



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2019.11.22

(21) Номер заявки  
201691674

(22) Дата подачи заявки  
2015.02.19

(51) Int. Cl. C07D 213/74 (2006.01)  
C07D 239/42 (2006.01)  
C07D 249/06 (2006.01)  
C07D 271/07 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)  
A61K 31/44 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)

(54) 1,2-ЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОПЕНТАНЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА  
ОРЕКСИНА

(31) 14156011.0

(32) 2014.02.20

(33) EP

(43) 2017.02.28

(86) PCT/GB2015/050480

(87) WO 2015/124932 2015.08.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:  
Филдхаус Шарлотта, Глен Анджела,  
Мейн Стефани (GB), Фудзимото  
Тагсухико (JP), Робинсон Джон  
Стивен (GB)

(74) Представитель:  
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) DATABASE CA [Online], CHEMICAL  
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;  
PALOMBA, MICHELE ET AL.: "Anti-inflammatory and  
analgesic amides. New developments", XP002724962,  
retrieved from STN Database accession no. 2000:45655  
abstract & PALOMBA, MICHELE ET AL.: "Anti-

inflammatory and analgesic amides. New developments",  
ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY),  
333(1), 17-26 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 2000,  
DOI: 10.1002/(SICI)1521-4184(200001)333:1<17::A, ID-  
ARDP17>3.0.CO; 2-0

WO-A1-2008038841

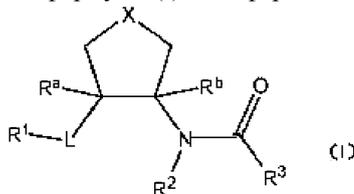
RONG JIANG ET AL.: "Disubstituted piperidines  
as potent orexin (hypocretin) receptor antagonists",  
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,  
PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 12, 27 April  
2012 (2012-04-27), pages 3890-3894, XP028509301, ISSN:  
0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.04.122 [retrieved  
on 2012-05-04], the whole document

SIFFERLEN THIERRY ET AL.: "Discovery  
of substituted lactams as novel dual orexin receptor  
antagonists. Synthesis, preliminary structure-activity  
relationship studies and efforts towards improved  
metabolic stability and pharmacokinetic properties. Pa",  
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,  
vol. 24, no. 4, 30 December 2013 (2013-12-30),  
pages 1201-1208, XP028606685, ISSN: 0960-894X, DOI:  
10.1016/J.BMCL.2013.12.092, the whole document

C.J. WINROW ET AL.: "Discovery and  
development of orexin receptor antagonists as  
therapeutics for insomnia", BRITISH JOURNAL OF  
PHARMACOLOGY, vol. 171, no. 2, 23 December  
2013 (2013-12-23), pages 283-293, XP055120026,  
ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/bph.12261, Almorexant,  
SB-649868

CHRISTOPHER, JOHN A.: "Orexin receptor  
antagonist", PHARM. PAT. ANALYST, vol. 1, no. 3, 2012,  
XP009178221, page 330; figure 1; compounds 1, 2, page  
335-336; figures 5, 6; compounds 38, 40, 41, 43-54

(57) Изобретение предлагает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли:



где L, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют значения, определенные в описании, способы их получения, содержащие их фармацевтические композиции и их применение в терапии, в частности, при лечении или профилактике состояний, имеющих связь с орексиновым рецептором подтипа 1.

Данное изобретение относится к производным амида, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в терапии, в частности, при лечении или профилактике состояний, имеющих связь с орексиновым рецептором подтипа 1.

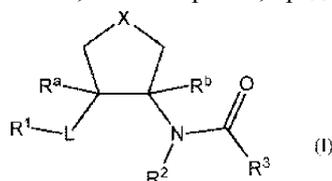
Орексиновые пептиды (орексин А и орексин В, ОхА и ОхВ), также известные как гипокретины, были открыты в 1998 году двумя группами (Sakurai et al., Cell, 1998, 92, 573 и De Lecea et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1998, 95, 322). Оба эти нейропептида были получены из общего предшественника пре-орексина и продуцируются в латеральном гипоталамусе. ОхА состоит из 33 аминокислотных остатков и имеет аналогичную активность и на Ох1R (орексиновый рецептор 1), и на Ох2R (орексиновый рецептор 2), тогда как ОхВ состоит из 28 аминокислот и селективно связывается с Ох2R.

