, 88% выход) в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.01 мин, m/z 378.9 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

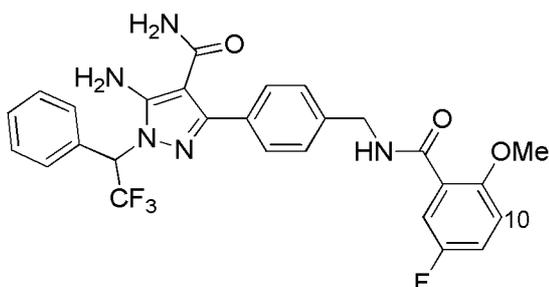
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-3-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (147 мг, 0.39 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (225 мг, 0.78 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (0.39 ммоль) в форме светло-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.86 мин, m/z 480.0 $[M+H]^+$

5-амино-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-2-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (230 мг, 0.48 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (73 мг, 0.15 ммоль, 31% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.58 мин, m/z 498.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.69 мин, m/z 498.1 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.82 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=9.2, 3.2$ Гц, 1H), 7.45–7.26 (m, 4H), 7.18 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.34–5.23 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

[00439] Пример 178: 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил) пиразол-4-карбоксамид



N-[(2,2,2-трифтор-1-фенил-этилиден) амино] бензамид

В соответствии с общей процедурой S, 2,2,2-трифторацетофенон (33.0 ммоль) и бензгидразид (22.0 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (3.44 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.82 мин, m/z 293.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N'-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил) бензогидразид

В соответствии с общей процедурой T, *N*-[(2,2,2-трифтор-1-фенил-этилиден) амино] бензамид (997 мг, 3.41 ммоль) в ТГФ (15 мл) давал *N'*-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил) бензогидразид (1.01 г, 3.43 ммоль) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.77 мин, m/z 295.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил) гидразина гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил) бензогидразид (996 мг, 3.38 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (628 мг, 2.77 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 9.67 (s, 3H), 7.53–7.46 (m, 5H), 6.63 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 5.10–5.02 (m, 1H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (200 мг, 0.76 ммоль) и (2,2,2-трифтор-1-фенил-этил)гидразина гидрохлорид (621 мг, 0.96 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (266 мг, 0.63 ммоль, 83% выход) получали в виде белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.06 мин, m/z 422.9 [M+2]⁺

N-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

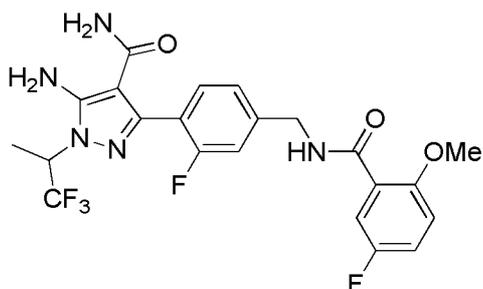
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил)пиразол-4-карбонитрил (261 мг, 0.62 ммоль) и трифтор-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (358 мг, 1.24 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (73 мг, 0.14 ммоль, 23% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.85 мин, m/z 524.1 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-фенил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (71 мг, 0.14 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (62 мг, 0.12 ммоль, 84% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 542.1 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.06 мин, m/z 542.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.85 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 8H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.51-6.45 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H).

[00440] Пример 179: 5-амино-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н при к.т., 2-[(4-бром-2-фтор-фенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (100 мг, 0.38 ммоль) и (2,2,2-трифтор-1-метил-этил)гидразина гидрохлорид (88 мг, 0.53 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (120 мг, 0.32 ммоль, 84% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.84 мин, m/z 378.9 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бром-2-фтор-фенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбонитрил (120 мг, 0.32 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]боранид калия (184 мг, 0.64 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (126 мг, 0.26 ммоль, 83% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 480.0 $[M+H]^+$

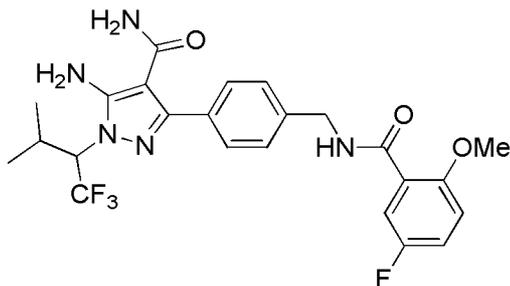
5-амино-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]-3-фтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (126 мг, 0.26 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (97 мг, 0.17 ммоль, 66% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 498.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

условия, длинный цикл): 3.56 мин, m/z 498.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.88 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=9.1, 3.2 Гц, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.8 Гц, 3H).

[00441] Пример 180: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбонитрил (102 мг, 0.26 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (152 мг, 0.53 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (69 мг, 0.14 ммоль, 54% выход) в виде желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.89 мин, m/z 490.1 [M+H]⁺

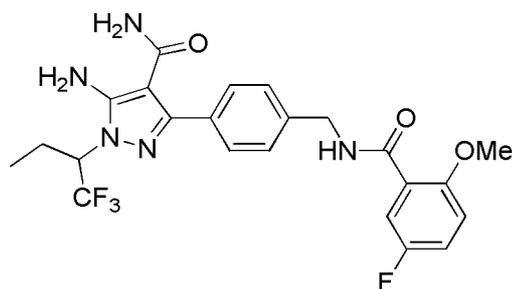
5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (69 мг, 0.14 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (22 мг, 0.04 ммоль, 31% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.66 мин, m/z 508.1 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

условия, длинный цикл): 3.91 мин, m/z 508.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.82 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.77 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

[00442] Пример 181: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбоксамид



N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбонитрил (123 мг, 0.33 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (190 мг, 0.66 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (101 мг, 0.21 ммоль, 65% выход) в виде желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.83 мин, m/z 476.1 $[M+H]^+$

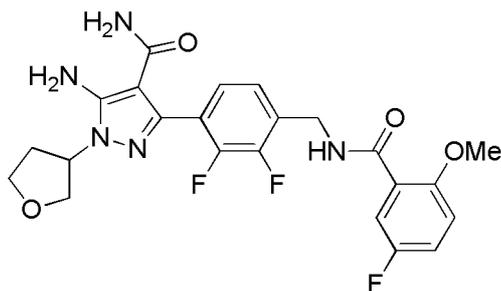
5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (101 мг, 0.21 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (32 мг, 0.06 ммоль, 28% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 мин, m/z 494.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

условия, длинный цикл): 3.71 мин, m/z 494.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.82 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.53 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 0.79 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

[00443] Пример 182: 5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид



Тетрагидрофуран-3-илгидразин гидрохлорид

К раствору 3-гидрокситетрагидрофурана (2.8 мл, 34.0 ммоль) в толуоле (40 мл) в атмосфере азота добавляли трифенилфосфин (13.4 г, 51.1 ммоль) и ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (9.4 г, 40.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 60 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем суспендировали в MeOH (100 мл), после чего добавляли раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 68.1 мл, 272.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Затем к остатку добавляли EtOAc, фильтровали и промывали этилацетатом, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (6.7 г, 48.1 ммоль) в виде желтого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.91-3.61 (m, 5H), 2.12-1.86 (m, 2H).

5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой N при к.т., 2-[(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.59 ммоль) и тетрагидрофуран-3-илгидразин гидрохлорид (0.88 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.18 ммоль) в виде желтой

смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.73 мин, m/z 325.0 $[M]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

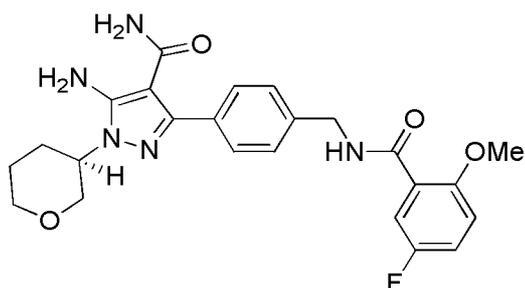
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-хлор-2,3-дифтор-фенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбонитрил (60 мг, 0.18 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (159 мг, 0.55 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.18 ммоль) в виде желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 472.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразол-3-ил)-2,3-дифтор-фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (94 мг, 0.20 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (26 мг, 0.05 ммоль, 24% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.41 мин, m/z 490.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.23 мин, m/z 490.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.86 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.32 (s, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.58 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.00-3.86 (m, 5H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H).

[00444] Пример 183: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пиразол-4-карбоксамид



[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]гидразин

К раствору (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ола (0.46 мл, 4.9 ммоль) в толуоле (9 мл) добавляли трифенилфосфин (1.93 г, 7.34 ммоль) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (1.35 г, 5.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли MeOH (21 мл), а затем раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 9.8 мл, 39.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Полученный остаток затем перекристаллизовывали из EtOAc, очищали на СКО-колонке с применением для элюирования NH₃ (7 М раствор в MeOH) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный [(3R)-тетрагидропиран-3-ил]гидразин (0.09 г, 0.77 ммоль, 16% выход) в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.90-3.82 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (166 мг, 0.63 ммоль) и [(3R)-тетрагидропиран-3-ил]гидразин (88 мг, 0.76 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (110 мг, 0.32 ммоль, 42% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.76 мин, 347.0 m/z [M]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (210 мг, 0.73 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пиразол-4-карбонитрил (150 мг, 0.43 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.25 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные

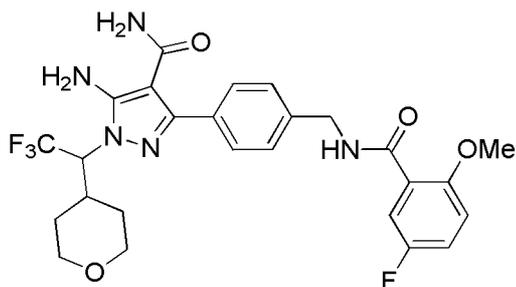
условия, короткий цикл): 1.60 мин, 450.1 m/z [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил] пиразол-3-ил] фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (112 мг, 0.25 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (29 мг, 0.06 ммоль, 25% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.39 мин, 468.1 m/z [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.19 мин, 468.1 m/z [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H).

[00445] Пример 184: 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил) пиразол-4-карбоксамид



N-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этилиден) амино] бензамид

Смесь магния (1.2 г, 45.4 ммоль) и йода (23 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (7 мл) нагревали до 60 °С. После активации смесь охлаждали до КТ и добавляли по каплям раствор 4-бромтетрагидро-2H-пирана (1.02 мл, 9.09 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Затем полученный ранее реагент добавляли к раствору N-метокси-N-

метилтрифторацетамида (0.82 мл, 6.82 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разделяли диэтиловым эфиром. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром и Et_2O . Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и удаляли Et_2O при пониженном давлении, в результате чего получали раствор в ТГФ 2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этанона (расчетный количественный выход). В соответствии с общей процедурой S, полученный ранее раствор бензгидразида и 2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этанона (0.15 мл, 9.09 ммоль) давал, после 48 ч и дополнительной очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, *N*-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этилиден)амино]бензамид (300 мг, 1.00 ммоль, 11% выход).

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.60 мин, m/z 301.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N'-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил) бензогидразид

В соответствии с общей процедурой T, *N*-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этилиден)амино]бензамид (403 мг, 1.34 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (168 мг, 0.56 ммоль, 41% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.56 мин, m/z 303.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил) гидразин гидрохлорид

В соответствии с процедурой U, *N'*-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил) бензогидразид (168 мг, 0.56 ммоль) давал, после 48 ч указанное в заголовке соединение (85 мг, 0.36 ммоль, 65% выход) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.91-3.83 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 1H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с модифицированной общей процедурой H при к.т., 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилден]пропандинитрил (80 мг,

0.30 ммоль) и (2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил)гидразин гидрохлорид (85 мг, 0.36 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (146 мг, 0.34 ммоль, расчетный количественный выход).

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл) 1.93 мин, m/z 428.9 $[M]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил)пиразол-4-карбонитрил (130 мг, 0.30 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (193 мг, 0.67 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (160 мг, 0.30 ммоль, количественный выход).

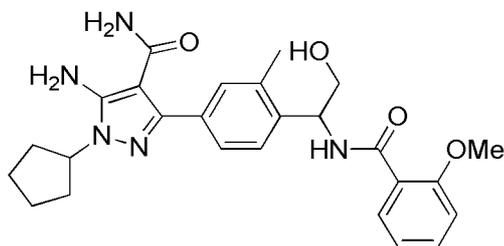
УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 532.2 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (160 мг, 0.30 ммоль) давал, после очистки колоночной хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-6% MeOH в ДХМ и дальнейшей очистки масс-направленной полуперпаративной ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение (0.02 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.55 мин, m/z 550.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.61 мин, m/z 550.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.83 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.2, 4.3$ Гц, 1H), 6.71 (br s, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89--3.77 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.68-2.42 (m, 1H), 1.81-1.17 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.34-1.21 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H).

[00446] Пример 185: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[2-гидрокси-1-[(2-метоксибензоил)амино]этил]-3-метил-фенил]пирозол-4-карбоксамид



2-бром-1-(4-бром-2-метил-фенил)этанон

К раствору 1-(4-бром-2-метилфенил)этанона (2.0 г, 9.39 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (1.7 г, 9.57 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (1.8 г, 9.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 ч, концентрировали и после процедуры выделения указанное в заголовке соединение (9.39 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.91 мин, m/z 292.8 $[M+H]^+$

1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-гидрокси-этанон

К раствору 2-бром-1-(4-бром-2-метил-фенил)этанона (9.4 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли гират формиата цезия (28.2 ммоль) и перемешивали раствор при 80 °С в течение 4 ч. После процедуры выделения получали указанное в заголовке соединение (10.3 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 230.8 $[M+2]^+$

1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-этанон

К раствору 1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-гидрокси-этанона (2.15 г, 9.39 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли имидазол (959 мг, 14.1 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °С, после чего по каплям добавляли *трет*-бутил-хлордиметилсилан (2.00 мл, 14.1 ммоль) в ДХМ (10 мл). Затем раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (2.22 г, 6.47 ммоль) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.43 мин, m/z 345.0 $[M+2]^+$

1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-

этанол

Борогидрид натрия (32.3 ммоль) добавляли к раствору 1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этанона (6.47 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем перемешивали при к.т. в течение 3.5 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (6.26 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.40-7.38 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

2-[1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-дион

Фталимид (1.06 г, 7.20 ммоль) и трифенилфосфин (1.89 г, 7.20 ммоль) добавляли к 1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этанолу (2.16 г, 6.26 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. В реакционную смесь добавляли по каплям раствор диизопропилазодикарбоксилат (1.4 мл, 7.20 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем перемешивали при к.т. в течение 66 ч. Выделение и очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-20% EtOAc в гептане давали 2-[1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-дион (1.55 г, 3.26 ммоль, 52% выход) в виде желтого масла и 2-[2-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-дион (901 мг, 1.90 ммоль, 30% выход) в форме белого твердого вещества.

2-[1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-дион

УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 2.50 мин, m/z 476.0 [M+2]⁺

2-[2-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-дион

УЭЖХ-МС (электрораспыление⁺, кислотные условия, короткий цикл): 2.48 мин, m/z 476.1 [M+2]⁺

2-[1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-дион

Гидразина гидрат (55-60% в воде, 0.26 мл, 5.27 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-[1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1.05 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 1.5 ч, охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и после очистки на сильном катионообменнике с применением для элюирования 1 М NH₃ в MeOH получали указанное в заголовке соединение (243 мг, 0.70 ммоль, 67% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 7.43 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 4.11 (dd, *J*=6.9, 5.6 Гц, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

N-[1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]-2-метокси-бензамид

К раствору 1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этанамина (0.710 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2.12 ммоль). К реакционной смеси добавляли 2-метоксибензоилхлорид (0.78 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, затем перемешивали при к.т. в течение 66 ч и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. После выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение (0.38 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.44 мин, *m/z* 480.1 [M+2]⁺

N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой R, *N*-[1-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]-2-метокси-бензамид (183 мг, 0.38 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (146 мг, 0.28 ммоль, 73% выход).

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.51 мин, *m/z* 526.3 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-[2-

метоксибензоил) амино] этил] -3-метил-фенил] -1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид

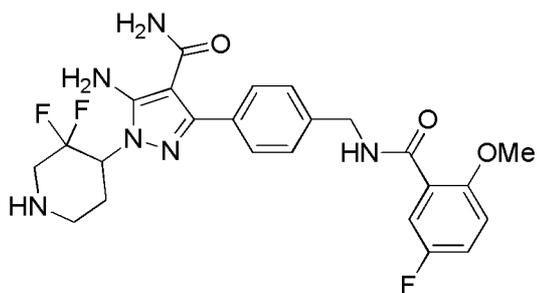
В соответствии с общей процедурой D, N-[2-[трет-бутил (диметил) силил]окси-1-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]-2-метокси-бензамид (150 мг, 0.29 ммоль) и 5-амино-3-бром-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид (74 мг, 0.27 ммоль) давали, после дальнейшей очистки, указанное в заголовке соединение (0.27 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.25 мин, m/z 592.3 [M+H]⁺

5-амино-1-циклопентил-3-[4-[2-гидрокси-1-[(2-метоксибензоил) амино] этил] -3-метил-фенил] пиразол-4-карбоксамид

Раствор фторида тетрабутиламмония (1 М в ТГФ, 84 мкл, 0.291 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-амино-3-[4-[2-[трет-бутил (диметил) силил]окси-1-[(2-метоксибензоил) амино] этил] -3-метил-фенил] -1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид (0.27 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 3 ч, затем разделяли между ДХМ и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-5% MeOH в ДХМ, а затем масс-направленной полупрепаративной ВЭЖХ давала указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 478.1 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.29 мин, m/z 478.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.69 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.6, 1.9 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.32-5.23 (m, 1H), 5.03 (t, J=5.5 Гц, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

[00447] **Пример 186: 5-амино-1-(3,3-дифтор-4-пиперидил) -3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид**



Трет-бутил-3,3-дифтор-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат

Ди-*трет*-бутилдикарбонат (1.19 г, 5.44 ммоль) добавляли к раствору 1-бензил-3,3-дифторпиперидин-4-она (995 мг, 4.42 ммоль) в EtOH (60 мл) в атмосфере азота. Добавляли гидроксид палладия (Pd 20% на угле, 148 мг, 1.05 ммоль), откачивали из системы воздух и продували водородом несколько. Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч в атмосфере водорода. Остаток водорода удаляли, фильтровали смесь при помощи целита® и промывали этанолом (EtOH). Очистка давала указанное в заголовке соединение (810 мг, 3.44 ммоль, 78% выход) в форме белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 3.66–3.52 (m, 2H), 3.39–3.33 (m, 2H), 1.69–1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

Трет-бутил-4-(бензоилгидразоно)-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилат

В соответствии с общей процедурой S, *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (650 мг, 2.76 ммоль) в толуоле (2 мл) и бензгидразид (300 мг, 2.20 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (2.00 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.63 мин, m/z 354.1 [M+H]⁺

Трет-бутил-4-(2-бензоилгидразино)-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилат

В соответствии с общей процедурой T, *трет*-бутил 4-(бензоилгидразоно)-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 0.71 ммоль) давал неочищенный указанное в заголовке соединение (265 мг, 0.75 ммоль, расчетный количественный выход) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.62 мин, m/z 356.1 [M+H]⁺

(3,3-дифтор-4-пиперидил) гидразина дигидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *tert*-бутил 4-(2-бензоилгидразино)-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилат (0.73 ммоль) давал, после промывки горячим EtOAc, указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 5.97 (m, 1H), 3.68-3.45 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3-дифтор-4-пиперидил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (160 мг, 0.61 ммоль) и (3,3-дифтор-4-пиперидил) гидразина дигидрохлорид (170 мг, 0.76 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при 85 °С. Процедура выделения и очистка давали указанное в заголовке соединение (126 мг, 0.33 ммоль, 54% выход) в виде красного твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.29 мин, m/z 383.9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3-дифтор-4-пиперидил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(3,3-дифтор-4-пиперидил) пиразол-4-карбонитрил (121 мг, 0.32 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (158 мг, 0.55 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (99 мг, 0.20 ммоль, 65% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.29 мин, m/z 485.1 [M+H]⁺

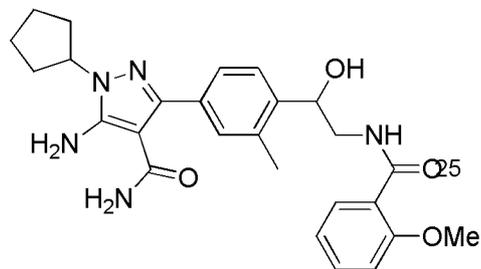
5-амино-1-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(3,3-дифтор-4-пиперидил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (89 мг, 0.18 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (64 мг, 0.13 ммоль, 69% выход) в форме светло-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС

(электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.16 мин, m/z 503.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.54 мин, m/z 503.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.84 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.2, 4.3$ Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H).

[00448] Пример 187: 5-амино-1-циклопентил-3-[4-[1-гидрокси-2-[(2-метоксибензоил)амино]этил]-3-метил-фенил]пирозол-4-карбоксамид



2-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этанамин

Гидразина гидрат (55-60% в воде, 0.26 мл, 5.27 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-[2-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1.05 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 1.5 ч, охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (324 мг, 0.94 ммоль, 89% выход).

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 7.39-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.73 (dd, $J=7.5, 3.9$ Гц, 1H), 2.59 (dd, $J=13.0, 3.9$ Гц, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

N-[2-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-этил]-2-метокси-бензамид

К раствору 2-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-

бутил (диметил) силил]окси-этанамина (324 мг, 0.94 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0.5 мл, 2.82 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, после чего добавляли 2-метоксибензоилхлорид (0.15 мл, 1.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, затем перемешивали при к.т. в течение 66 ч. Процедура выделения и очистка давали указанное в заголовке соединение (0.61 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.47 мин, m/z 480.1 [M+2]⁺

N-[2-[трет-бутил (диметил) силил]окси-2-[2-метил-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой R, *N*-[2-(4-бром-2-метил-фенил)-2-[трет-бутил (диметил) силил]окси-этил]-2-метокси-бензамид (293 мг, 0.61 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (286 мг, 0.54 ммоль, 89% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.51 мин, m/z 526.3 [M+H]⁺

5-амино-3-[4-[1-[трет-бутил (диметил) силил]окси-2-[(2-метоксибензоил)амино]этил]-3-метил-фенил]-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой D, *N*-[2-[трет-бутил (диметил) силил]окси-2-[2-метил-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]-2-метокси-бензамид (0.54 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.43 ммоль, 77% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.24 мин, m/z 592.3 [M+H]⁺

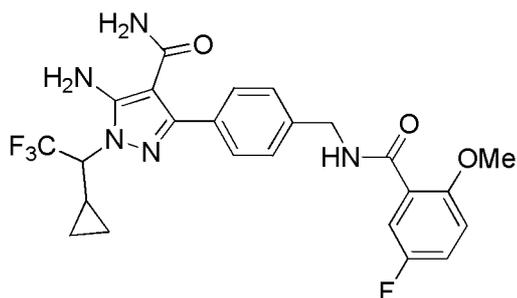
5-амино-1-циклопентил-3-[4-[1-гидрокси-2-[(2-метоксибензоил)амино]этил]-3-метил-фенил]пиразол-4-карбоксамид

Раствор тетрабутиламмония фторида (1 М в ТГФ, 0.14 мл, 0.480 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-амино-3-[4-[1-[трет-бутил (диметил) силил]окси-2-[(2-метоксибензоил)амино]этил]-3-метил-фенил]-1-циклопентил-пиразол-4-карбоксамида (256 мг, 0.43 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем давали ей нагреться до КТ и разделяли

между ДХМ и водой. Процедура выделения и очистка давали указанное в заголовке соединение (103 мг, 0.22 ммоль, 50% выход). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.46 мин, m/z 478.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.39 мин, m/z 478.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.34 (t, $J=5.7$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J=7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.05 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.55 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H).