Орексиновые рецепторы, как полагают, причастны как к кормовому поведению (Sakurai et al., Cell, 1998, 92, 573), так и к регуляции структуры сна (Chemelli et al., Cell, 1999, 98, 437). Не так давно было показано, что орексиновые рецепторы вовлечены в возбуждение, подкрепление, обучение и память (Harris et al., Trends Neurosci., 2006, 29, 571).

WO 2003/099276 описывает широкий класс соединений, в том числе некоторых амидов, которые применимы в качестве ингибиторов фактора Ха для лечения тромбоэмболических расстройств.

В настоящее время обнаружен класс соединений, которые являются антагонистами орексинового рецептора. Кроме того, некоторые соединения изобретения проявляют селективность по отношению к орексиновому рецептору 1 выше, чем по отношению к орексиновому рецептору 2.

В соответствии с данным изобретением, таким образом, предложено соединение формулы



где  $R^1$  представляет собой 6-членную гетероарильную группу, содержащую один или два кольцевых атома азота, где гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкила и  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

L представляет собой связь,  $CH_2$ , O или  $NR^{12}$ ;

$R^a$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу;

$R^b$  представляет собой атом водорода;

X представляет собой  $CH_2$  или  $CF_2$ ;

$R^2$  представляет собой атом водорода или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную группу;

$R^3$  представляет собой фенильную группу или пиридиновую группу, все необязательно замещены по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $-NR^8R^9$ ,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила или 5- или 6-членной гетероарильной группы, где один, два, три или четыре кольцевых атома гетероарильной группы представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из атомов азота, кислорода и серы и где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, являющийся атомом азота, к которому присоединены  $R^8$  и  $R^9$ ; и

$R^{12}$  представляет собой атом водорода или метильную группу, или энантиомер или его фармацевтически приемлемая соль.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, то "алкил" замещающая группа или фрагмент алкил в заместителе может быть линейным или разветвленным. Примеры  $C_1$ - $C_8$ -алкильных групп/фрагментов включают метил, этил, пропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил и н-октил.

"Алкенил" замещающая группа или фрагмент алкила в замещающей группе относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей одну или более двойных связей. Примеры  $C_2$ - $C_6$ -алкенильных групп/фрагментов включают этенил, пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 1-пентенил, 1-гексенил, 1,3-бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил и 1,4-гексадиенил.

"Циклоалкил" замещающая группа/фрагмент представляет собой насыщенный углеводородный радикал, содержащий кольцо, например, с 3-8 атомами углерода, примеры которых включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

"Галогеналкил" или "галогеналкокси" замещающая группа/фрагмент содержит по меньшей мере один атом галогена, например один, два, три, четыре или пять атомов галогена. Примеры

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоалкокси групп/фрагментов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, дифторметокси, дифторметокси и трифторметил.

Следует понимать, что, если R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо может содержать один или несколько (например, один или два) дополнительных кольцевых гетероатомов (например, атомы азота, кислорода или серы) в дополнение к атому азота, к которому присоединены R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>. Тем не менее, следует понимать, что данное изобретение не включает в себя какие-либо нестабильные кольцевые структуры или любые связи O-O, O-S или S-S. Если заместитель присутствует на кольце, он может быть присоединен к любому подходящему атому кольца. Примеры таких гетероциклических колец включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолин, пиперазинил, 1,4-азатианил, азепанил и 1,4-оксазепанил. Аналогичные замечания применяются в отношении R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup>, когда они образуют 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо.

"Гетероарильная" группа представляет собой 5- или 6-членную арильную группу, в которой от 1 до 4 атомов углерода в кольце заменены гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Гетероарильная группа могут быть связана по любому подходящему атому кольца (т.е. по любому углероду или гетероатому гетероарильной кольцевой системы).

Когда любой химический остаток или группа в формуле (I) описана как необязательно замещенная, следует принять во внимание, что группа или фрагмент может быть или незамещена или замещена одним или более из указанных заместителей. Следует принять во внимание, что число и природа заместителей будут выбраны таким образом, чтобы избежать стерически нежелательных комбинаций.

R<sup>1</sup> представляет собой 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена (например, фтор, хлор, бром или йод), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила (циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил), C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкокси.

R<sup>1</sup> представляет собой 6-членную гетероарильную группу. Эта R<sup>1</sup> гетероарильная группа содержит один или два кольцевых гетероатома азота. Примеры таких 6-членных моноциклических гетероароматических групп включают пиридинил, пирозинил, пиримидинил.