[00449] Пример 188: 5-амино-1-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[2,2,2-трифторэтилиденамино]бензамид

К раствору 2,2,2-трифтор-1-метокси-этанола (0.74 мл, 7.69 ммоль) в EtOH (26 мл) добавляли бензгидразид (1.26 г, 9.23 ммоль) и молекулярные сита. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Фильтрация через слой целита® и очистка давали указанное в заголовке соединение (1.16 г, 5.35 ммоль, 70% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.39 мин, m/z 216.9 $[M+H]^+$

N'-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил) бензогидразид

К раствору *N*-[2,2,2-трифторэтилиденамино]бензамида (2.31 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли раствор циклопропилмагния бромида (0.5 М в ТГФ, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество

циклопропилмагния бромида (0.5 М в ТГФ, 10 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение еще 5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Процедура выделения и очистка давали указанное в заголовке соединение (508 мг, 1.97 ммоль, 85% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 5.17 мин, m/z 259.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)гидразина гидрохлорид

К раствору хлороводородной кислоты (12 М в воде, 5.0 мл, 60 ммоль) добавляли N' -(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)бензогидразид (507 мг, 1.96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и разбавляли остаток в EtOAc. Твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом, в результате чего получали неочищенный (1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)гидразина гидрохлорид (149 мг, 0.78 ммоль, 40% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 3.09-3.02 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.71-0.59 (m, 3H), 0.47-0.40 (m, 1H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей модифицированной процедурой Н при к.т., 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (0.57 ммоль) и (1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)гидразин гидрохлорид (0.78 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.21 ммоль) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 386.9 $[\text{M}+2]^+$

N -[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-4-карбонитрил (50 мг, 0.13 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (83 мг, 0.29 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (40 мг, 0.08

ммоль, 63% выход) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 5.79 мин, m/z 488.1 $[M+H]^+$

5-амино-1-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

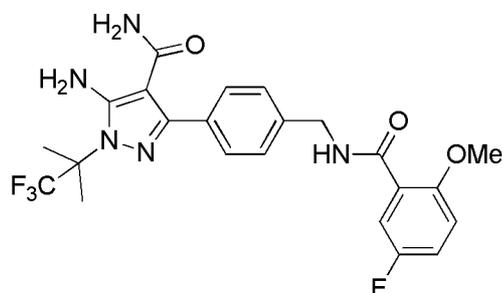
В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (40 мг, 0.08 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-20% MeOH в ДХМ, 5-амино-1-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (31 мг, 0.06 ммоль, 76% выход) в виде бежевого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 528.2 $[M+Na]^+$

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.76 мин, m/z 506.1 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.83 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=9.2, 4.2$ Гц, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.62-0.52 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 1H).

[00450] Пример 189: 5-амино-3-[4-[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)пиразол-4-карбоксамид



N-(изопропилиденамино) бензамид

В соответствии с общей процедурой S, безводный ацетон ацетон (0.19 мл, 2.58 ммоль) давал, без дальнейшей очистки, *N*-

(изопропилиденамино)бензамид (450 мг, 2.55 ммоль, 99% выход) в виде беловатого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.06 мин, m/z 177.0 $[M+H]^+$

N'-(2,2,2-Трифтор-1,1-диметил-этил) бензогидразид

В соответствии с общей процедурой Y, *N'*-(изопропилиденамино)бензамид (450 мг, 2.55 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, *N'*-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)бензогидразид (277 мг, 1.12 ммоль, 44% выход) в виде беловатого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 247.0 $[M+H]^+$

(2,2,2-Трифтор-1,1-диметил-этил) гидразин гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)бензогидразид (1.12 ммоль) давал, без дальнейшей очистки, (2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил) гидразина гидрохлорид (1.43 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4 , δ): 1.42 (s, 6H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, (2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил) гидразина гидрохлорид (200 мг, 1.12 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (295 мг, 1.12 ммоль) давали неочищенный 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил) пиразол-4-карбонитрил (316 мг, 0.85 ммоль, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.02 мин, m/z 375.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил) пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил) пиразол-4-карбонитрил (216 мг, 0.58 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил]амино]метил]борануид калия (833 мг, 2.88 ммоль) давал,

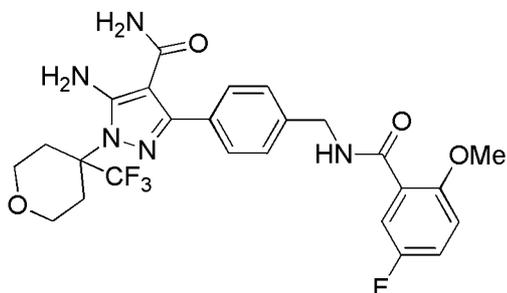
после очистки, указанное в заголовке соединение (250 мг, 0.52 ммоль, 91% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.80 мин, m/z 476.1 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (250 мг, 0.53 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, а затем картриджа ТФЭ СКО с применением для элюирования MeOH, указанное в заголовке соединение (0.28 ммоль, 53% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.64 мин, m/z 494.1 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.85 мин, m/z 494.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.85 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.3$, 3.4 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.2$, 4.3 Гц, 1H), 6.51 (br s, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).

[00451] Пример 190: 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[4-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-4-карбоксамид



N-(тетрагидропиран-4-илиденамино)бензамид

Бензгидразид (633 мг, 4.65 ммоль) добавляли к раствору тетрагидро-4H-пиран-4-она (0.4 мл, 4.65 ммоль) в MeOH (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и

концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (920 мг, 4.22 ммоль, 91% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.05 мин, m/z 218.9 [M+H]⁺

N'-[4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] бензогидразид

В соответствии с общей процедурой Y в ДХМ (9 мл), *N*- (тетрагидропиран-4-илиденамино) бензамид (250 мг, 1.15 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (329 мг, 1.14 ммоль, колич.) в форме белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 289.0 [M+H]⁺

[4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] гидразина гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-[4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] бензогидразид (329 мг, 1.14 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (252 мг, 1.14 ммоль, предположительный количественный выход) в виде прозрачного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 3.77-3.68 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H при 80 °C, [4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] гидразин гидрохлорид (252 мг, 1.14 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил] пропандинитрил (250 мг, 0.95 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (122 мг, 0.29 ммоль, 31% выход) в виде беловатого-твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.95 мин, m/z 415.0 [M]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] пиразол-3-ил] фенил] метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой K, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[4-(трифторметил) тетрагидропиран-4-ил] пиразол-4-карбонитрил (50 мг, 0.12 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] борануид калия (52 мг, 0.18 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (62 мг, 0.12 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +,

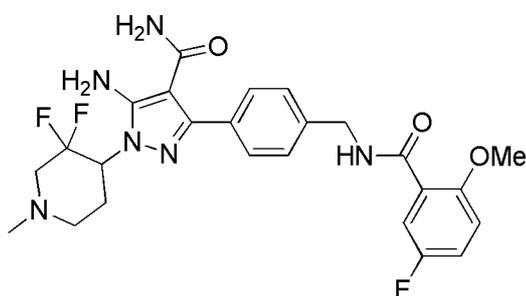
кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 518.2 $[M+H]^+$

5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[4-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[4-(трифторметил)тетрагидропиран-4-ил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (62 мг, 0.12 ммоль) давал, после очистки обращенно-фазовой колоночной хроматографией с применением для элюирования 0-45% MeCN в воде с 0.1% добавки муравьиной кислоты и колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-7% MeOH в ДХМ, указанное в заголовке соединение (5 мг, 0.01 ммоль, 8% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.59 мин, m/z 536.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.72 мин, m/z 536.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.85 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.95-3.86 (m, 5H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H)

[00452] Пример 191: 5-амино-1-(3,3-дифтор-1-метил-4-пиперидил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



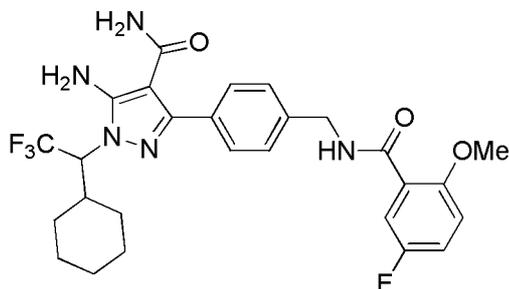
5-амино-1-(3,3-дифтор-1-метил-4-пиперидил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

5-амино-1-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (36 мг, 0.07 ммоль) и карбонат цезия (47 мг, 0.14 ммоль) суспендировали

в ДМФА (2 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор йодометана (0.9 М в ДМФА, 0.1 мл, 0.09 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (20 мг, 0.04 ммоль, 54% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.18 мин, m/z 517.2 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.56 мин, m/z 517.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.4 Гц, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H).

[00453] Пример 192: 5-амино-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-[(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этилиден)амино]бензамид

В соответствии с общей процедурой S, 1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этанон (5.55 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (1.11 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.92 мин, m/z 299.0 [M+H]⁺

N'-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)бензогидразид

В соответствии с общей процедурой T, *N*-[(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этилиден)амино]бензамид (1.11 ммоль) давал указанное в заголовке соединение (0.64 ммоль) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.89 мин, m/z 301.0 [M+H]⁺

(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)гидразин гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, N'-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)бензогидразид (0.64 ммоль) давал, без дальнейшей очистки, указанное в заголовке соединение (0.42 ммоль) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 5.97 (s, 1H), 1.79-1.66 (m, 5H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.37-1.04 (m, 5H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой H, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (0.42 ммоль) и (1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)гидразин гидрохлорид (0.42 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (0.42 ммоль) в виде оранжевого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.25 мин, m/z 429.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой K, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (365 мг, 1.26 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-4-карбонитрил (180 мг, 0.42 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (223 мг, 0.42 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.99 мин, m/z 530.2 [M+H]⁺

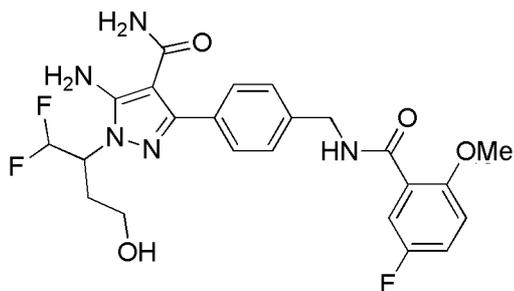
5-амино-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой M, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (223 мг, 0.42 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (72 мг, 0.13 ммоль, 31% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.83 мин, m/z 548.3 [M+H]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.33 мин, m/z 548.3 [M+H]⁺

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.83 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.3, 3.3 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H),

7.18 (dd, $J=9.1, 4.4$ Гц, 1H), 6.69 (br s, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.36-1.11 (m, 5H), 1.04-0.93 (m, 1H).

[00454] Пример 193: 5-амино-1-[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



Этил-3-(трет-бутоксикарбонилгидразоно)-4,4-дифтор-бутаноат

В соответствии с общей процедурой Е при 60 °С, трет-бутилкарбазат (505 мг, 3.82 ммоль) и этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (0.5 мл, 3.82 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (983 мг, 3.51 ммоль, 92% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 279.0 [M-H]⁻

Трет-бутил-N-[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]амино]карбамат

К раствору этил-3-(трет-бутоксикарбонилгидразоно)-4,4-дифтор-бутаноата (200 мг, 0.71 ммоль) в ТГФ (1.4 мл) добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М в ТГФ, 3.6 мл, 3.60 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., затем осторожно добавляли MeOH (3.6 мл), после чего осторожно концентрировали смесь, в результате чего получали неочищенное указанное в заголовке соединение (171 мг, 0.71 ммоль) в виде коричневого масла.

УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.24 мин, m/z 239.1 [M-H]⁻

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]пиразол-4-карбонитрил

Раствор хлороводорода (4 М в диоксане, 1.78 мл, 7.14 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-*N*-[[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]амино]карбамату (171 мг, 0.71 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при к.т., смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этанолом (EtOH) (2.2 мл), после чего добавляли 2-[(4-бромфенил)-метокси-метилен]пропандинитрил (150 мг, 0.57 ммоль), а затем триэтиламин (0.2 мл, 1.43 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин, охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала указанное в заголовке соединение (143 мг, 0.39 ммоль, 68% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 373.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]пиразол-4-карбонитрил (50 мг, 0.13 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (58 мг, 0.20 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.10 ммоль) в виде беловатого порошка. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.54 мин, m/z 474.2 $[M+H]^+$

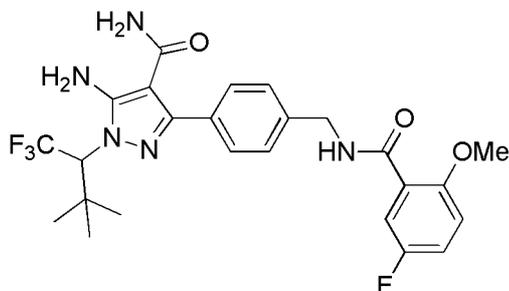
5-амино-1-[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-[1-(дифторметил)-3-гидрокси-пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (46 мг, 0.10 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (22 мг, 0.05 ммоль, 47% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.38 мин, m/z 492.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.14 мин, m/z 492.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.84 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1$, 4.3 Гц, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.25 (dt, $J=55.5$,

4.9 Гц, 1H), 4.84-4.66 (m, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H)

[00455] Пример 194: 5-амино-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N-(2,2-диметилпропилиденамино)бензамид

В соответствии с общей процедурой S, бензгидразид (300 мг, 2.20 ммоль) и пивальдегид (0.40 мл, 3.31 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (407 мг, 1.99 ммоль, 90% выход) в форме белого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.40 мин, m/z 205.0 $[M+H]^+$

N'-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]бензогидразид

В соответствии с общей процедурой Y, *N*-(2,2-диметилпропилиденамино)бензамид (407 мг, 1.99 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (492 мг, 1.79 ммоль, 90% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.74 мин, m/z 275.0 $[M+H]^+$

[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]гидразин гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, *N'*-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]бензогидразид (492 мг, 1.79 ммоль) давал неочищенное указанное в заголовке соединение (371 мг, 1.79 ммоль, расчетный количественный выход) в форме белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 6.09-5.98 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил-пропандинитрил (100 мг, 0.38 ммоль) и [2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]гидразин гидрохлорид (118 мг, 0.57 ммоль) давали неочищенное указанное в заголовке соединение (152 мг, 0.38 ммоль, расчетный количественный выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.16 мин, m/z 403.0 [M+2]⁺

N-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

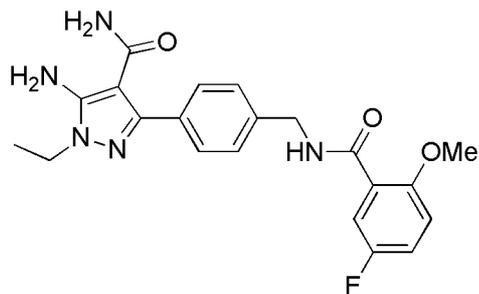
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-4-карбонитрил (168 мг, 0.42 ммоль) и трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (243 мг, 0.84 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (208 мг, 0.41 ммоль, 98% выход) в виде желтой смолы. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.90 мин, m/z 504.1 [M+N]⁺

5-амино-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (208 мг, 0.41 ммоль) давал, после очистки, (54 мг, 0.09 ммоль, 22% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.77 мин, m/z 522.2 [M+N]⁺ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.19 мин, m/z 522.2 [M+N]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

[00456] Пример 195: 5-амино-1-этил-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-этил-пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метил]пропандинитрил (263 мг, 1.0 ммоль) и этилгидразина оксалат (150 мг, 1.0 ммоль) давали указанное в заголовке соединение (210 мг, 0.7 ммоль, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.69 мин, m/z 292.9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-амино-4-циано-1-этил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

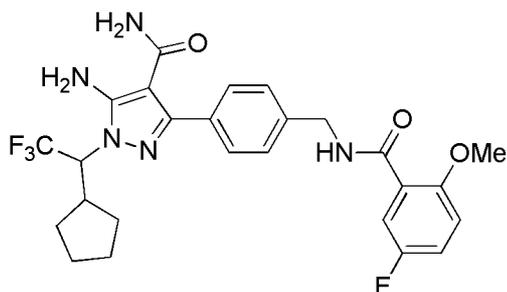
В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-этил-пиразол-4-карбонитрил (0.21 г, 0.72 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]борануид калия (1.04 г, 3.59 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.28 г, 0.71 ммоль, 99% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.53 мин, m/z 394.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-этил-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-(5-амино-4-циано-1-этил-пиразол-3-ил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (207 мг, 0.53 ммоль) давал, после очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением для элюирования 0-100% EtOAc в гептане, с последующей очисткой на картридже ТФЭ СКО с применением для элюирования MeOH, указанное в заголовке соединение (96 мг, 0.23 ммоль, 44% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.34 мин, m/z 412.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.04 мин, m/z 412.2 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.84 (t, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.0, 3.2$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.2, 4.2$ Гц, 1H), 6.32 (br s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.95 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

[00457] Пример 196: 5-амино-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



N' -[циклопентилметиленамино]бензамид

К раствору бензгидразида (300 мг, 2.20 ммоль) в толуоле (4.40 мл) добавляли циклопентана карбальдегид (0.25 мл, 3.31 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 16 ч, охлаждали до к.т. и вливали в воду (20 мл). После процедуры выделения получали неочищенное указанное в заголовке соединение (420 мг, 1.94 ммоль, 88% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, m/z 217.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N' -(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)бензогидразид

В соответствии с общей процедурой Y, N' -[циклопентилметиленамино]бензамид (420 мг, 1.94 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (0.57 мл, 3.88 ммоль) давали N' -(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)бензогидразид (556 мг, 1.94 ммоль). УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.81 мин, m/z 287.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1-Циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)гидразин гидрохлорид

В соответствии с общей процедурой U, N' -(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)бензогидразид (1.94 ммоль) давал (1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)гидразина гидрохлорид (1.83 ммоль) в виде беловатого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц,

CDCl_3 , δ): 3.81-3.69 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой Н, 2-[(4-бромфенил)-метокси-метиле]пропандинитрил (0.70 ммоль) и (1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)гидразина гидрохлорид (0.84 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.12 ммоль) в виде желтого масла. СВЭЖХ (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 2.91 мин, m/z 415.0 $[\text{M}+2]^+$

N-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

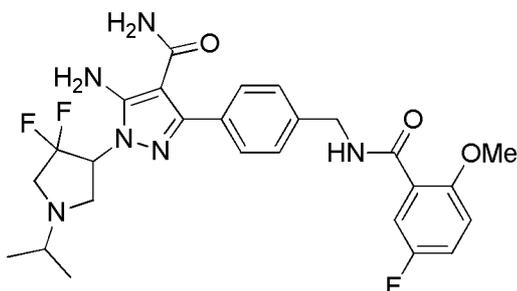
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (108 мг, 0.37 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-4-карбонитрил (91 мг, 0.22 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (112 мг, 0.22 ммоль, 98% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 5.58 мин, m/z 516.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-амино-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (112 мг, 0.22 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (18 мг, 0.03 ммоль, 15%) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.71 мин, m/z 534.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 4.17 мин, m/z 534.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1$, 4.3 Гц, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.80-1.32 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 1H)

[00458] Пример 197: 5-амино-1-(4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ол

Смесь 4,4-дифторпирролидин-3-ола (300 мг, 2.44 ммоль), ацетона (0.27 мл, 3.66 ммоль) и кристаллической уксусной кислоты (0.21 мл, 3.66 ммоль) в ТГФ (9.8 мл) перемешивали в течение 30 мин при к.т. Затем добавляли диацетокси(ацетил)борануид натрия (716 мг, 3.66 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и после процедуры выделения и очистки получали указанное в заголовке соединение (178 мг, 1.08 ммоль, 44% выход) в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.25-4.18 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 1.05 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J=6.4$ Гц, 3H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ил)пиразол-4-карбонитрил

Раствор 4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ол (178 мг, 1.08 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) охлаждали до -20°C и продували азотом. В течение 40 мин добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1 М в ДХМ, 2.69 мл, 2.69 ммоль) мин, а затем гасили смесь водой водой. После выделения получали неочищенный (4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ил) трифторметансульфонат (31.08 ммоль) в виде красного масла. В соответствии с общей процедурой N, неочищенное соединение и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (1.06 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.31 ммоль) в виде бледно-желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление

+, кислотные условия, короткий цикл): 1.61 мин, m/z 412.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

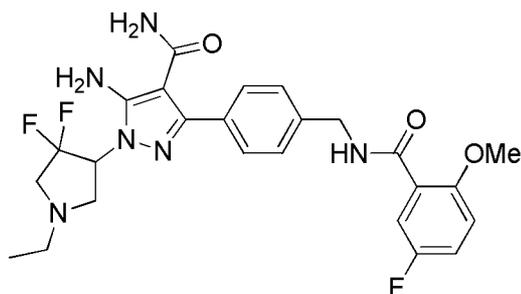
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (155 мг, 0.54 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ил)пиразол-4-карбонитрил (129 мг, 0.32 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (88 мг, 0.17 ммоль, 54% выход) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.48 мин, m/z 511.2 $[M-H]^-$

5-амино-1-(4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифтор-1-изопропил-пирролидин-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (88 мг, 0.17 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (35 мг, 0.07 ммоль, 38%) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.30 мин, m/z 531.3 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.83 мин, m/z 531.4 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.86 (t, *J*=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, *J*=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.19 (dd, *J*=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.55 (d, *J*=6.1, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 6H)

[00459] Пример 198: -амино-1-(1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



1-Этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ол

Смесь дигидрохлорида 4,4-дифторпирролидин-3-ола (1.02 ммоль), ацетальдегида (1.53 ммоль), кристаллической уксусной кислоты (1.53 ммоль) в ТГФ (6.5 мл) перемешивали в течение 1 ч при к.т. Затем добавляли диацетокси(ацетил)борануид натрия (1.53 ммоль) и перемешивали реакцию смесь в течение 3 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (94 мг, 0.62 ммоль, 61% выход) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.25-4.18 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.53 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.10 (t, $J=7.2$ Гц, 3H)

(1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил) трифторметансульфонат

Раствор 1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ола (94 мг, 0.62 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл), охлаждали до -20°C и продували азотом. Затем добавляли ангидрид трифторметансульфонової кислоты (1 М в ДХМ, 1.55 мл, 1.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин при той же температуре. Выделение давало неочищенное указанное в заголовке соединение (94 мг, 0.33 ммоль, 53% выход) в виде красного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 5.08-5.03 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.52 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.04 (t, $J=7.2$ Гц, 3H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой N, (1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил) трифторметансульфонат (93 мг, 0.33 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил (72 мг, 0.27 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (60 мг, 0.15 ммоль, 55% выход) в виде желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл):

1.52 мин, m/z 398.0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

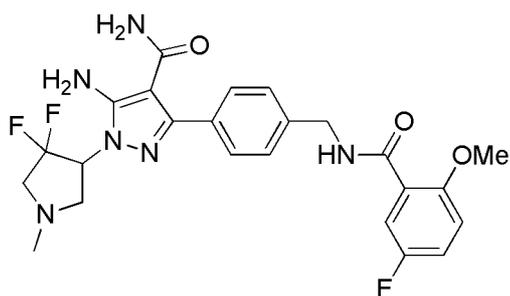
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил] борануид калия (74 мг, 0.26 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил)пиразол-4-карбонитрил (60 мг, 0.15 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (30 мг, 0.06 ммоль, 39% выход) в виде бесцветного масла. УЭЖХ-МС (ионизация электрораспылением⁻, кислотные условия, короткий цикл): 1.42 мин, 497.2 m/z $[M-H]^-$

5-амино-1-(1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(1-этил-4,4-дифтор-пирролидин-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (29 мг, 0.06 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (5 мг, 0.01 ммоль, 16% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.26 мин, m/z 517.2 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.74 мин, m/z 517.2 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, δ): 8.86 (t, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, *J*=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.19 (dd, 9.1, 4.2 Гц, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.55 (d, *J*=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.69-2.36 (m, 3H), 1.05 (t, *J*=7.2 Гц, 3H).

[00460] Пример 199: 5-амино-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ол

Параформальдегид (64 мг, 1.33 ммоль) и гидроксид натрия (53 мг, 1.33 ммоль) суспендировали в ТГФ (12 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли 4,4-дифторпирролидин-3-ола дигидрохлорид (520 мг, 2.65 ммоль) муравьиную кислоту (0.25 мл, 6.63 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С, разбавляли гидроксидом натрия (NaOH) (10 н., 1 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (×2). Объединенные органические слои сушили с применением гидрофобного спеченного фильтра и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ол (269 мг, 1.96 ммоль, 74% выход) в виде бледно-желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.27-4.17 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил) трифторметансульфонат

4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ол (268 мг, 1.95 ммоль) растворяли в безводном ДХМ (20 мл) в трехгорлой колбе. Раствор охлаждали до -20°C и продували азотом (×3). Медленно добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1 М в ДХМ, 4.87 мл, 4.87 ммоль). Смесь перемешивали при -20- -10°C в течение 40 мин. Процедура выделения давала указанное в заголовке соединение (429 мг, 1.60 ммоль, 81% выход) в виде красного масла, которое использовали без дальнейшей очистки.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , δ): 5.07-5.02 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)

5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил) пиразол-4-карбонитрил

В соответствии с общей процедурой N, (4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил) трифторметансульфонат (235 мг, 0.87 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил (276 мг, 1.05 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (177 мг, 0.46 ммоль, 53% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий

цикл): 1.49 мин, m/z 383.8 $[M+H]^+$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

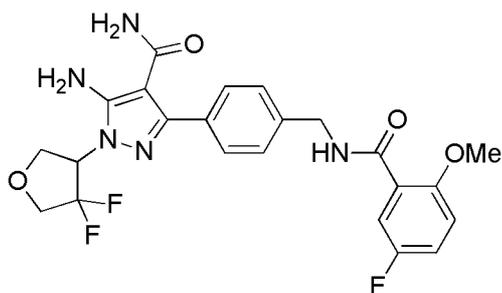
В соответствии с общей процедурой К, трифтор-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]борануид калия (228 мг, 0.79 ммоль) и 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)пиразол-4-карбонитрил (177 мг, 0.46 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (0.06 ммоль) в виде желтого масла. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.41 мин, m/z 485.2 $[M+H]^+$

5-амино-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, *N*-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифтор-1-метил-пирролидин-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (31 мг, 0.06 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (6 мг, 0.01 ммоль, 19% выход) в виде беловатого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.23 мин, m/z 503.3 $[M+H]^+$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 2.70 мин, m/z 503.2 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO, d_6 , δ): 8.84 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.58 (br s, 2H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.61-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)

[00461] Пример 200: 5-амино-1-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-3-[4-[[5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-

ил) пиразол-4-карбонитрил

К раствору 4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ола (215 мг, 1.73 ммоль) и пиридина (0.70 мл, 8.66 ммоль) в сухом ДХМ (1 мл), при -15°C в атмосфере азота, добавляли по каплям раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты в ДХМ (1 М, 4.30 мл, 4.30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре в диапазоне от -15 до -5°C в течение 60 мин, гасили водой. Процедура выеделения давала 5-амино-3-(4-бромфенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил. Неочищенный материал (90 мг, 0.34 ммоль) и карбонат цезия (223 мг, 0.68 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. Выделение и очистка давали указанное в заголовке соединение (63 мг, 0.14 ммоль, 40% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.83 мин, m/z 369.0 $[\text{M}]^{+}$

N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил) пиразол-3-ил] фенил] метил] -5-фтор-2-метокси-бензамид

В соответствии с общей процедурой К, 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил) пиразол-4-карбонитрил (63 мг, 0.17 ммоль) и трифтор-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] борануид калия (94 мг, 0.33 ммоль) давали, после очистки, указанное в заголовке соединение (66 мг, 0.12 ммоль, 68% выход) в форме белого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.67 мин, m/z 471.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

5-амино-1-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил)-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил) амино] метил] фенил] пиразол-4-карбоксамид

В соответствии с общей процедурой М, N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(4,4-дифтортетрагидрофуран-3-ил) пиразол-3-ил] фенил] метил] -5-фтор-2-метокси-бензамид (62 мг, 0.13 ммоль) давал, после очистки, указанное в заголовке соединение (25 мг, 0.05 ммоль, 39% выход) в форме светло-желтого твердого вещества. УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, короткий цикл): 1.50 мин, m/z 490.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ УЭЖХ-МС (электрораспыление +, кислотные условия, длинный цикл): 3.39 мин, m/z 490.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.84 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.52

(dd, $J=9.2$, 3.4 Гц, 1H), 7.48–7.42 (m, 4H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.2$, 4.3 Гц, 1H), 6.60 (br s, 2H), 5.37–5.30 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.47–4.41 (m, 2H), 4.16–4.10 (m, 1H), 4.05–3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

[00462] Пример 201: Аффинность связывания ВТК^{WT}

Аффинность связывания (ВТК дикого типа) ВТК^{WT} каждого исследуемого соединения определяли с использованием методики TR-FRET (флуоресцентно-резонансного переноса энергии с временной разверткой). 2.5 нМ рекомбинантной киназы ВТК^{WT}, различные концентрации ингибитора, 2 нМ меченого Eu анти-His антитела LanthaScreen™ и 15 нМ реагента Kinase Tracer 236 инкубировали в 1X буфере LanthaScreen™ Kinase Buffer A в течение 5 ч. Рекомбинантная киназа ВТК и все компоненты LanthaScreen™ были приобретены в Invitrogen. Измерения проводили в реакционном объеме 30 мкл с применением 96-луночных планшетов половинным объемом лунок. Сигнал TR-FRET считывали на планшетном ридере при длине волны возбуждения 340 нм и длинах волн детектирования 615 и 665 нм. Аффинность связывания определяли для каждого соединения путем сигнала TR-FRET при различных концентрациях соединения и построения графика флуоресценции в относительных единицах от концентрации ингибитора для оценки IC₅₀ от логарифма концентрации ингибитора относительно ответа с применением модели Variable Slope (переменного наклона) в программе Graphpad prism от Graphpad (SanDiego, Калифорния, США).

Результаты анализа аффинности связывания ВТК^{WT} показаны ниже в Таблице 4

В Таблице 4 показана аффинность связывания ВТК^{WT}, определенная в описанном выше тесте, для соединений Формулы (I), разделенных на основании значения IC₅₀ соединения в отношении ВТК на категории «А», «В», «С», «D» и «Е».

IC₅₀: А≤10 нМ; 10 нМ<В≤100 нМ; 100 нМ<С≤1 мкМ; 1 мкМ<D≤10 мкМ; Е>10 мкМ

[00463] Пример 202: Аффинность связывания ВТК^{C481S}

Аффинность связывания ВТК^{C481S} каждого исследуемого соединения определяли с использованием методики TR-FRET

(флуоресцентно-резонансного переноса энергии с временной разверткой). 5 нМ каромбинантной киназы ВТК^{WT}, различные концентрации ингибитора, 2 нМ меченого Eu анти- His антитела LanthaScreenTM и 30 нМ реагента Kinase Tracer 236 инкубировали в 1X буфере LanthaScreenTM Kinase Buffer A в течение 5 ч. Рекомбинантная киназа ВТК^{C481S} была приобретена в SignalChem, а все компоненты LanthaScreenTM были приобретены в Invitrogen. Измерения проводили в реакционном объеме 30 мкл с применением 96-луночных планшетов половинным объемом лунок. Сигнал TR-FRET считывали на планшетном ридере при длине волны возбуждения 340 нм и длинах волн детектирования 615 и 665 нм. Аффинность связывания определяли для каждого соединения путем сигнала TR-FRET при различных концентрациях соединения и построения графика флуоресценции в относительных единицах от концентрации ингибитора для оценки IC₅₀ от логарифма концентрации ингибитора относительно ответа с применением модели Variable Slope (переменного наклона) в программе Graphpad prism от Graphpad (SanDiego, Калифорния, США).

В таблице 4 показаны значения аффинности связывания ВТК^{C481S}, определенной в описанном выше тесте, для соединений Формулы (I), разделенных в зависимости от значения IC₅₀ в отношении ВТК соединения на категории «А», «В», «С», «D» и «Е».

IC₅₀: А≤10 нМ; 10 нМ<В≤100 нМ; 100 нМ<С≤1 мкМ; 1 мкМ<D≤10 мкМ; Е>10 мкМ

[00464] Пример 203: Аффинность связывания EGFR

Аффинность связывания EGFR определяли с использованием методики TR-FRET (флуоресцентно-резонансного переноса энергии с временной разверткой). 2.5 нМ рекомбинантного EGFR, различные концентрации ингибитора, 2 нМ меченого Eu анти- His антитела и 3 нМ реагента Kinase Tracer 199 инкубировали в 1X буфере LanthaScreenTM Kinase Buffer A в течение 5 ч. Рекомбинантный EGFR и все компоненты LanthaScreenTM приобретали в Invitrogen. Измерения проводили в реакционном объеме 30 мкл с применением 96-луночных планшетов половинным объемом лунок. Сигнал TR-FRET считывали на планшетном ридере при длине волны возбуждения 340

нм и длинах волн детектирования 615 и 665 нм. Аффинность связывания определяли для каждого соединения путем сигнала TR-FRET при различных концентрациях соединения и построения графика флуоресценции в относительных единицах от концентрации ингибитора для оценки IC_{50} от логарифма концентрации ингибитора относительно ответа с применением модели Variable Slope (переменного наклона) в программе Graphpad prism от Graphpad (SanDiego, Калифорния, США).

В Таблице 4 показаны значения аффинности связывания EGFR, определенной в описанном выше тесте, для соединений Формулы (I), разделенных на основании значений IC_{50} в отношении EGFR на категории «А», «В», «С», «D» и «Е».

IC_{50} : А \leq 10 нМ; 10 нМ<В \leq 100 нМ; 100 нМ<С \leq 1 мкМ; 1 мкМ<D \leq 10 мкМ; E>10 мкМ

[00465] Пример 204: антипролиферативная активность в отношении ОСI-Ly10

Исследовали влияние соединений на рост клеток диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы человека ОСI-Ly10, зависимой от сигнализации NF κ B. Клетки ОСI-Ly10 выращивали в суспензии во флаконах T225, центрифугировали и повторно суспендировали в 2.5% ФБР. Затем клетки высевали при плотности 7.5×10^3 на лунку в 96-лоночные планшеты с различными концентрациями соединения и инкубировали в течение 72 ч при 37 °С. Засевали также дополнительный планшет клеток без соединений для использования в качестве показателя Дня 0; в каждую лунку добавляли, краситель Resazurin, инкубировали в течение 5 ч и измеряли флуоресценцию на 590 нм. После 72 ч обработки соединением в каждую лунку обработанных планшетов добавляли, инкубировали в течение 5 ч и измеряли флуоресценцию на 590 нм. Затем вычисляли IC_{50} , вычитая среднее значение Дня 0 из значения для каждой лунки обработанных планшетов, и вычисления процентной доли от контроля с ДМСО и построения графика процентных значений от концентрации ингибитора для оценки IC_{50} от логарифма концентрации ингибитора относительно ответа с применением модели Variable Slope (переменного наклона) в программе Graphpad prism от Graphpad

(SanDiego, Калифорния, США).

В Таблице 4 показана антипролиферативная активность в отношении OSI-Ly10, определенная в описанном выше тесте, для соединений Формулы (I), разделенных в зависимости от значения IC₅₀ соединения в отношении OSI-Ly10 IC₅₀ на категории «А», «В», «С», «D» и «Е».

IC₅₀: A≤10 нМ; 10 нМ<B≤100 нМ; 100 нМ<C≤1 мкМ; 1 мкМ<D≤10 мкМ; E>10 мкМ

Таблица 4

Пример	Анализ связывания ВТК дикого типа LanthaScreen	Анализ связывания ВТК C481S LanthaScreen n	Анализ EGFR связывания LanthaScreen n	Анализа пролиферации OSI-Ly10-20% ФБР
200	A	A	D	B
199	A	A	D	B
198	A	A	D	B
197	A	A	D	B
196	B	B	D	C
195	A	A	D	B
194	B	B	D	C
193	B	A	D	C
192	B	B	D	C
191	A	A	D	B
190	C	B	D	D
189	A	A	D	B
188	A	A	D	H/O
187	C	C	D	C
186	A	A	D	B
185	D	D	D	H/O
184	B	A	E	A
183	A	A	D	C
182	B	A	D	C
181	A	A	D	B
180	A	A	D	B

179	A	A	D	B
178	B	A	D	B
177	A	A	D	B
176	A	A	D	B
175	B	B	D	C
174	A	A	D	B
173	A	A	D	B
172	A	A	D	C
171	B	A	D	C
170	B	A	D	C
169	A	A	D	B
168	B	A	D	B
167	A	A	D	B
166	B	A	D	B
165	B	A	D	B
164	A	A	D	B
163b	A	A	D	B
163a	A	A	D	A
162	A	A	D	B
161	B	A	E	C
160	B	A	D	C
159	A	A	E	B
158	B	B	E	C
157	A	A	E	B
156	A	A	E	B
155	A	A	D	B
154	A	A	E	B
153	B	A	E	C
152	B	B	E	C
151	A	A	D	C
150	A	A	D	B
149	A	A	E	B
148	B	A	E	C
147	A	A	D	B

146	A	A	E	C
145	B	B	E	C
144	A	A	C	C
143	B	A	E	C
142	A	A	D	C
141	B	A	E	C
140	A	A	E	C
139	B	A	E	C
138	B	B	E	C
137	A	A	D	B
136	A	A	D	B
135	B	A	E	D
134	B	B	E	D
133	C	B	E	H/O
132	C	B	E	H/O
131	A	A	C	B
130	A	A	D	B
129	A	A	D	C
128	A	A	D	B
127	A	A	D	B
126	B	A	D	C
125	B	A	E	C
124	B	B	D	C
123	A	A	D	C
122	A	A	D	B
121	A	A	C	B
120	A	A	D	B
119	A	A	D	B
118	C	B	D	D
117	A	A	D	B
116	B	A	D	C
115	A	A	D	B
114	A	A	D	B
113	A	A	D	B

112	C	C	E	E
111	A	A	C	C
110	B	B	D	D
109	A	A	D	C
108	B	B	E	D
107	A	A	E	B
106	A	A	E	C
105	B	A	D	C
104	B	A	D	C
103	A	A	D	B
102	A	A	E	C
101	B	A	E	C
100	B	A	E	C
99	B	A	E	C
98	A	A	D	C
97	B	A	D	D
96	A	A	D	B
95	B	A	D	C
94	B	A	D	D
93	A	A	C	B
92	A	A	E	B
91	B	A	D	C
90	B	A	D	C
89	B	B	D	D
88	A	A	C	A
87	A	A	C	C
86	A	A	C	C
85	A	A	C	B
84	B	A	D	D
83b	A	A	D	B
83a	A	A	D	C
82	B	B	D	D
81	A	A	C	B
80	A	A	C	B

79	C	C	D	D
78	B	B	E	D
77	A	A	C	B
76	A	A	C	B
75	A	A	C	C
74	A	A	C	D
73	A	A	C	B
72	B	A	D	C
71	A	A	C	B
70	A	A	C	B
69	E	H/O	H/O	H/O
68	A	A	C	B
67	C	H/O	H/O	H/O
66	B	A	D	D
65	A	A	C	B
64	A	A	C	B
63	A	A	C	B
62	A	A	C	B
61	A	A	C	B
60	A	A	C	B
59	A	A	D	B
58	A	A	D	B
57b	A	A	C	C
57a	A	A	C	B
56	C	C	H/O	D
55	A	A	C	B
54	B	A	D	C
53	A	A	C	B
52	A	A	C	B
51	A	A	C	B
50	A	A	C	B
49	A	A	C	B
48	A	A	C	C
47	B	A	D	C

46	A	A	C	B
45	A	A	D	B
44	A	A	C	B
43	A	A	C	B
42	E	H/O	E	H/O
41	A	A	C	B
40	A	A	C	B
39	A	A	C	B
38	E	D	E	E
37	A	A	C	B
36	A	A	D	B
35	A	A	D	B
34b	A	A	D	B
34a	A	A	C	B
33	A	A	C	B
32	A	A	C	B
31	B	B	E	D
30	B	B	E	C
29	A	A	D	C
28	A	A	C	B
27	A	A	C	B
26	A	A	B	A
25	B	A	D	E
24	B	B	D	C
23	A	A	C	B
22	A	A	D	B
21	A	A	C	C
20	A	A	C	B
19	A	A	C	B
18	A	A	C	A
18	A	A	C	B
17	A	A	C	B
16	B	A	D	C
15	A	A	D	B

14	B	B	D	C
13	A	A	D	C
12	C	C	E	D
11	B	B	D	D
10	B	B	D	C
9	B	B	D	C
8	C	B	E	C
7	C	B	E	C
6	B	A	E	C
5	A	A	C	B
4	A	A	C	A
3	A	A	C	B
2	A	A	H/O	C
1	A	A	C	A

[00466] В тексте настоящего описания и в формуле изобретения настоящего документа слова «содержит» и «включает», а также различные их варианты, обозначают «включают указанное, но не ограничиваются им», и не предполагается, что они исключают (и они не исключают) присутствие других групп, добавок, компонентов, значений и этапов. В тексте настоящего описания и в формуле изобретения настоящего документа слова термины в единственном числе охватывают множественное, если контекст не требует иного. В частности, в тех случаях, где используется неопределенный артикль, описание следует понимать как охватывающее множественное число наравне с единственным, если контекст не требует иного.

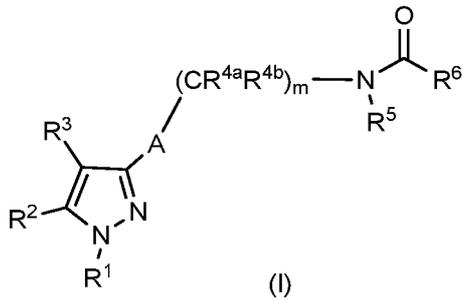
[00467] Признаки, целочисленные значения, характеристики, соединения, химические группировки или группы, описанные в связи с каким-либо отдельным аспектом, вариантом реализации или примером настоящего изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту реализации или примеру, описанным в настоящем тексте, при условии отсутствия несовместимости. Все признаки, описанные в настоящем документе (включая любые пункты прилагающейся формулы изобретения, реферат и чертежи), и/или все этапы любого способа или процесса,

раскрытого в настоящем документе, можно комбинировать в любом сочетании, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или этапов являются взаимноисключающими. Настоящее изобретение не ограничено конкретными признаками какого-либо из описанных выше вариантов реализации. Настоящее изобретение охватывает любой новый признак или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в настоящем описании (включая любые пункты прилагающейся формулы изобретения, реферат и чертежи), или любой новый этап или новую комбинацию этапов любого способа или процесса, раскрытого в настоящем документе.

Обращаем внимание читателя на все публикации и документы, поданные одновременно с этим описанием или раньше в связи с настоящей заявкой, и которые общедоступны с настоящим описанием, содержание всех таких публикаций и допунктов включено в настоящий текст

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, соответствующее формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

A представляет собой кольцо, выбранное из замещенных или незамещенных: фенила, пиридина, пиридазина, пиримидина или пиазина, причем, если A является замещенным, он содержит от 1 до 4 заместителей R⁷;

R¹ представляет группу, выбранную из: C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ алкокси, C₂₋₈ алкилового эфира, -C(O)R^A, C₃₋₁₀ карбоциклической группы, 3-10 - членной гетероциклической группы, C₁₋₈ алкила, замещенного C₃₋₁₀ карбоциклической группой, и C₁₋₈ алкила, замещенного 3-10 - членной гетероциклической группой, причем каждая из вышеупомянутых групп может быть незамещенной или содержать от 1 до 5 заместителей, выбранных из: галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₂₋₄ алкилового эфира, -OR^A, -NR^AR^B, -CN, =O, -OC(O)R^A, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -NR^AC(O)R^B, -C(O)NR^AR^B, -NR^AS(O)₂R^B, -S(O)₂NR^AR^B, бензоила, 5- или 6-членного гетероциклоарила, 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, C₁₋₄ алкила, замещенного группой -OR^A, и C₁₋₄ алкокси, замещенного группой -OR^A, или единственный атом в R¹ содержит два заместителя с образованием 3-6-членного гетероциклоалкильного или циклоалкильного кольца;

R² представляет группу, выбранную из: -OH, галогена, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 3-10 - членной гетероциклической группы, алкила, замещенного группой -OR^C, C₁₋₈ алкила, замещенного C₃₋₁₀ карбоциклической группой, алкила, замещенного 3-10 - членной гетероциклической группой, и -NR^CR^D;

R^3 представляет $-C(O)NR^E R^F$, C_{1-6} алкил, замещенный группой $-OR^G$, или C_{1-6} галогеналкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо в каждом случае выбраны из: H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^H$;

R^5 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^6 представляет собой группу, выбранную из замещенных или незамещенных: фенила или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, причем, в случае, когда R^6 замещен, он содержит от 1 до 5 заместителей, независимо в каждом случае выбранных из: галогена, $-OR^I$, $-NR^I R^J$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^I$;

R^7 выбран из: H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила, замещенного группой $-OR^H$;

m представляет собой 1 или 2;

R^A и R^B в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, фенила, бензила или C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^H$;

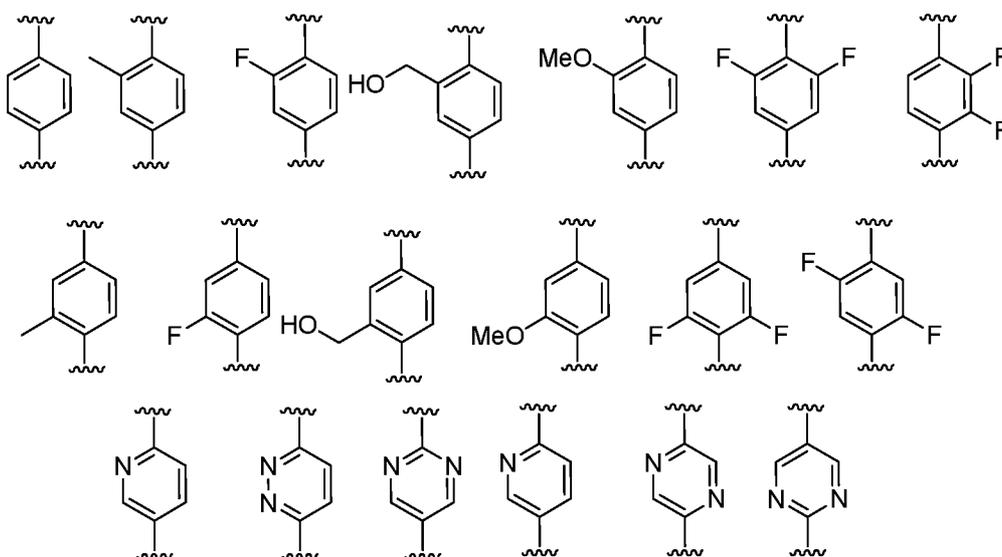
R^C , R^D , R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, незамещенной C_{3-10} карбоциклической группы, C_{1-4} алкила, замещенного незамещенной C_{3-10} карбоциклической группой, C_{1-4} алкила, замещенного C_{3-10} карбоциклической группой, замещенной 1 или 2 группами R^H или $-OR^H$, и 3-10-членной гетероциклической группы;

R^G , R^I , и R^J независимо в каждом случае выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^H$; и

R^H выбран из H или C_{1-4} алкила.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что A представляет собой незамещенный фенил, незамещенный пиридин, фенил, замещенный 1-4 группами R^7 , или пиридин, замещенный 1-4 группами R^7

3. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что A выбран из:



4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой группу, выбранную из замещенного: фенила или 6-членного гетероарильного кольца, при этом необязательно R^6 замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из: метила, фтора или метокси.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой 2-метоксифен-1-ил или 5-фтор-2-метоксифен-1-ил.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой H.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^{4a} и R^{4b} независимо в каждом случае выбраны из: H, метила, этила, циклопропила или $-CH_2OH$.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^{4a} и R^{4b} представляют собой H.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что m представляет собой 1.

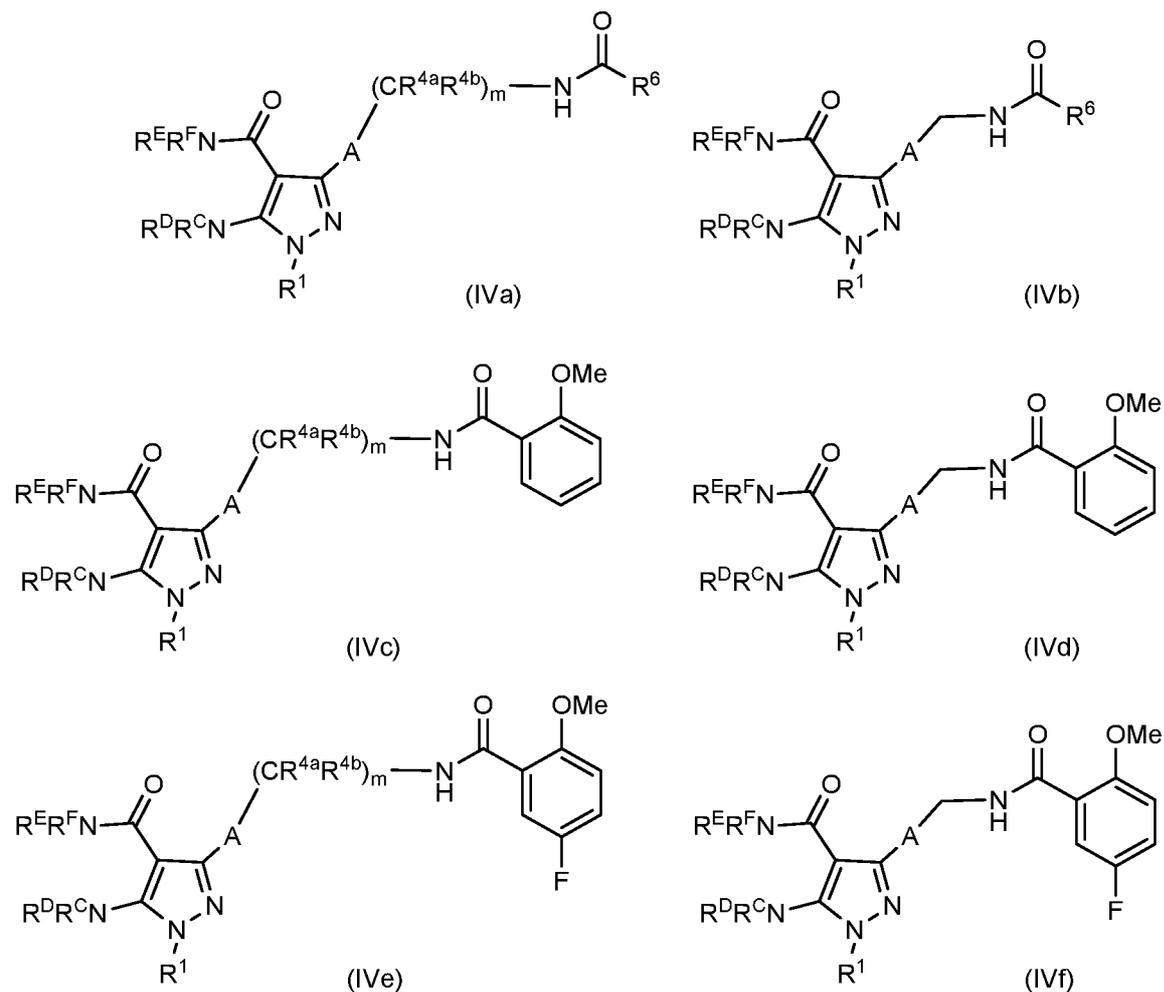
10. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что m представляет собой 1, R^{4a} и R^{4b} представляют собой H, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой метоксифенил или метоксифторфенил, и A представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одной или двумя группами R^7 , при этом необязательно R^7 выбран из: фтора, метила, метокси и $-CH_2OH$.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^2 представляет группу, выбранную из:

галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила или $-NR^C R^D$, причем R^C и R^D в каждом случае независимо выбраны из: H или C_{1-4} алкила.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^3 представляет $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $-CF_3$ или $-CHF_2$.

13. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что соединение представляет собой соединение, соответствующее формулам (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) или (IVf), или его фармацевтически приемлемые соли:



где

R^C и R^D в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, незамещенной C_{3-10} карбоциклической группы (необязательно C_{3-6} карбоциклической группы), 3-10 - членной гетероциклической группы (необязательно 3-6 - членной гетероциклической группы); и

R^E и R^F в каждом случае независимо выбраны из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, незамещенной C_{3-10} карбоциклической

группы (необязательно C_{3-6} карбоциклической группы), 3-10 - членной гетероциклической группы (необязательно 3-6 - членной гетероциклической группы).

14. Соединение по п. 13, характеризующееся тем, что R^C , R^D , R^E и R^F представляют собой H.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^1 представляет группу, выбранную из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкилового эфира, $-C(O)R^A$, C_{3-10} циклоалкила (предпочтительно C_{3-6} циклоалкила), C_{6-10} арила (предпочтительно фенила), 3-10-членного гетероциклоалкила (необязательно 3-6-членного), 3-10-членного гетероарила (необязательно 3-6-членного), C_{1-6} алкила, замещенного C_{3-10} циклоалкилом (предпочтительно C_{3-6} циклоалкилом), C_{1-6} алкила, замещенного C_{6-10} арилом (предпочтительно фенилом), C_{1-6} алкила, замещенного 3-10-членным гетероциклоалкилом (необязательно 3-6-членным), и C_{1-6} алкилом, замещенным 3-10-членным гетероарилом (необязательно 3-6-членным), причем каждая из вышеупомянутых групп является незамещенной или содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкилового эфира, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, 5- или 6-членного гетероарила, 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^A$, C_{1-4} алкокси, замещенного группой $-OR^A$, или единственный атом в R^1 содержит два заместителя с образованием 3-6-членного гетероциклоалкильного или циклоалкильного кольца.

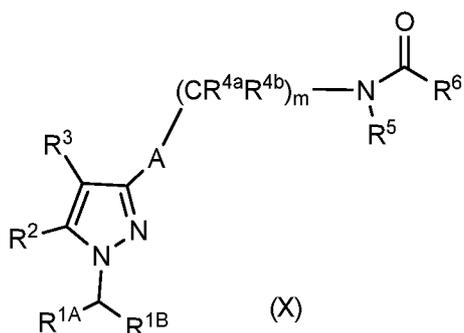
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что R^A выбран из: H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, бензила или C_{1-4} алкила, замещенного группой $-OR^H$.

17. Соединение по любому из пп. 1-14, характеризующееся тем, что R^1 выбран из замещенных или незамещенных: метила, этила, изо-пропила, трет-гексила, трет-бутила, трифторэтила, пропилового эфира, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, инданила, бицикло[3.1.0]гексила, оксетана, тетрагидропиранила, фенила, пиридила, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного оксетаном, C_{1-8} алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного морфолином, C_{1-8}

алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного тетразолом, C₁₋₈ алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного пиперидином, и C₁₋₈ алкила (предпочтительно метила или этила), замещенного циклогексиллом,

причем R¹ содержит от 1 до 5 заместителей, выбранных из: -ОН, =О, -ОМе, -СN, метила, CF₃, Cl, F, -OBn или -CO₂Et.

18. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (X), или его фармацевтически приемлемая соль:

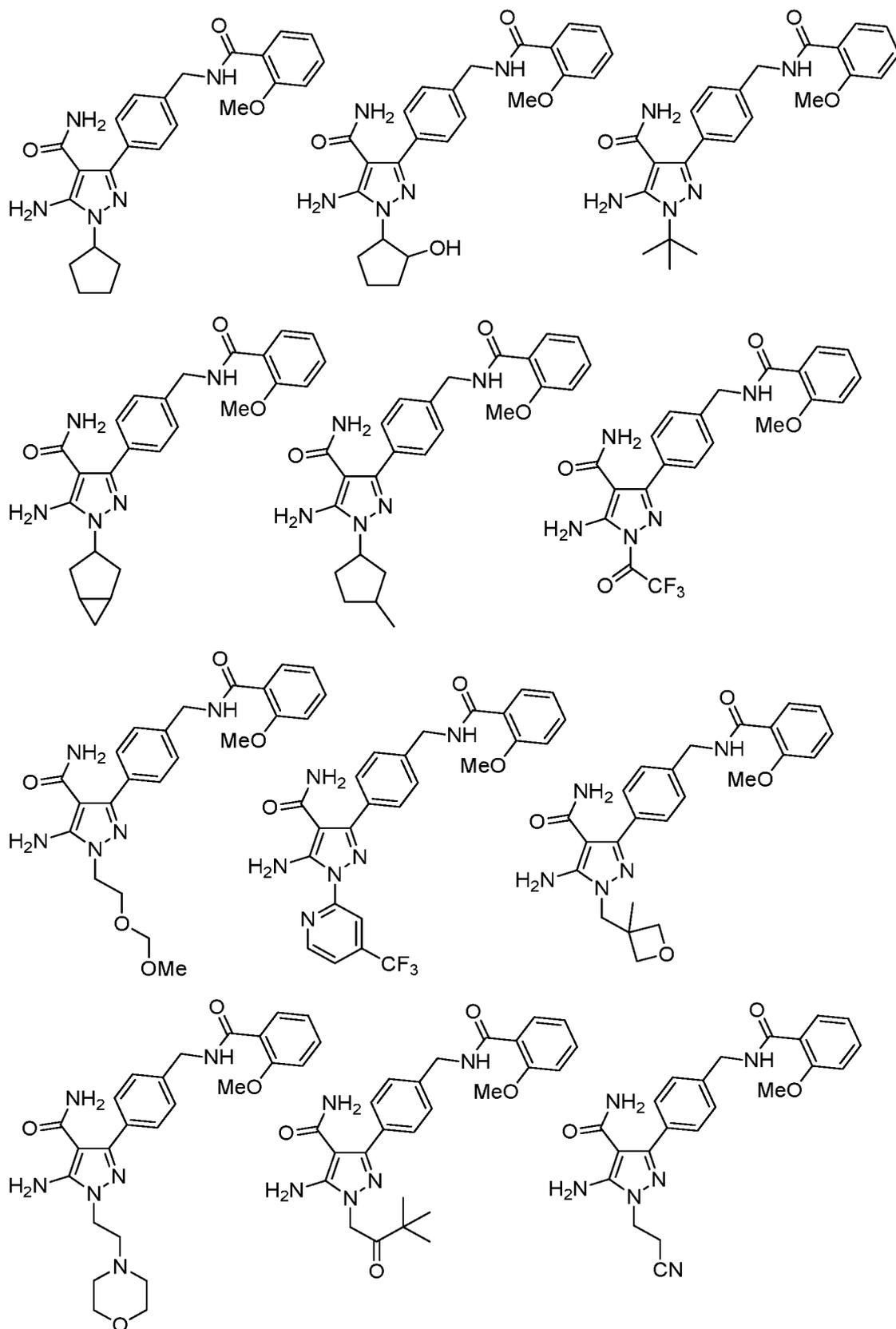


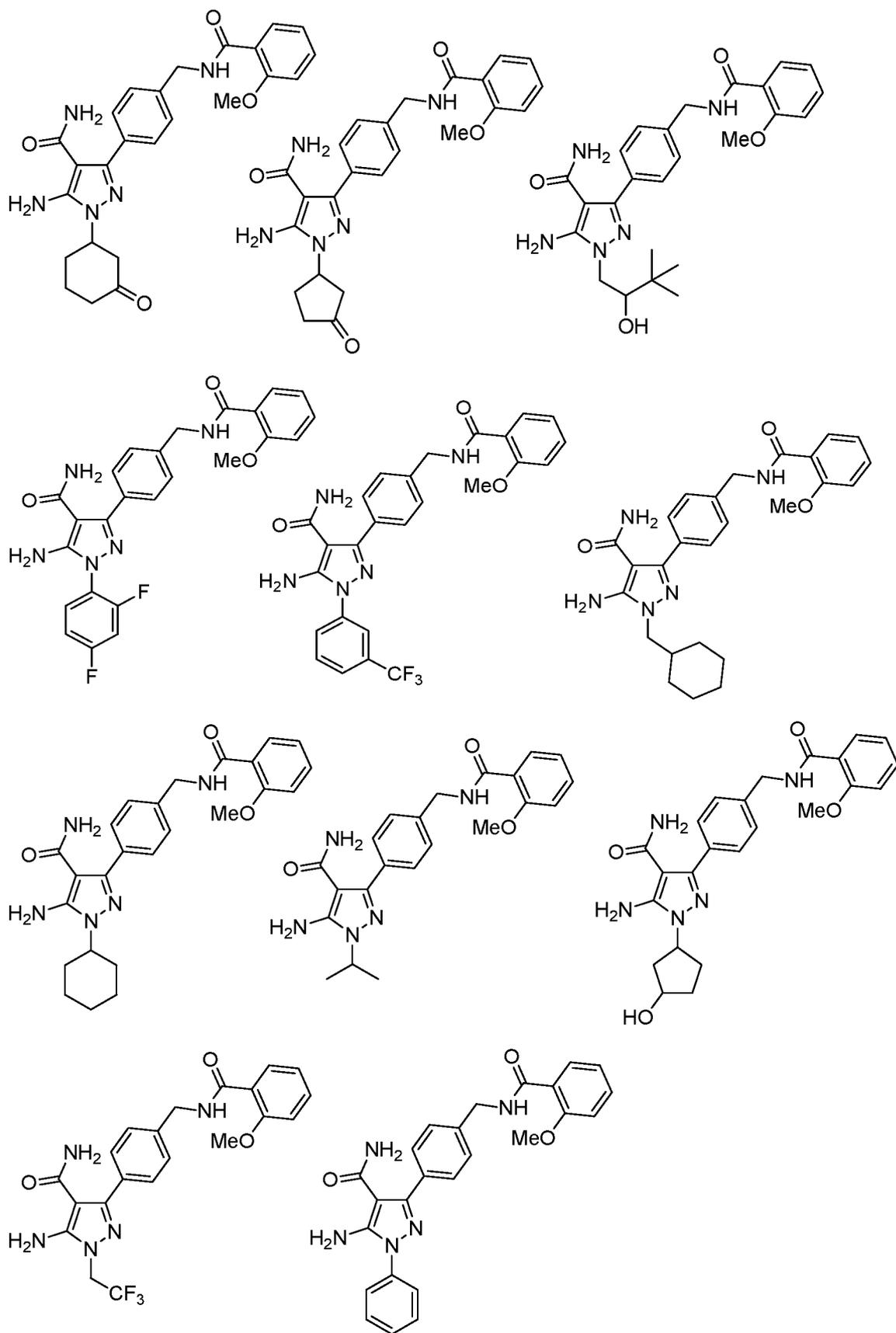
где R^{1A} выбран из C₁₋₂ алкила или C₁₋₂ галогеналкила, и R^{1B} выбран из незамещенного C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкила, замещенного группой ОН, C₁₋₄ алкила, замещенного группой ОМе, 5- или 6-членного гетероарила, 3- 6-членного гетероциклоалкильного кольца, фенила или C₃₋₁₀ карбоциклической группы; при условии, что, если R^{1A} представляет собой C₁₋₂ алкил, то R^{1B} не является незамещенным C₁₋₄ алкилом.

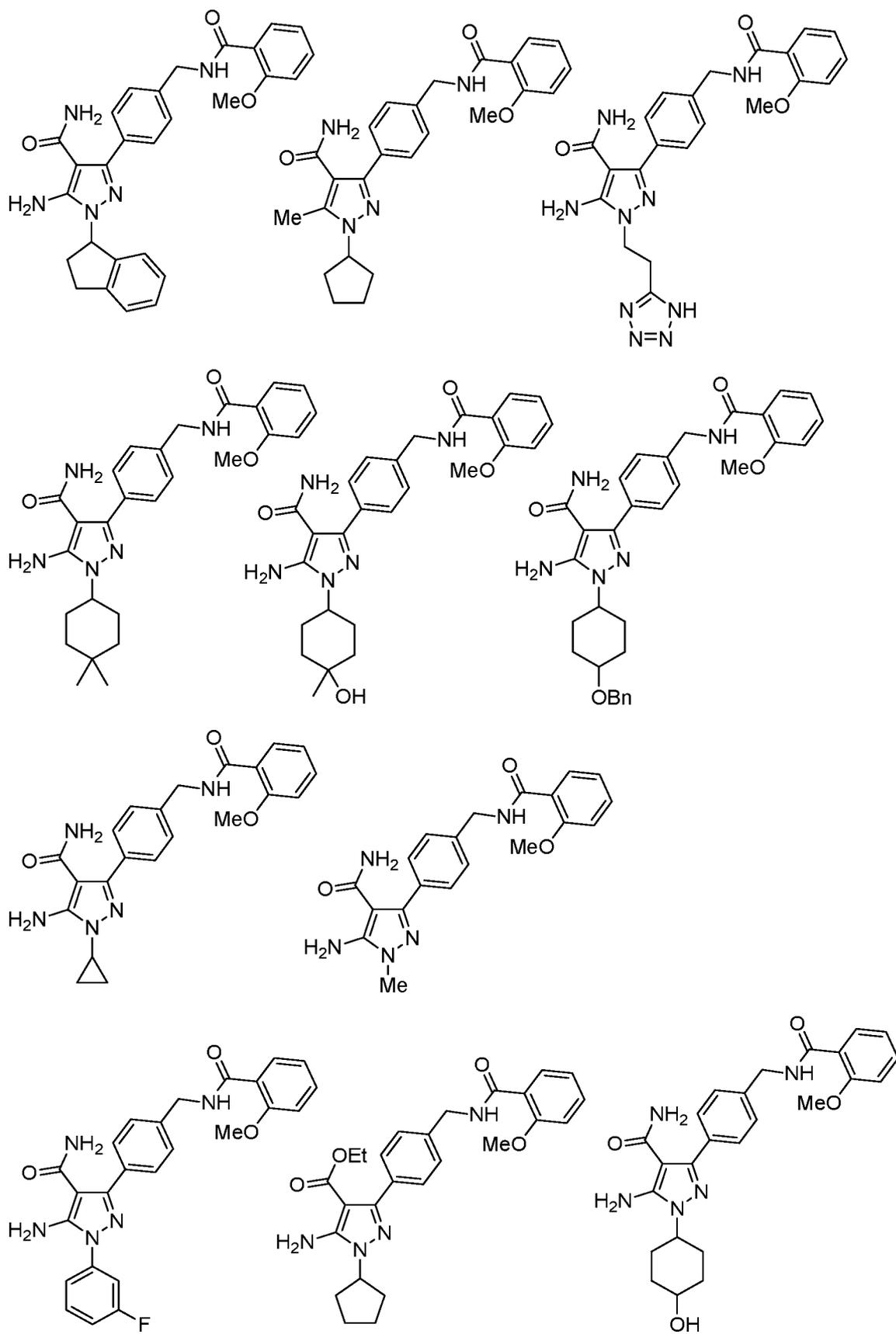
19. Соединение по п. 18, характеризующееся тем, что R^{1A} выбран из метила, дифторметила или трифторметила, и R^{1B} выбран из метила, этила, пропила, трифторметила, дифторметила, трифторэтила, -CH₂ОН, -CH₂CH₂ОН, -CH₂ОМе, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила, фенила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила; при условии, что, если R^{1A} не является метилом, то R^{1B} не является метилом, этилом или пропилом.

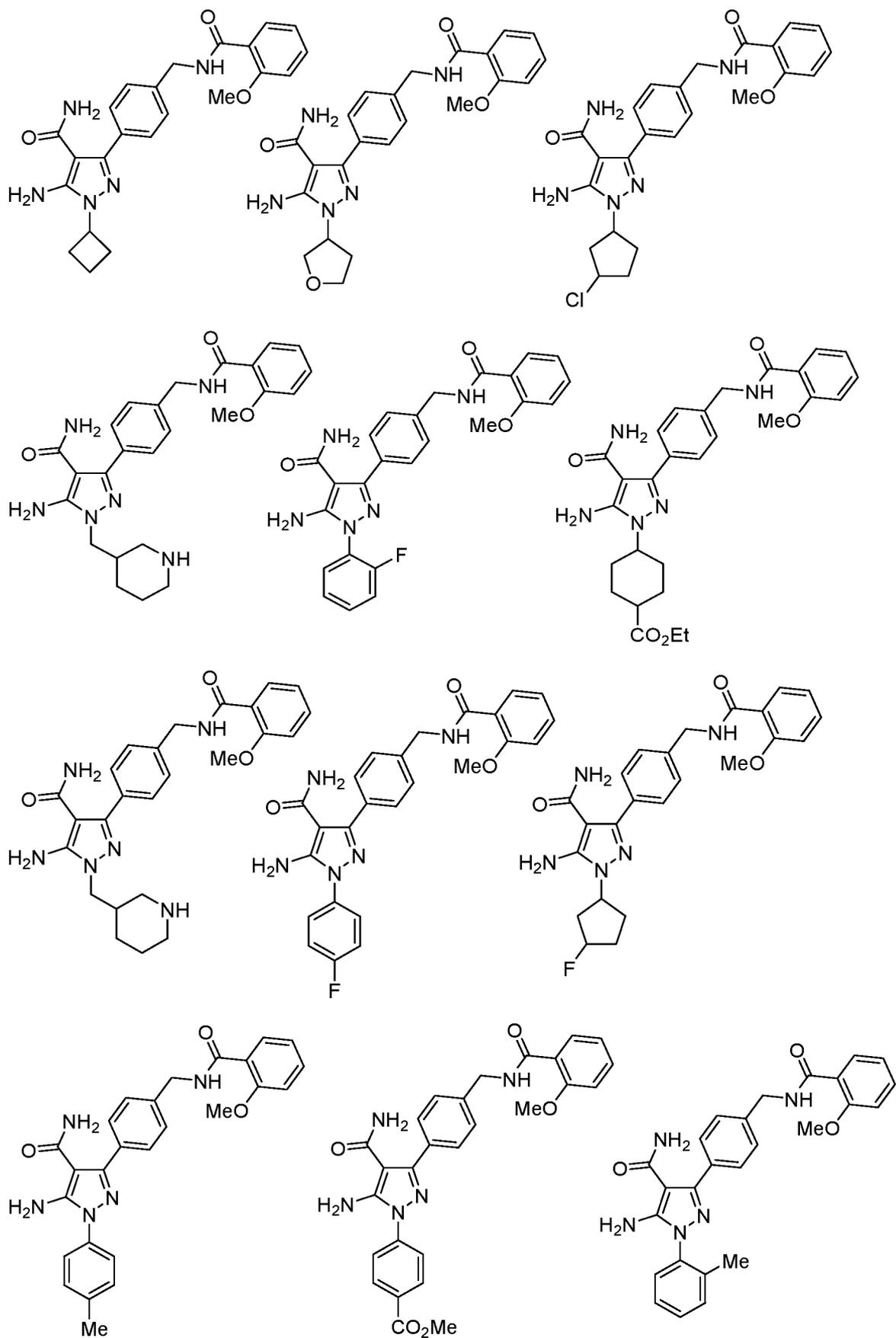
20. Соединение по п. 18 или п. 19, характеризующееся тем, что R^{1A} представляет собой трифторметил.

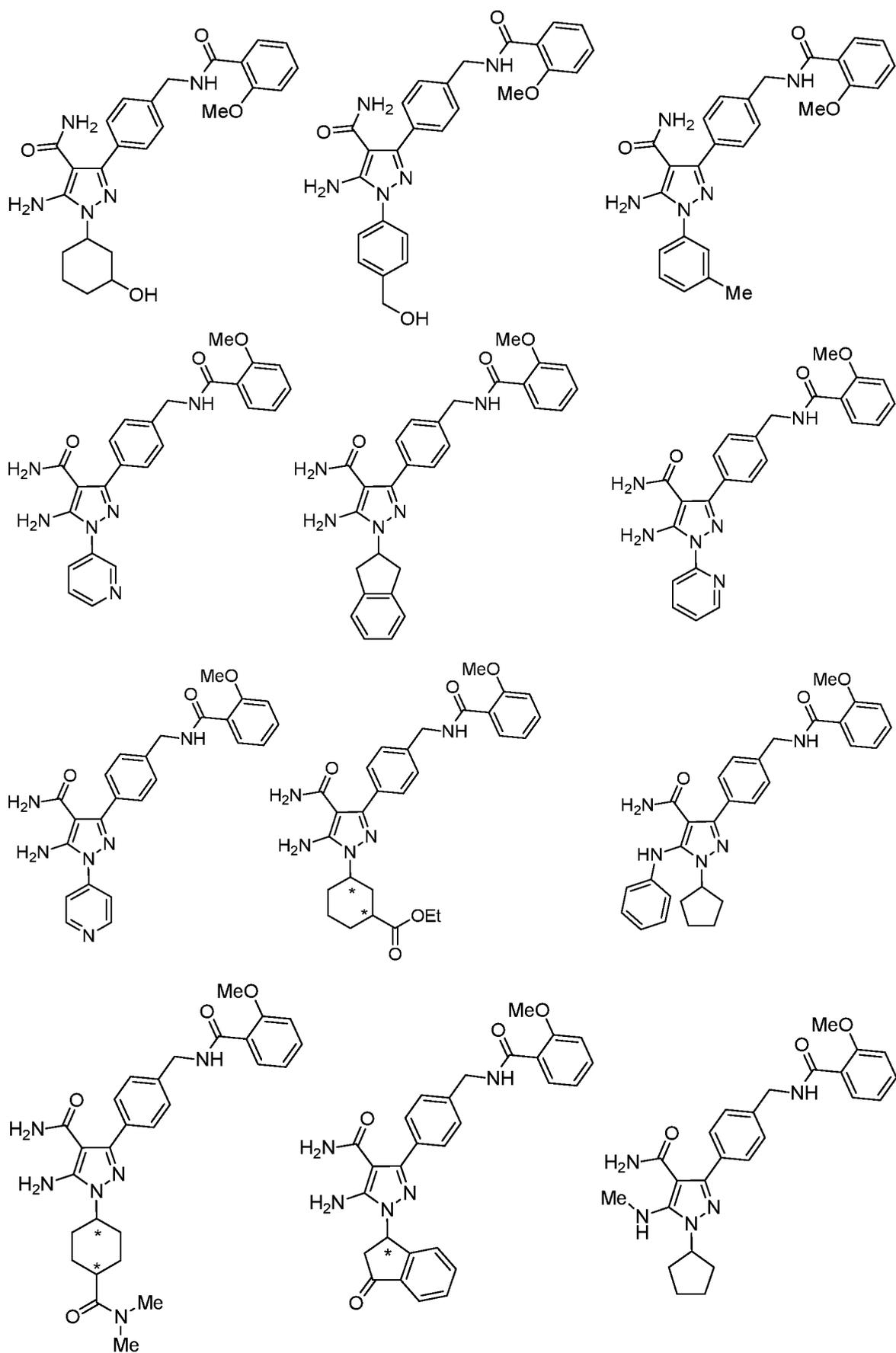
21. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что соединение выбрано из приведенных ниже соединений или их фармацевтически приемлемых солей:

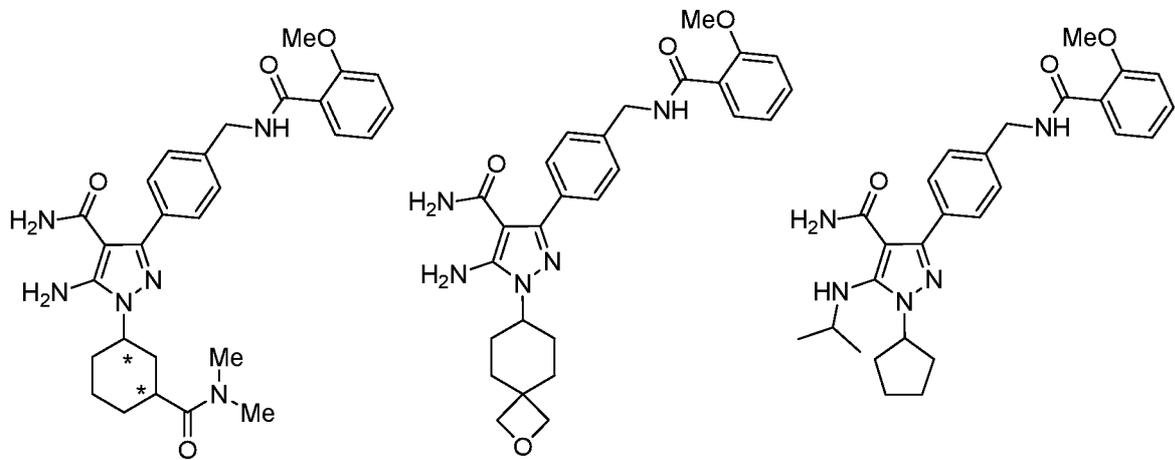
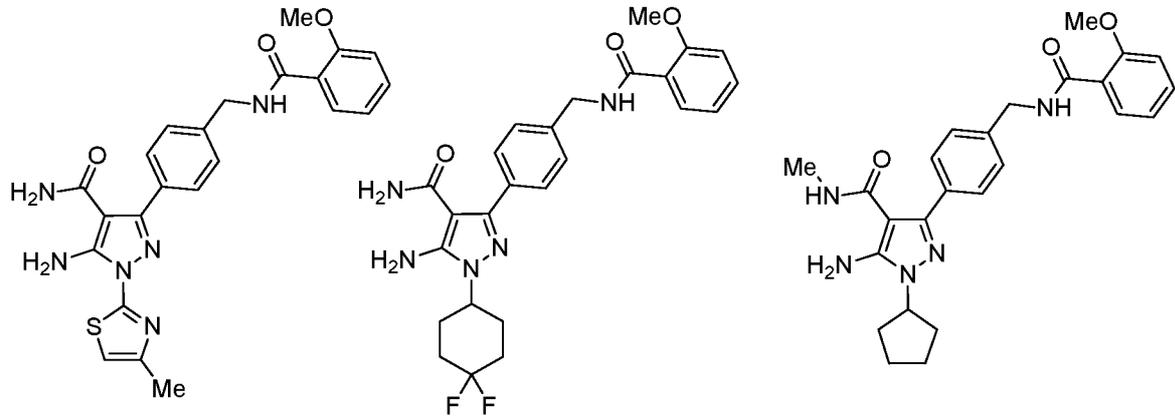
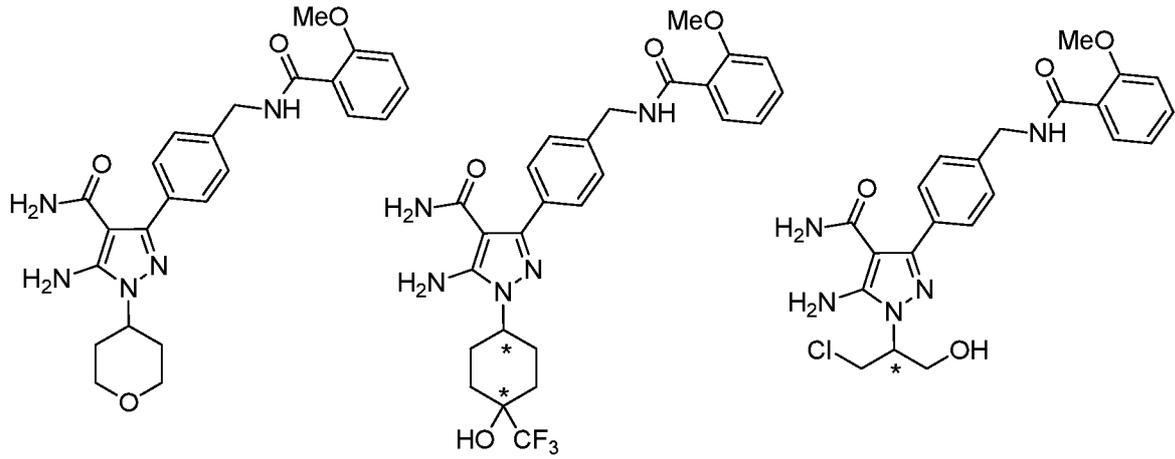
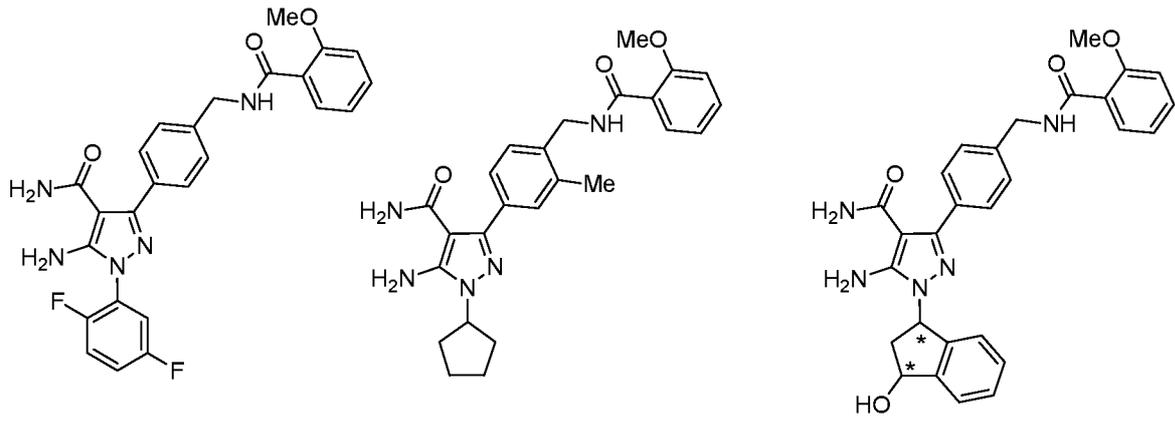


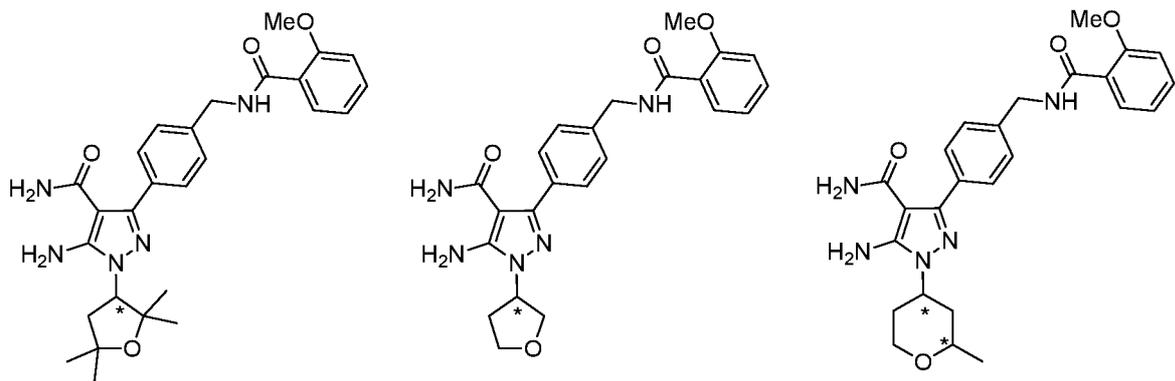
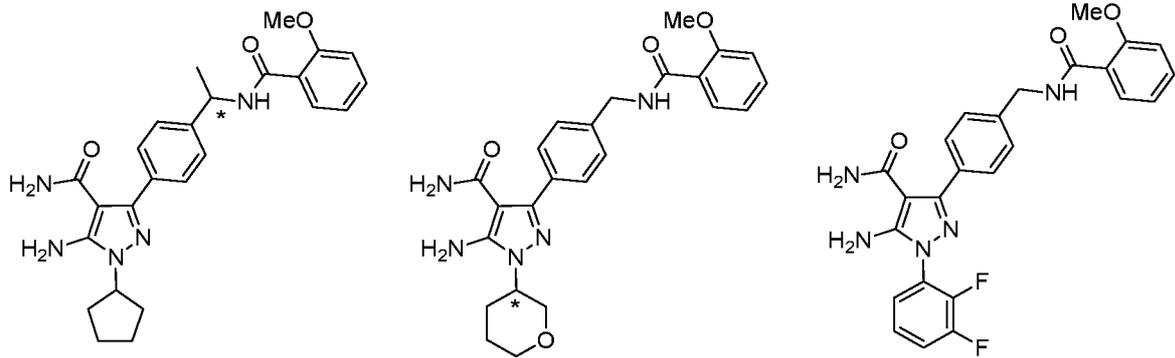
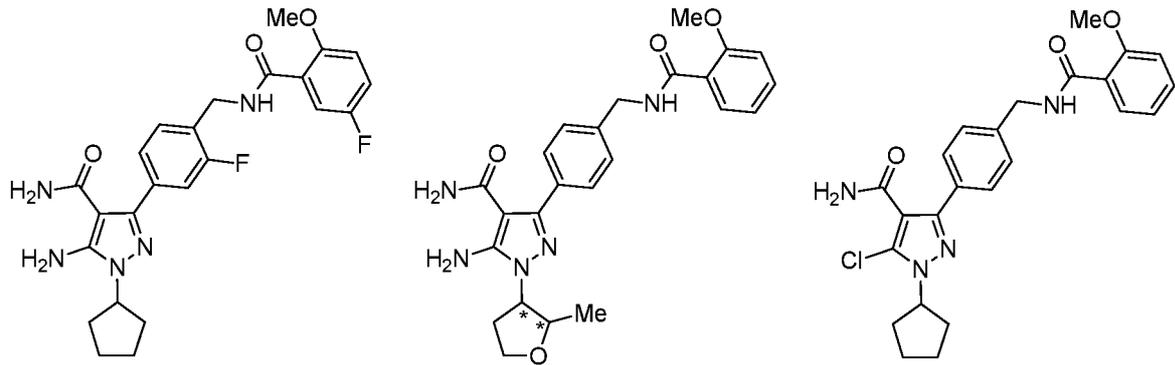
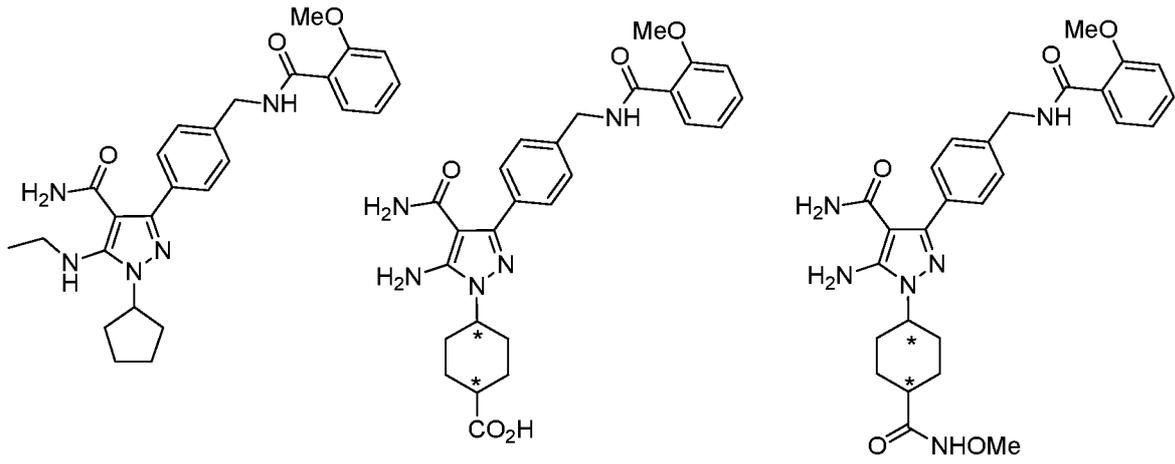


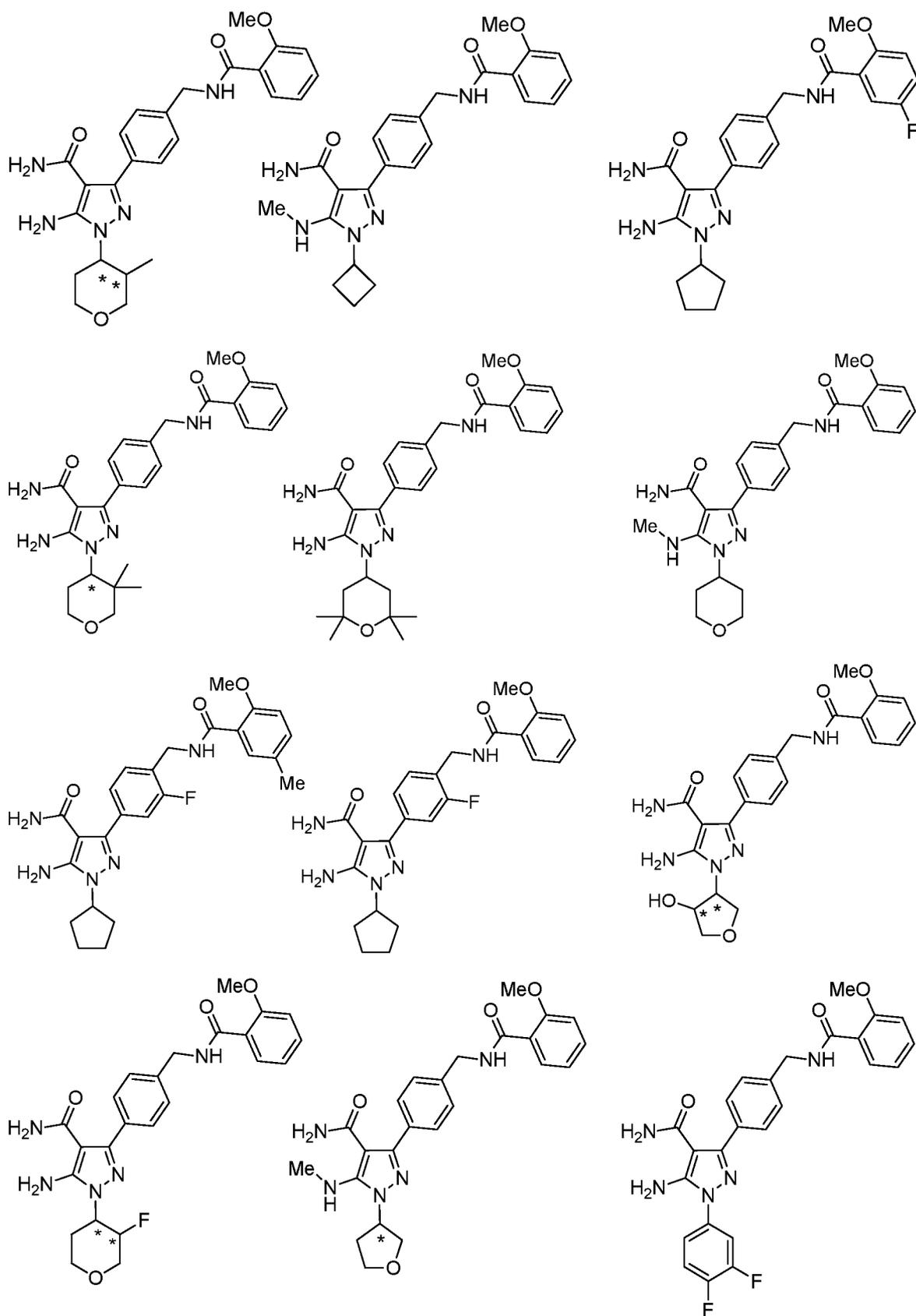


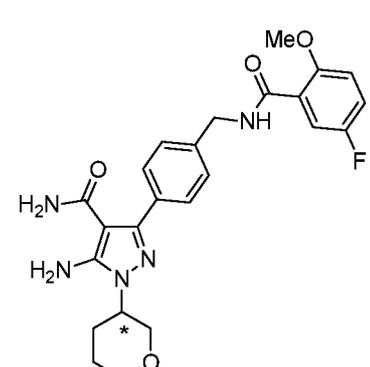
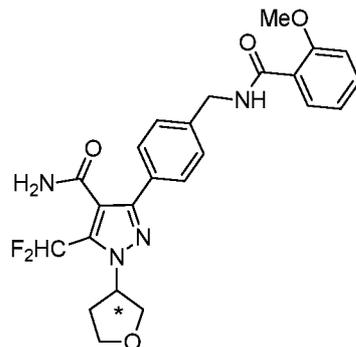
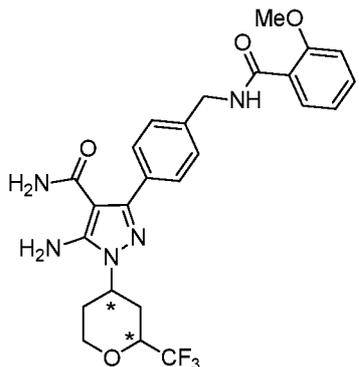
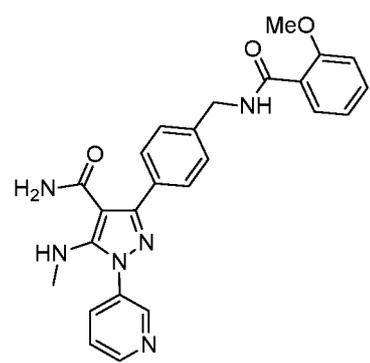
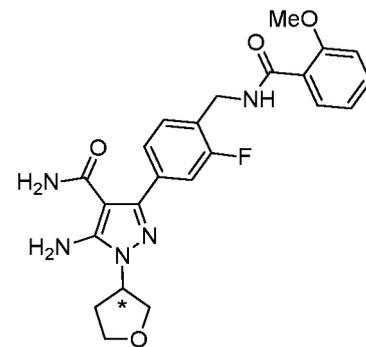
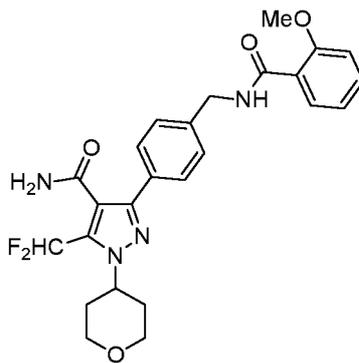
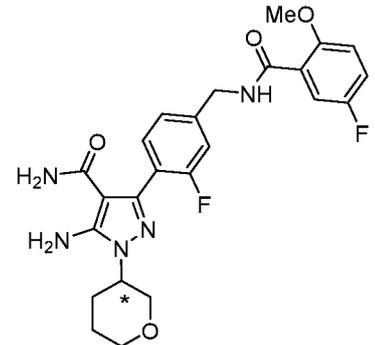
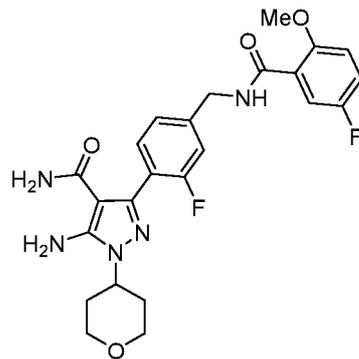
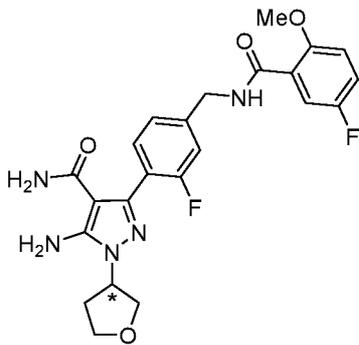
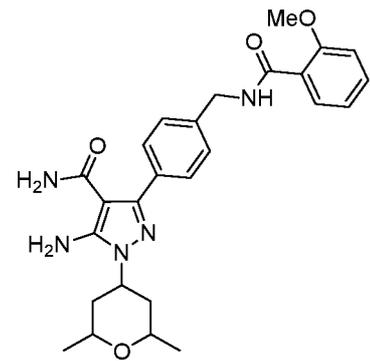
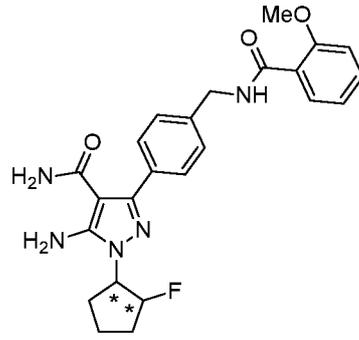
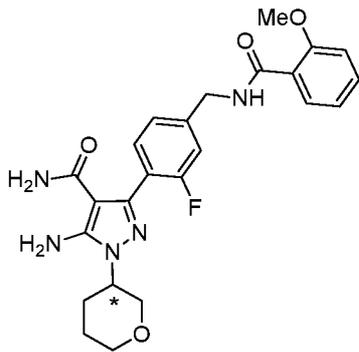
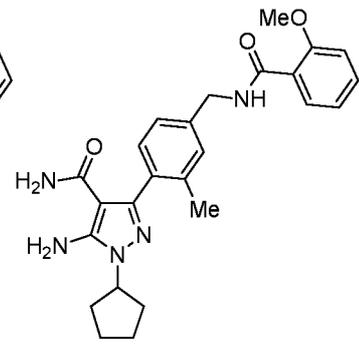
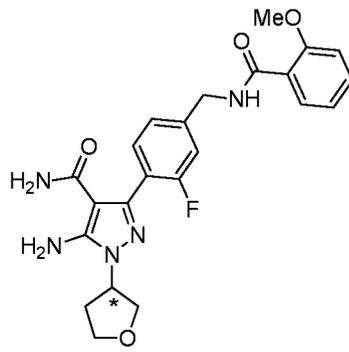
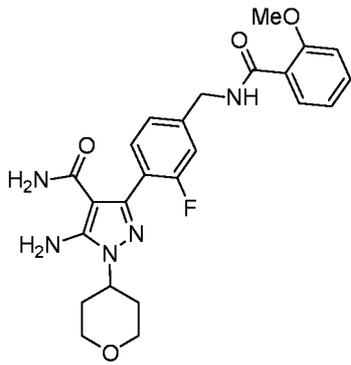


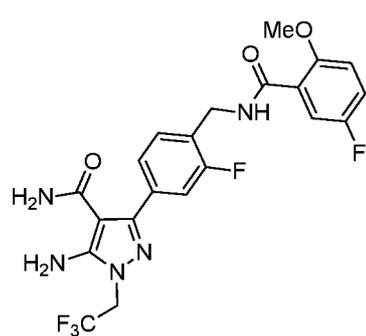
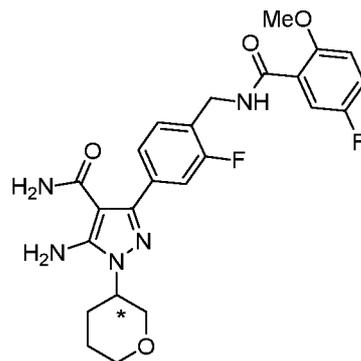
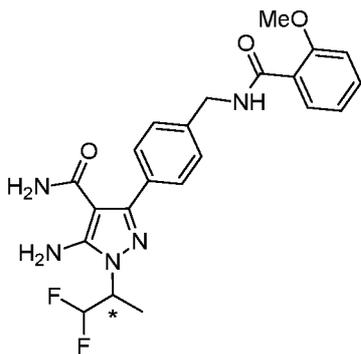
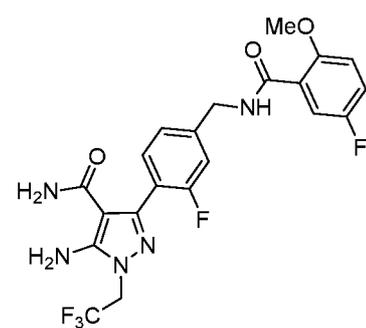
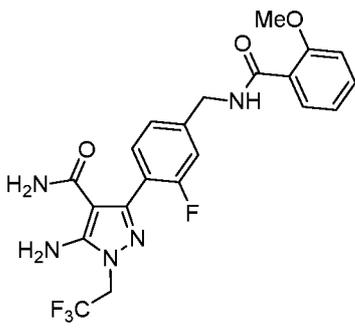
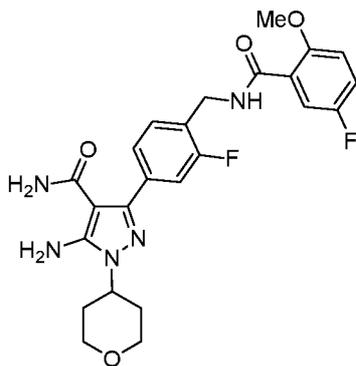
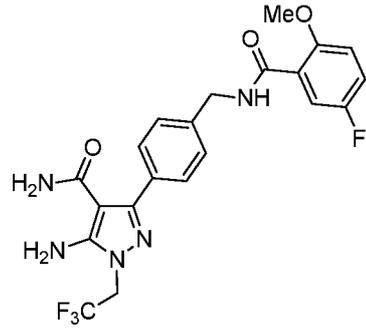
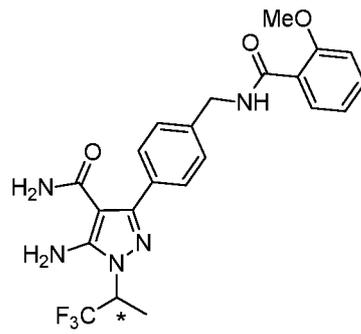
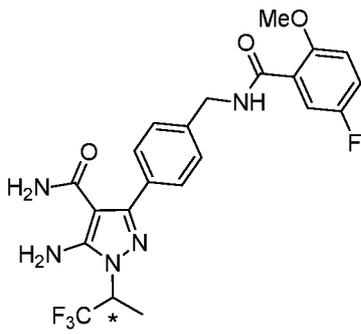
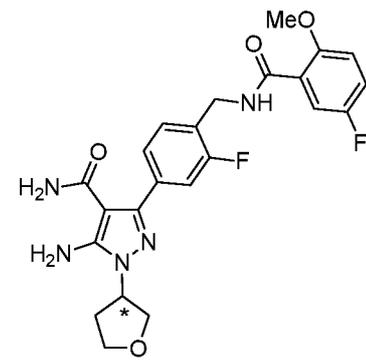
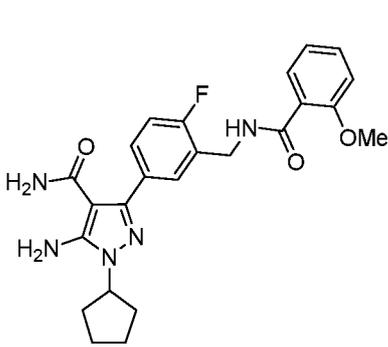
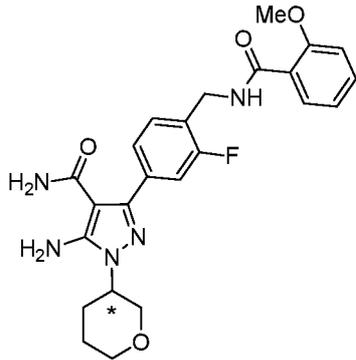
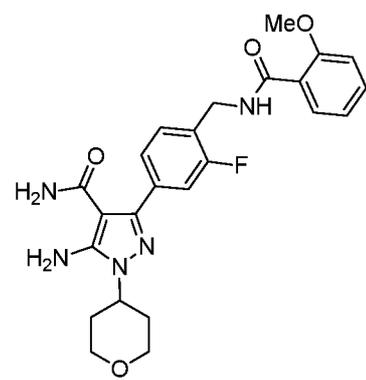
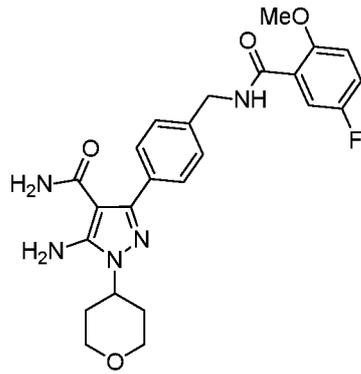
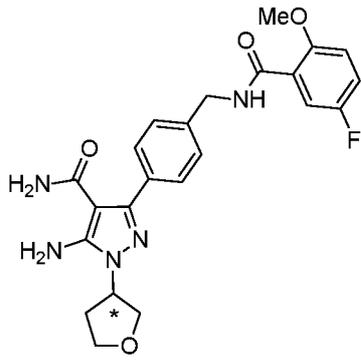


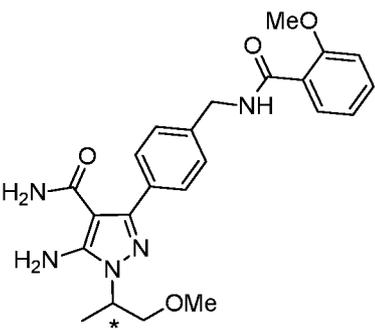
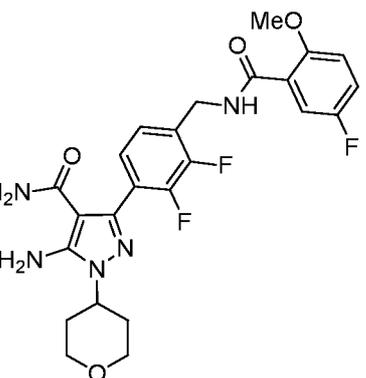
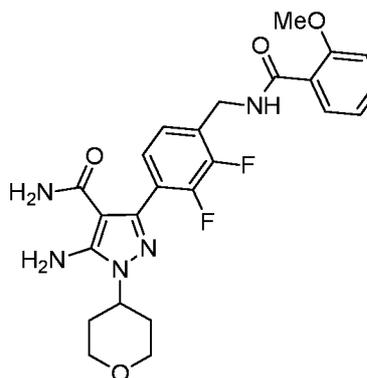
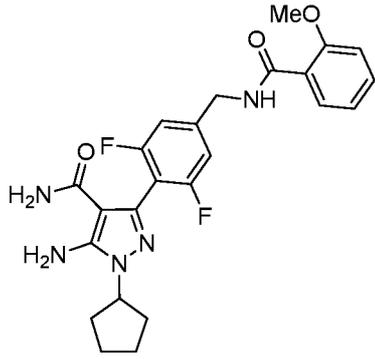
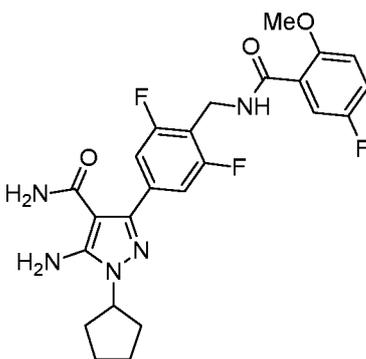
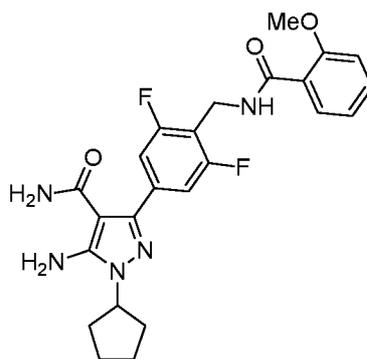
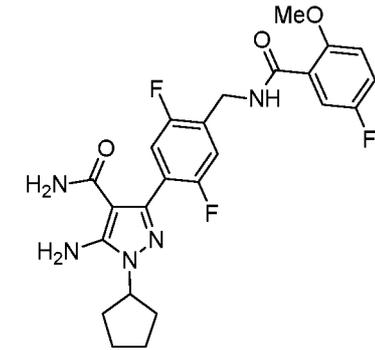
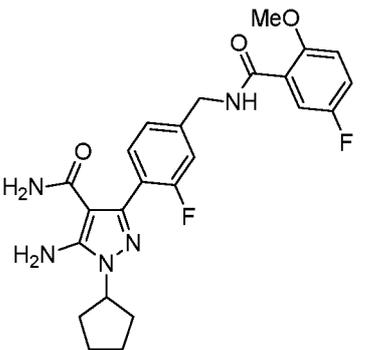
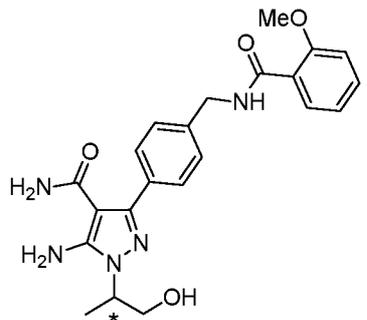
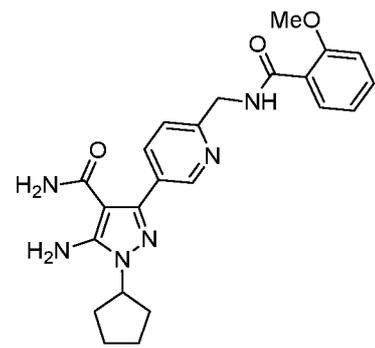
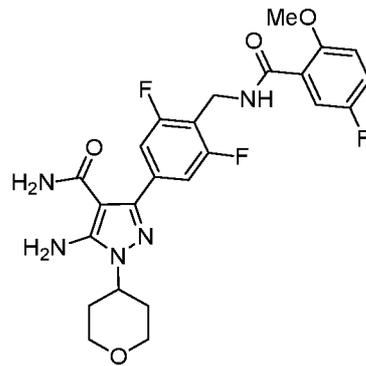
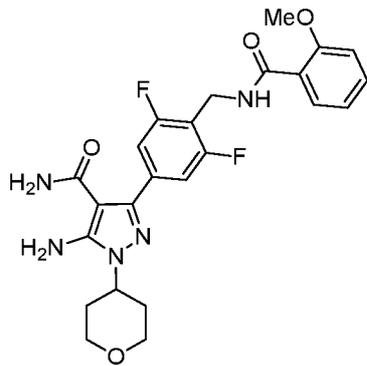
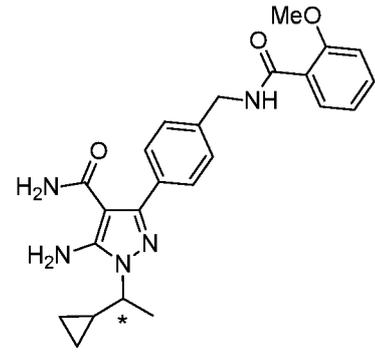
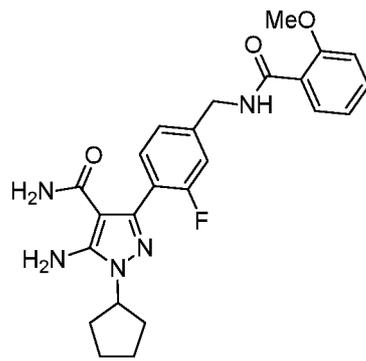
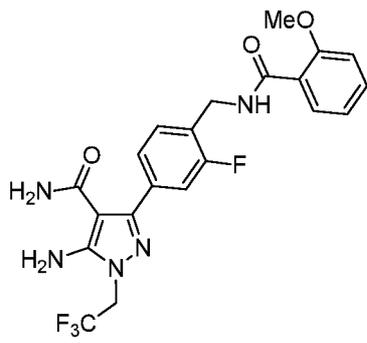


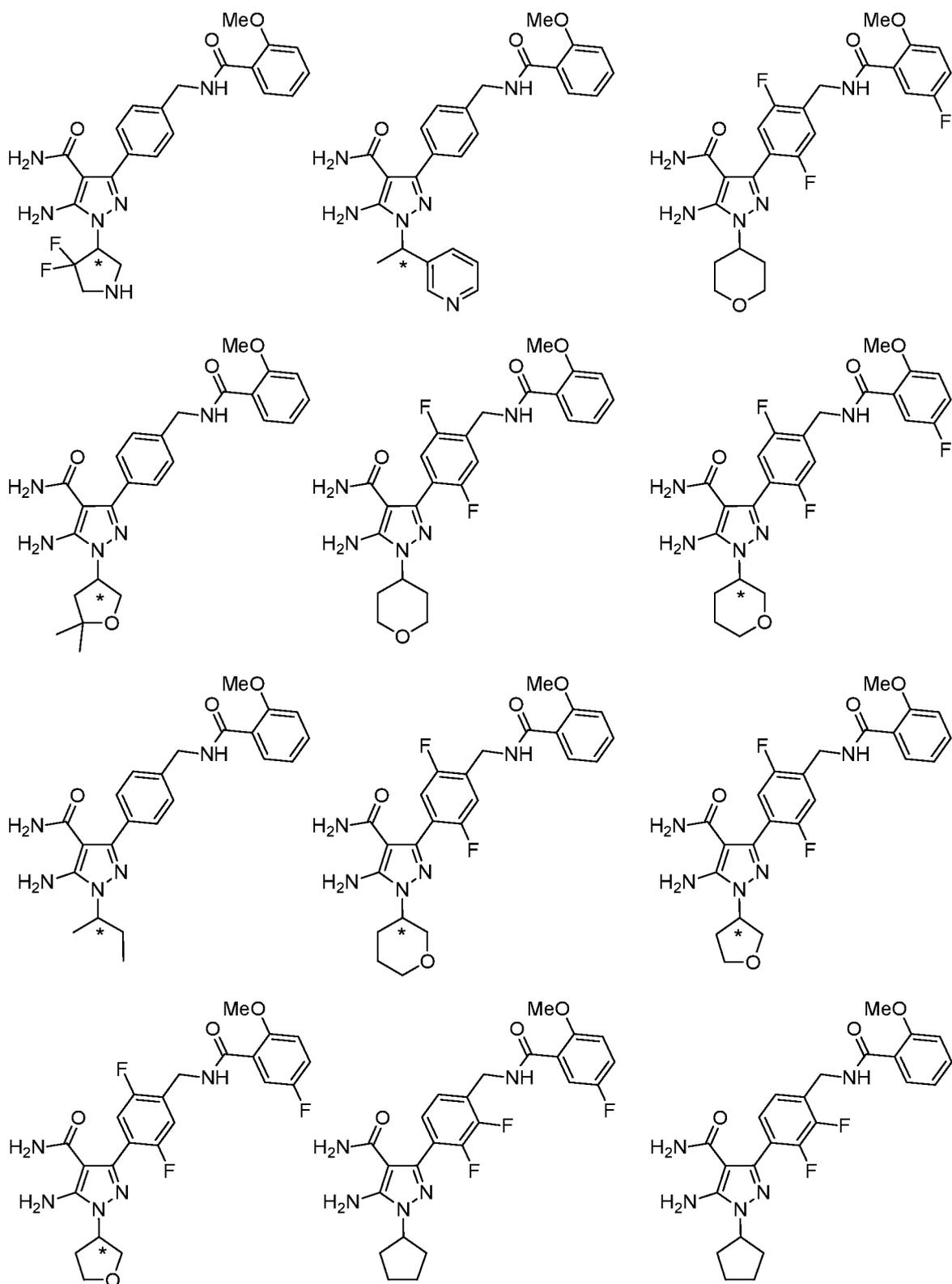


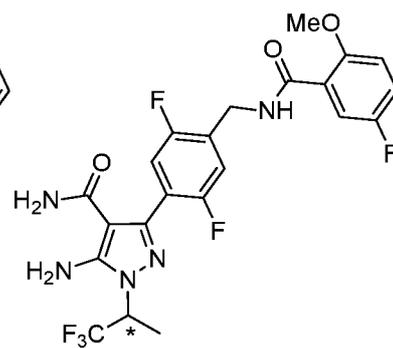
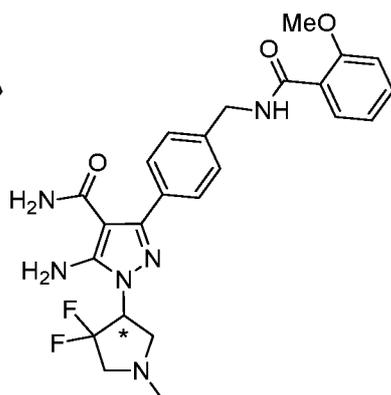
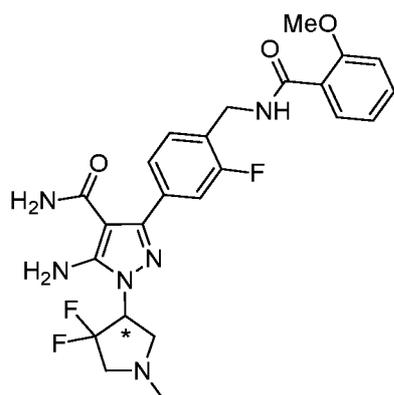
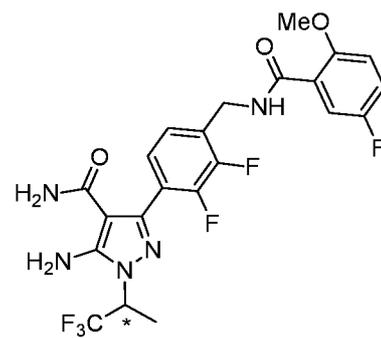
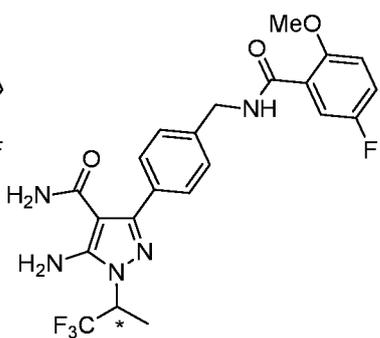
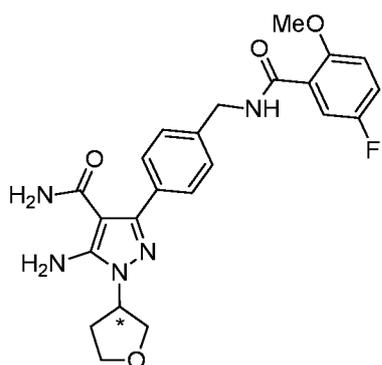
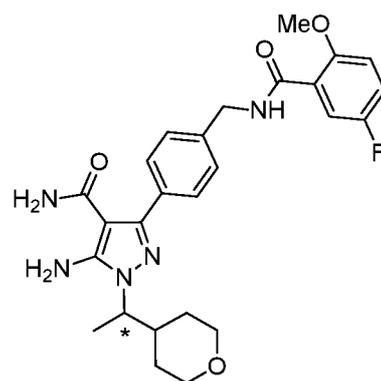
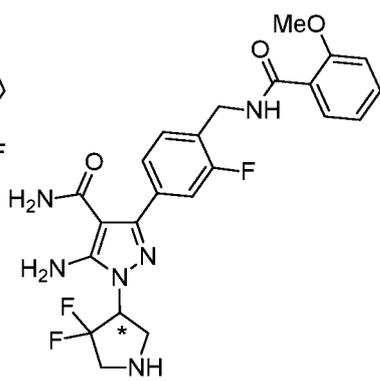
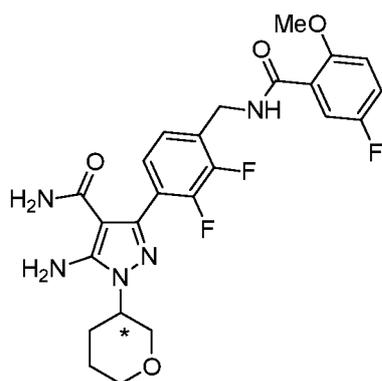
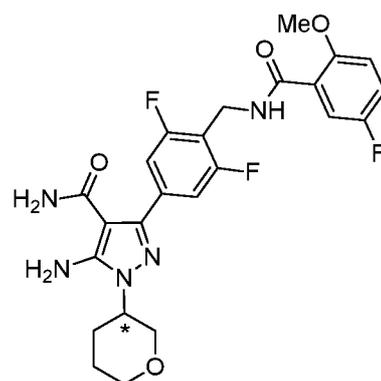
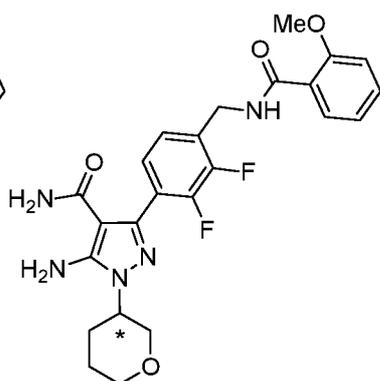
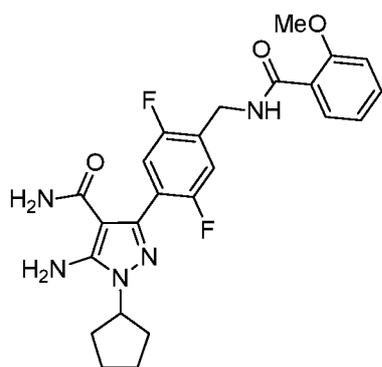


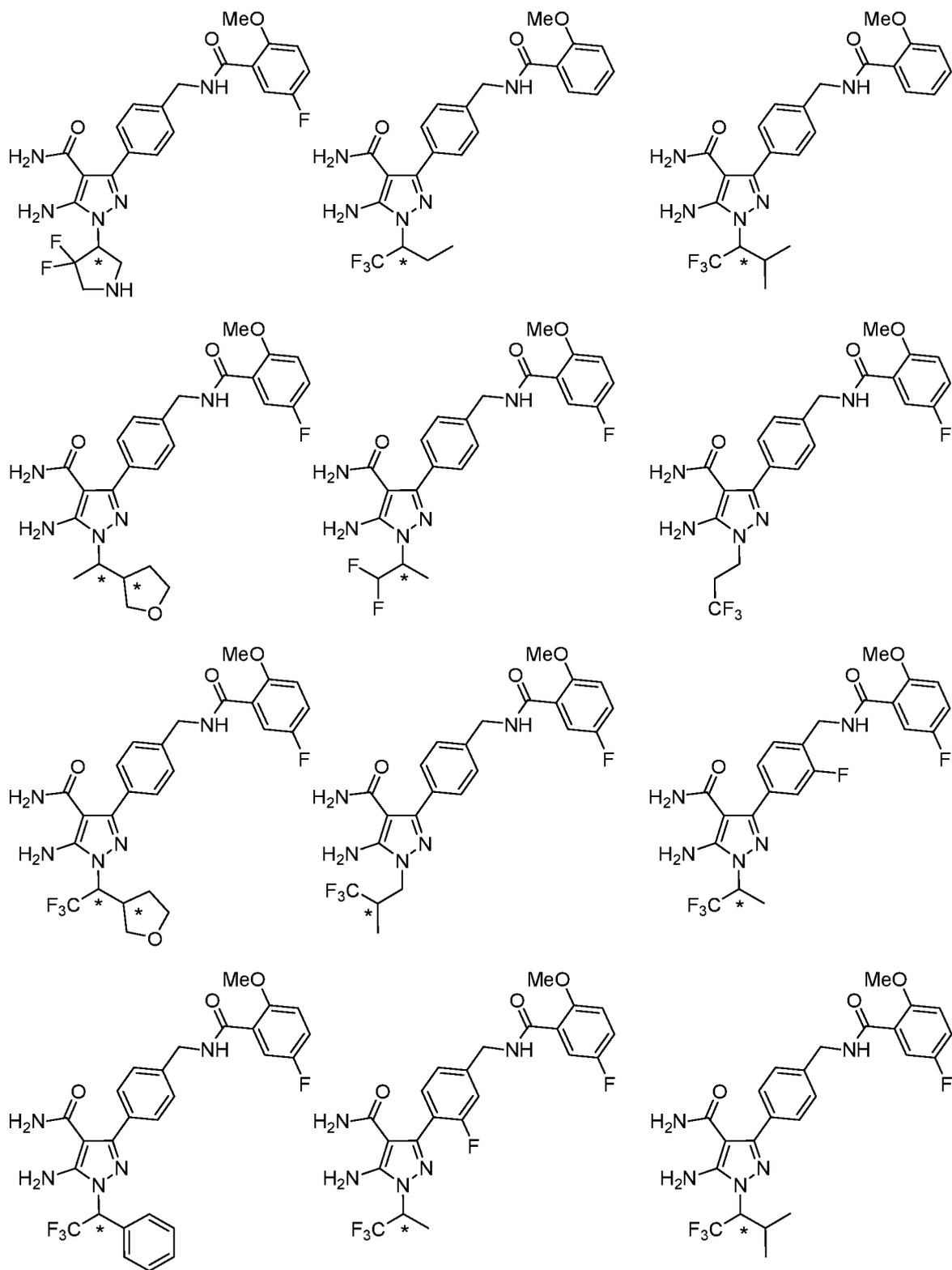


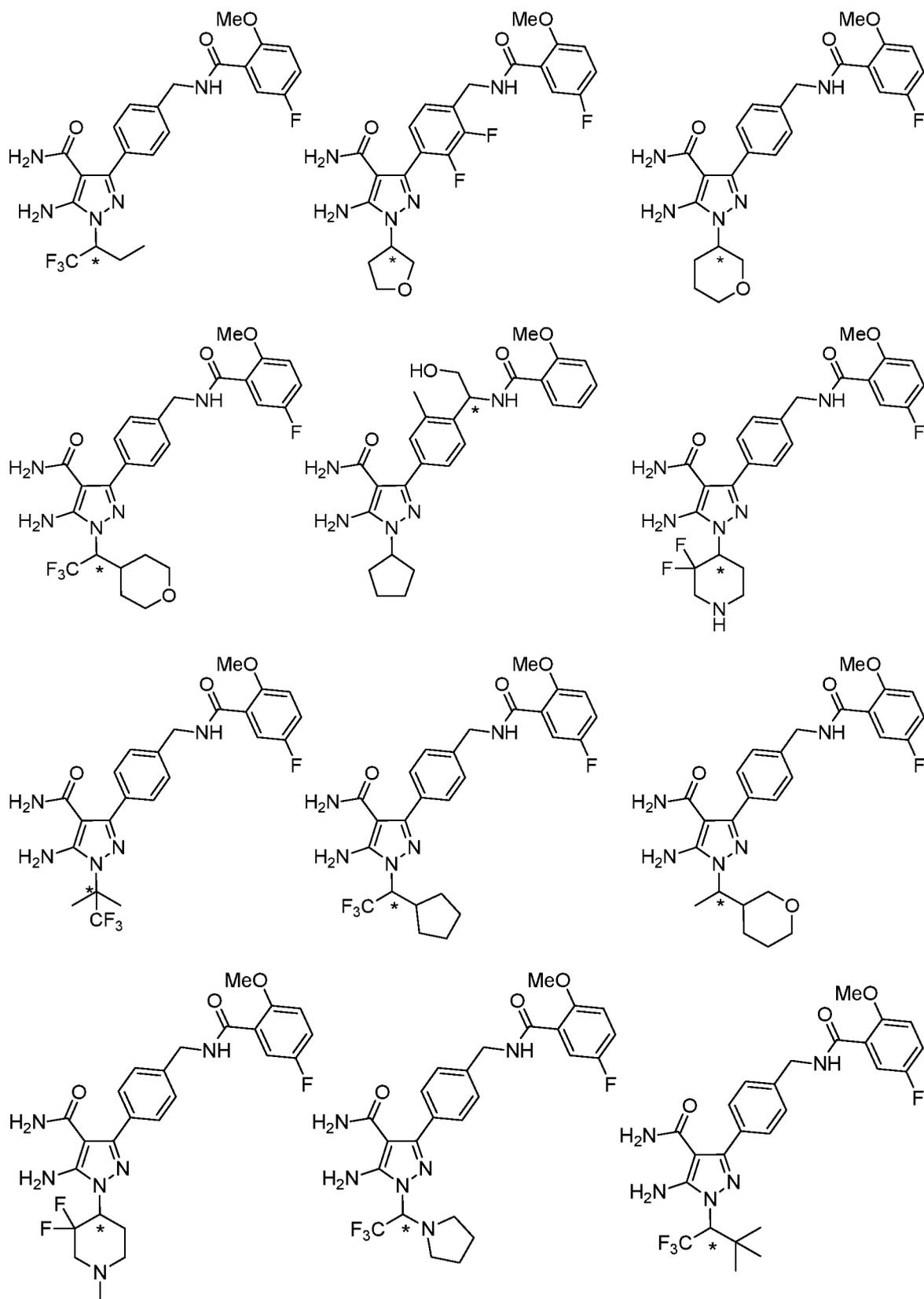


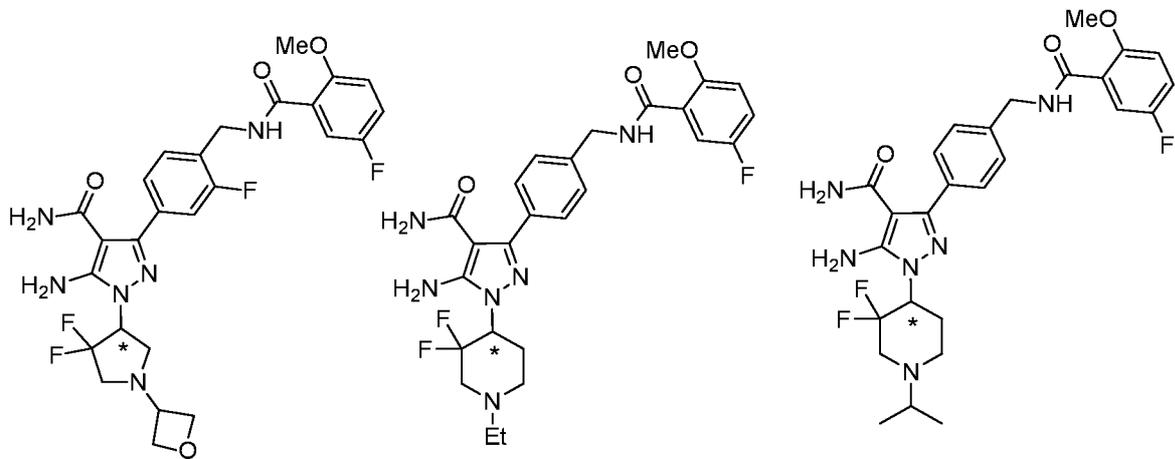
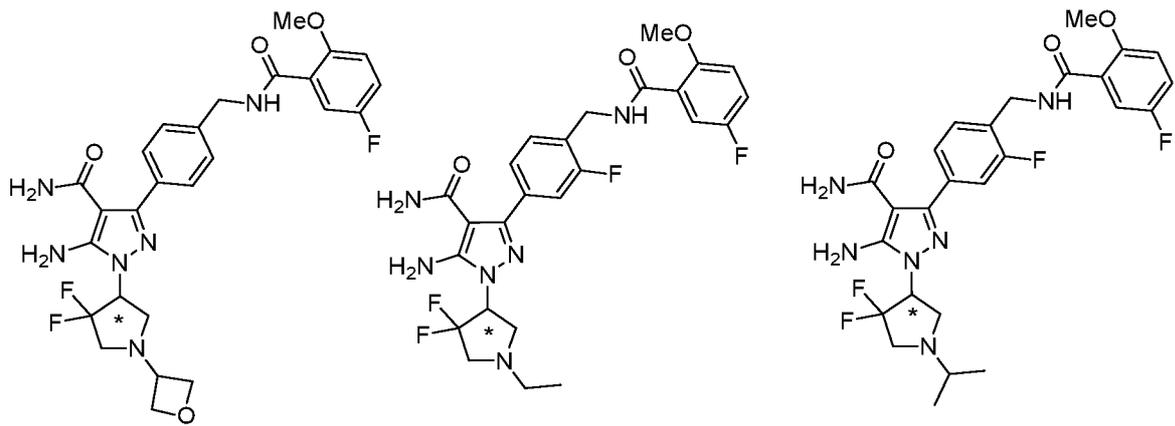
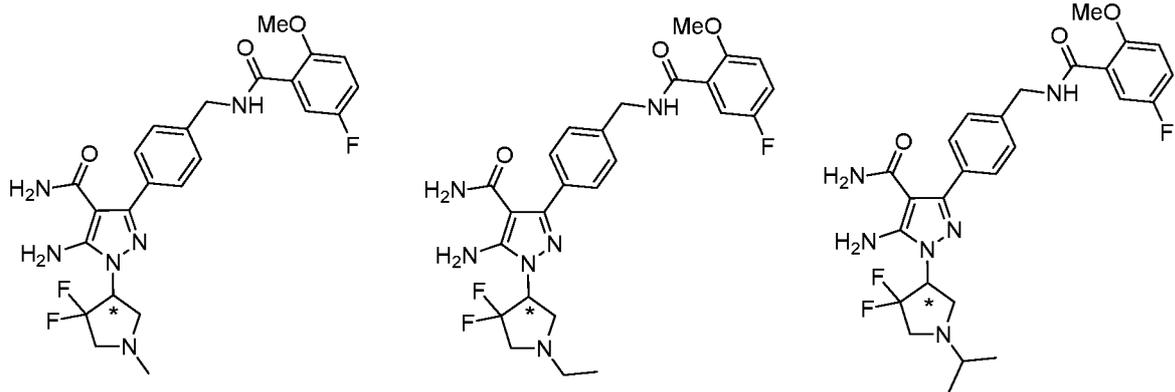
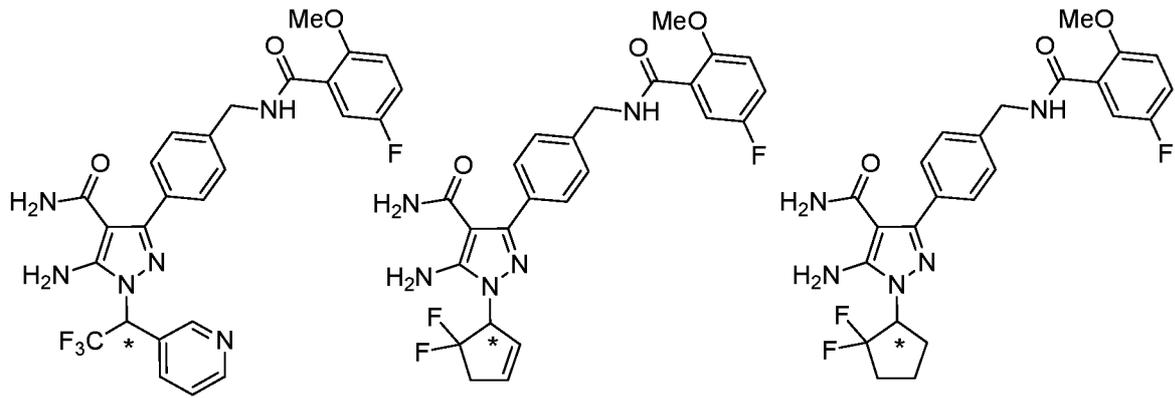


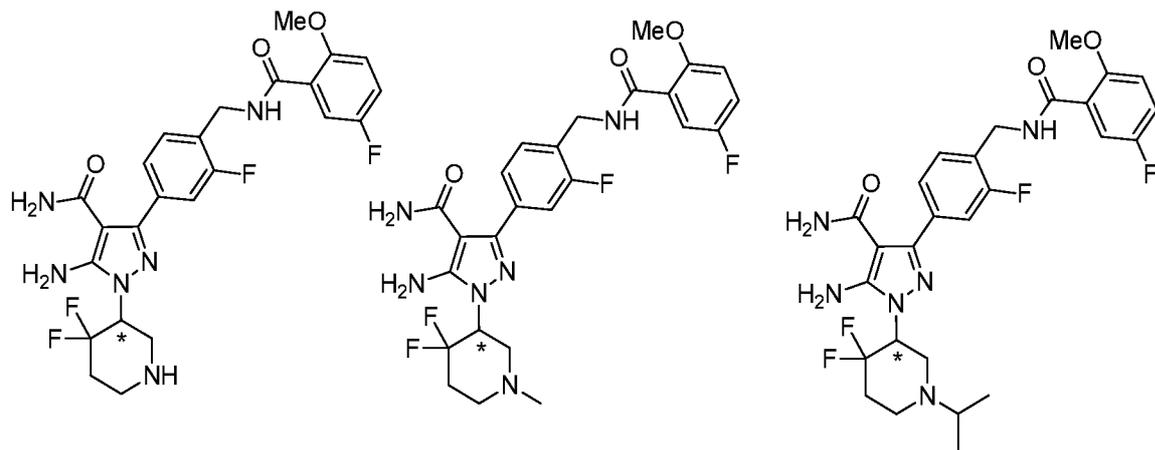
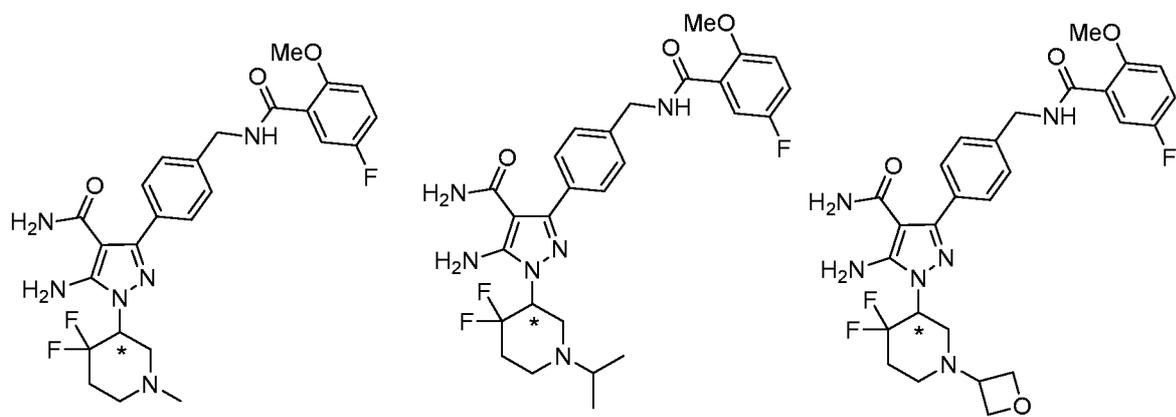
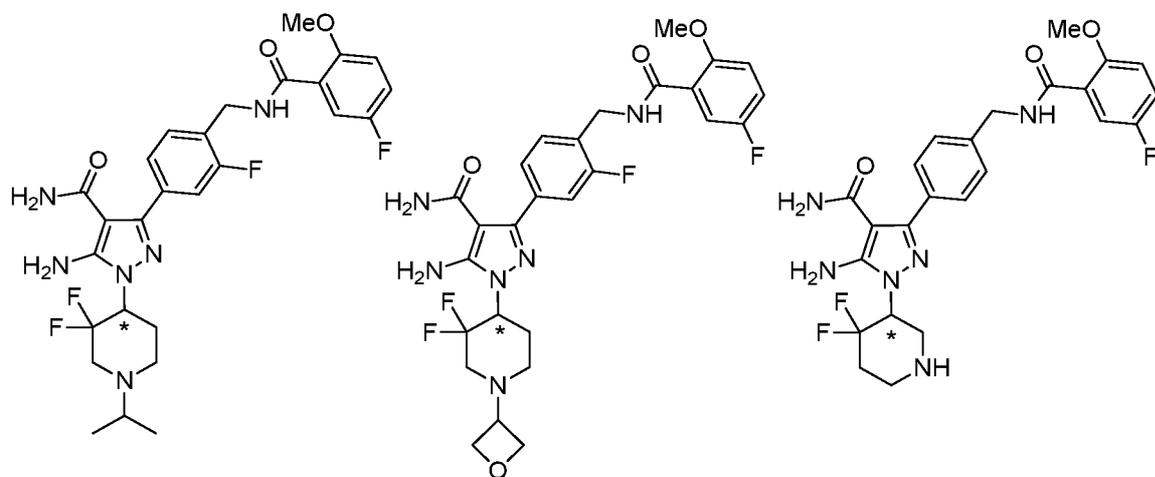
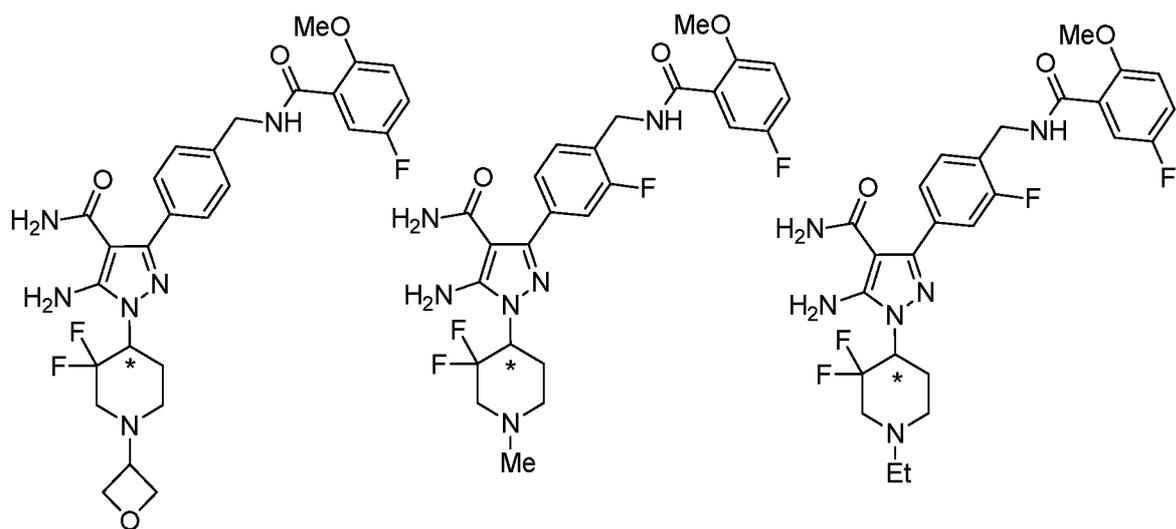


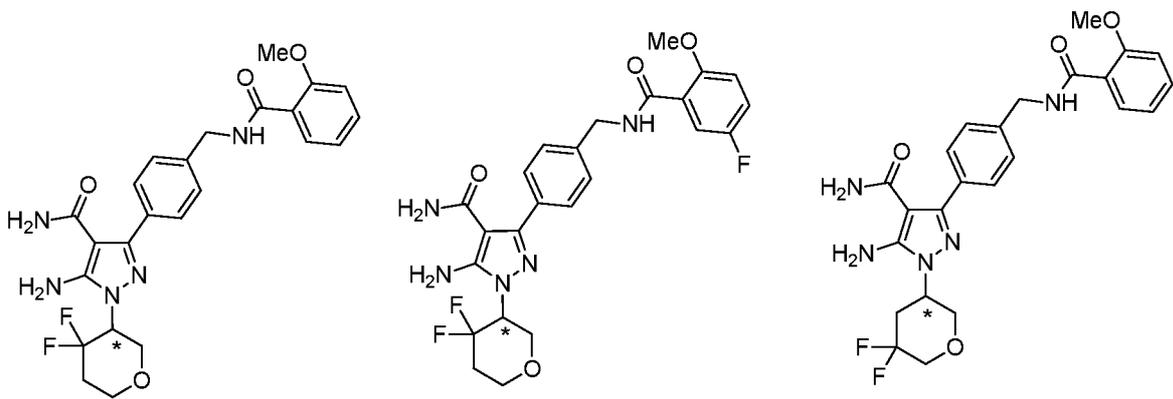
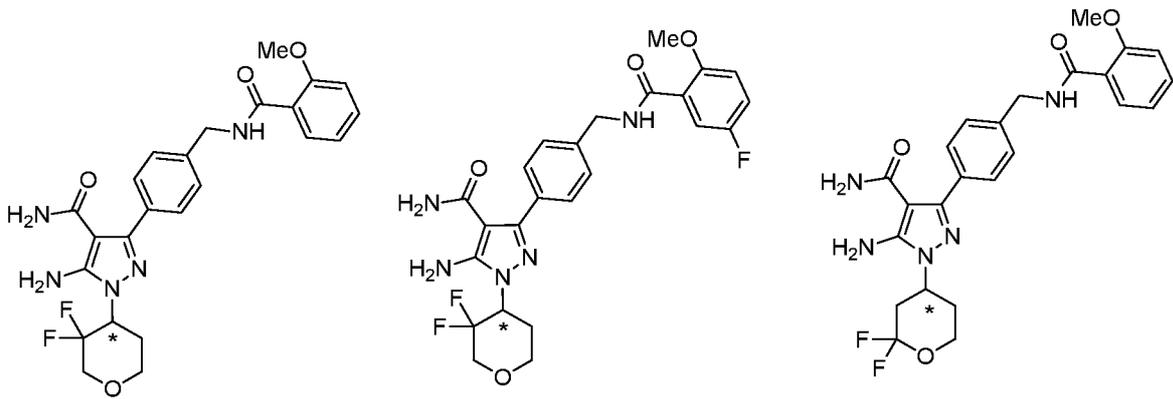
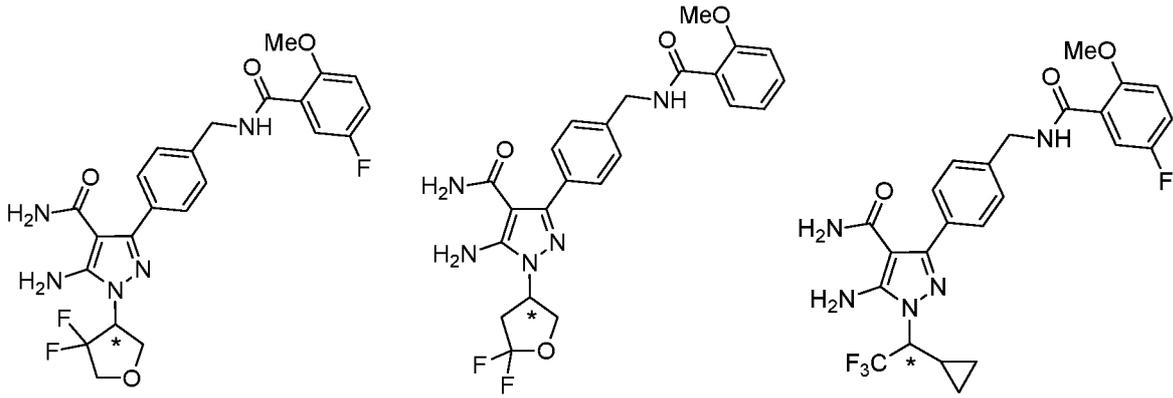
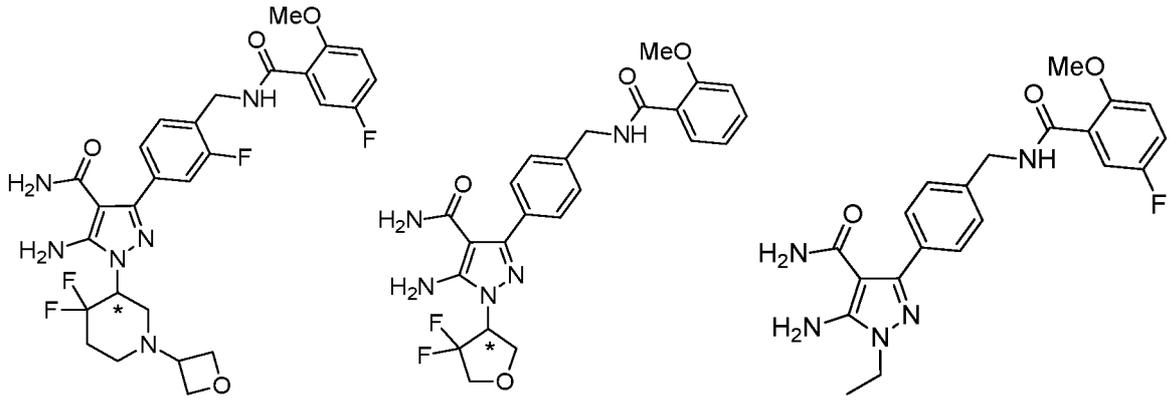


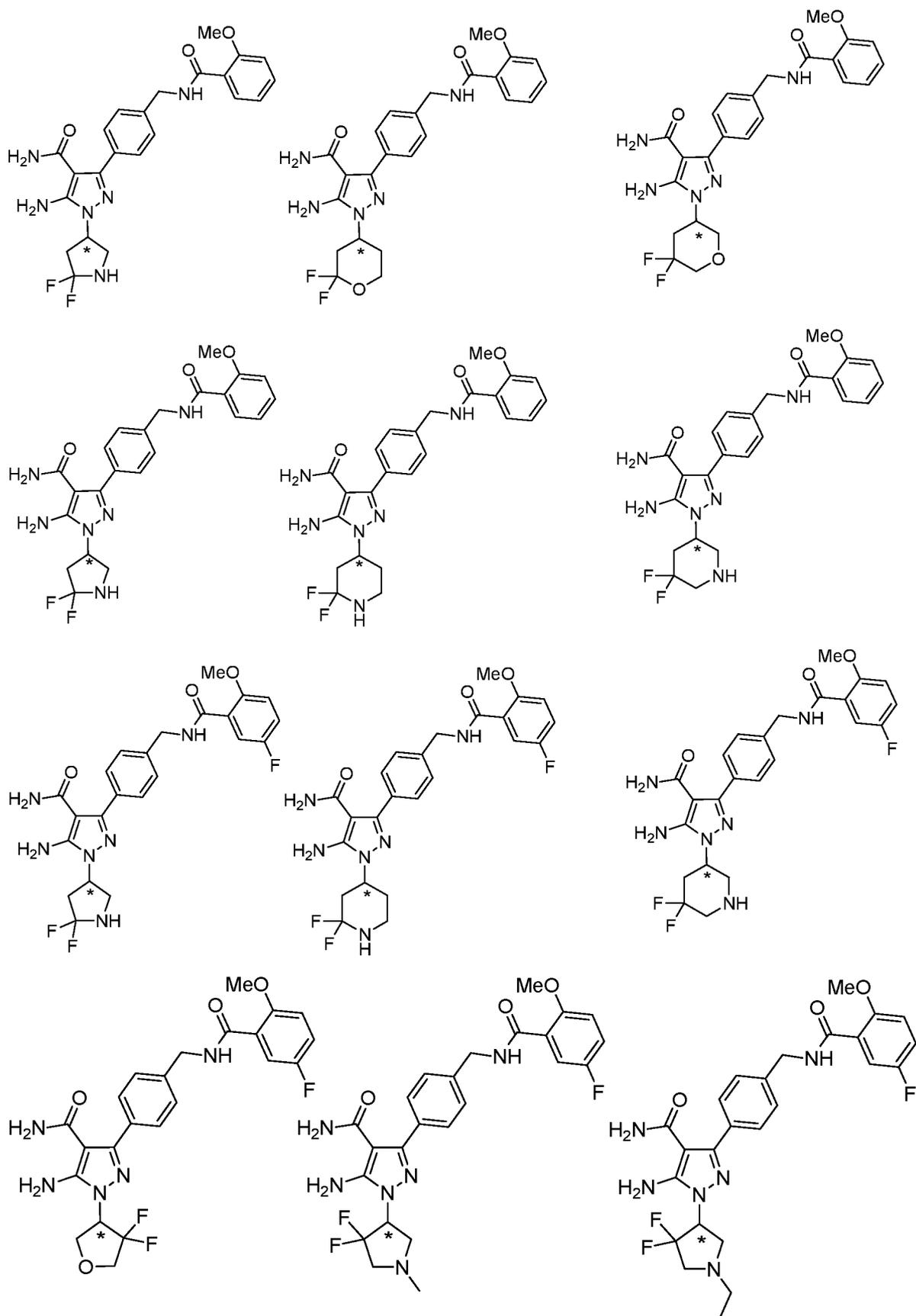


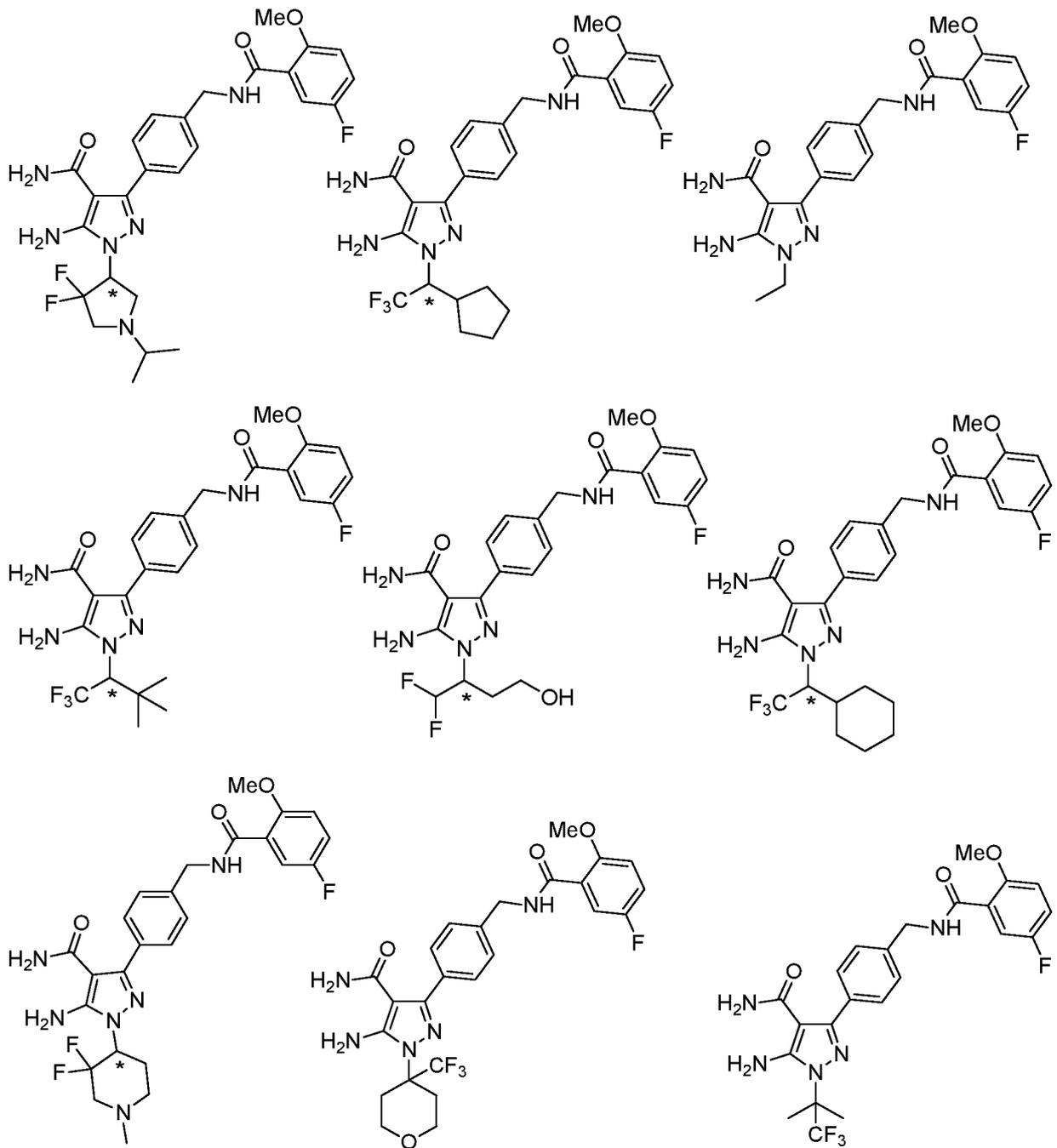












22. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

23. Соединение по любому из пп. 1-21 для применения в лечении состояния, модулируемого киназой ВТК.

24. Соединение по п. 23, характеризующееся тем, что состояние, модулируемое киназой ВТК, представляет собой рак, лимфому, лейкоз, аутоиммунные заболевания, воспалительные нарушения, гетероиммунные состояния или фиброз.

25. Соединение по п. 23 или п. 24, характеризующееся тем, что состояние, модулируемое киназой ВТК, выбрано из: В-

клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза неходжкинской В-клеточной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, рака кости, метастазов в кости, артрита, рассеянного склероза остеопороза, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, синдрома Шегрена и волчанки

26. Соединение по любому из пп. 1-21 для применения в лечении: рака, лимфомы, лейкоза, аутоиммунного заболевания, воспалительного нарушения, гетероиммунных состояний или фиброза.

27. Соединение по любому из пп. 1-21 для применения в лечении состояния, выбранного из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, рака кости, метастазов в кости, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазматической лимфомы/, лимфомы маргинальной зоны селезенки, плазмоцитарной миеломы, плазмацитомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, медиастинальной (тимусной) В-крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, лимфатоидного гранулематоза, воспалительного заболевания кишечника, артрита, волчанки, ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, болезни Стилла, ювенильного артрита, диабета, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, тиреоидита Орда, болезни Граве, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, синдрома Гийена-

Барре, острого диссеминированного энцефаломиелимита, болезни Аддисона, синдрома опсоклонус-миоклонус, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неврита зрительного нерва, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, артериита Такаюсу, височного артериита, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, псориаза, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегето-сосудистой дистонии, эндометриоза, интерстициального цистита, нейромиотонии, склеродермии, вульводинии, реакции «трансплантат против хозяина», трансплантации, трансфузии, анафилаксии, аллергии, гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита, атопического дерматита, астмы, аппендицита, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриодентита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, гепатита, гнойного гидраденита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остеоита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендонита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита, вульвита, фиброза легких, идиопатического фиброза легких (ИФЛ), обычного интерстициального пневмонита (UIP, ОИП), интерстициальной болезни легких, криптогенного фиброзирующего альвеолита (СФА, КФА), облитерирующего бронхиолита, бронхоэктаза, жировой болезни печени, стеатоза (например, неалкогольного стеатогепатита (NASH, НАЖБП), холестатической болезни печени (например, первичного билиарного цирроза (РВС, ЛБЦ), цирроза, алкогольного фиброза печени, повреждения желчных протоков, билиарного фиброза, холестаза или холангиопатии. В некоторых вариантах реализации, печеночный фиброз или фиброз

печени включает следующие состояния, но не ограничивается ими: фиброз печени, ассоциированный с алкоголизмом, вирусной инфекцией, например, гепатитом (например, гепатитом С, В или D), аутоиммунным гепатитом, неалкогольным стеатозом печени (NAFLD, НАЖБП), прогрессирующим массовым фиброзом, воздействием токсинов или раздражающих факторов (например, алкоголя, фармацевтических средств и токсинов окружающей среды), фиброзом почек (например, хроническим фиброзом почек), нефропатиями, ассоциированными с повреждением/фиброзом (например, хронические нефропатии, ассоциированные с диабетом (например, диабетическая нефропатия)), волчанкой, склеродермией почек, гломерулярным нефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, IgA-нефропатией, фиброзом почек, ассоциированным с хронической болезнью почек человека (СКД, ХБП), хронической прогрессирующей нефропатией (CPN, ХПН), тубулоинтерстициальным фиброзом, обструкцией мочеточника, хронической уреимией, хроническим интерстициальным нефритом, радиационной нефропатией, гломерулосклерозом, прогрессирующим гломерулонефрозом (PGN, ПГН), эндотелиальной/тромботической микроангиопатией, нефропатией, ассоциированной с ВИЧ, или фиброз, ассоциированный с воздействием токсина, раздражающего фактора или химиотерапевтического агента, фиброз, ассоциированный со склеродермией, фиброз кишечника, индуцированный радиацией, фиброз, ассоциированный с воспалительным заболеванием верхних отделов кишечника, таким как пищевод Барретта и хронический гастрит, и/или фиброз, ассоциированный с воспалительным заболеванием нижних отделов кишечника, таким как воспалительное заболевание кишечника (IBD), язвенный колит и болезнь Крона, возрастной дегенерацией желтого пятна, диабетической ретинопатией, ретинопатией недоношенных и неоваскулярной глаукомой.

28. Соединение по любому из пп. 1-21 для применения одновременно, последовательно или отдельно с дополнительным противоопухолевым агентом в лечении рака, лимфомы, лейкоза, аутоиммунного заболевания, воспалительных нарушений, гетероиммунных состояний или фиброза.

29. Фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит соединение по любому из пп. 1-21 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, характеризующаяся тем, что указанная композиция представляет собой комбинированный продукт и содержит дополнительный фармацевтически активный агент.

31. Способ лечения состояния, модулируемого киназой ВТК, причем указанный способ включает введение терапевтического количества соединения по пунктам 1-21, пациенту, нуждающемуся в этом.

32. Способ по п. 31, характеризующийся тем, что состояние, модулируемое киназой ВТК, представляет собой рак, лимфому, лейкоз, аутоиммунные заболевания, воспалительные нарушения, гетероиммунные состояния или фиброз.

33. Способ лечения состояния, выбранного из: рака, лимфомы, лейкоза, аутоиммунных заболеваний, воспалительных нарушений, гетероиммунных состояний или фиброза, причем указанный способ включает введение терапевтического количества соединения по любому из пп. 1-21, пациенту, нуждающемуся в этом.

34. Способ по п. 33, характеризующийся тем, что состояние выбрано из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, рака кости, метастазов в кости, артрита, рассеянного склероза, остеопороза, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, волчанки, синдрома Шегрена и нарушений, ассоциированных с трансплантатом почки.

35. Способ лечения состояния, выбранного из рака, лимфомы, лейкоза, аутоиммунных заболеваний, воспалительных нарушений, гетероиммунных состояний или фиброза, включающий введение

терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21, одновременно, последовательно или отдельно с дополнительным противоопухолевым агентом пациенту, нуждающемуся в этом.

36. Способ по п. 35, характеризующийся тем, что состояние выбрано из: В-клеточного злокачественного образования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы типа ABC, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломы, рака кости, метастазов в кости, артрита, рассеянного склероза остеопороза, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, волчанки, синдрома Шегрена и нарушений, ассоциированных с трансплантатом почки.

37. Способ получения комбинированного продукта, причем указанный способ включает обеспечение соединения по любому из пп. 1-21 одновременно, последовательно или отдельно с противоопухолевым агентом.

38. Применение соединения по любому из пп. 1-21 в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния, модулируемого тирозинкиназой Брутона.

39. Применение соединения по любому из пп. 1-21 в комбинированной терапии с противоопухолевым агентом.

По доверенности