В одном из вариантов реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой 6-членную гетероарильную группу, содержащую один или два кольцевых гетероатома азота, (такую как пиридил, пиримидинил и пиразинил), гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена (например, фтор, хлор, бром или йод), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила (циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил), C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкокси.

В другом варианте реализации R<sup>1</sup> представляет собой 6-членную гетероарильную группу, содержащую один или два кольцевых гетероатома азота, (такую как пиридил, пиримидинил и пиразинил), гетероарильная группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена (например, фтор, хлор, бром или йод), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкокси.

В другом варианте реализации R<sup>1</sup> представляет собой 6-членную гетероарильную группу, содержащую только один гетероатом, один или два кольцевых атома азота, (такую как пиридил, пиримидинил и пиразинил), где гетероарильная группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя (особенно одним или двумя) заместителями, независимо выбранными из галогена (особенно фтор, хлор и бром), циклопропила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкила (в частности, метил, этил и изопропил), C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкокси (в частности, метокси), C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкила (в частности, трифторметил) и C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-галогеналкокси (в частности, трифторметокси).

В еще одном другом варианте реализации R<sup>1</sup> представляет собой любой из следующих фрагментов или выбран из группы, содержащей два или более таких фрагмента в любой комбинации:

- (i) 4-(трифторметил)пиридин-2-ил,
- (ii) 5-(трифторметил)пиридин-2-ил,
- (iii) 5-(трифторметокси)пиридин-2-ил,
- (iv) 6-(трифторметил)пиридин-2-ил,
- (v) 6-(трифторметил)пиридин-3-ил,
- (vi) 5-хлорпиридин-2-ил,
- (vii) 5-бромпиридин-2-ил,
- (viii) 3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил,
- (ix) 3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил,
- (x) 3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил,
- (xi) 5-бром-3-метоксипиридин-2-ил,
- (xii) 3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил,
- (xiii) 5-(трифторметил)пиримидин-2-ил,

- (xiv) 5-этилпиримидин-2-ил,
- (xv) 5-(трифторметил)пиразин-2-ил,
- (xvi) 5-хлорпиразин-2-ил,
- (xvii) 5-(этил)пиразин-2-ил,
- (xviii) 5-(циклопропил)пиразин-2-ил,
- (xix) 5-(изопропил)пиразин-2-ил,
- (xx) 3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил,
- (xxi) 3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил,
- (xxii) 3-циклопропил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил и
- (xxiii) 3-изопропил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил.

В одном из вариантов реализации  $R^1$  представляет собой монозамещенную 6-членную гетероарильную группу, где заместитель предпочтительно присоединен в пара-положении относительно точки присоединения фрагмента -L-, или 5-членное кольцо в случае, когда фрагмент -L- представляет собой связь.

В одном из вариантов реализации изобретения L представляет собой  $CH_2$ , O или  $NR^{12}$ .

В другом варианте реализации L представляет собой  $NR^{12}$ .

$R^a$  и  $R^b$ , каждый независимо, представляют собой атом водорода или  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -алкильную группу.

В одном из вариантов реализации  $R^a$  и  $R^b$ , каждый, представляют собой атом водорода.

В другом варианте реализации один из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой атом водорода и другой из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой  $C_1$ -алкильную (т.е. метильную) группу.

В другом варианте реализации  $R^a$  представляет собой атом водорода или метильную группу и  $R^b$  представляет собой атом водорода.

X представляет собой  $CH_2$  или  $CF_2$ .

В одном из вариантов реализации X представляет собой  $CH_2$ .

$R^2$  представляет собой атом водорода или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную (циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную) группу.

В одном из вариантов реализации  $R^2$  представляет собой атом водорода или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную группу.

В другом варианте реализации  $R^2$  представляет собой атом водорода.

$R^3$  представляет собой фенильную группу или пиридиновую группу, все необязательно замещены по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена (например, фтор, хлор, бром или йод),  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -алкила,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -галогеналкила,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -алкокси,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -галогеналкокси,  $-NR^8R^9$ ,  $-C_3$ - $C_6$ -циклоалкила (циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил) или 5- или 6-членной гетероарильной группы, где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ , или  $C_1$ - $C_4$  или  $C_1$ - $C_2$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$  или  $C_1$ - $C_4$  или  $C_1$ - $C_2$ -алкокси.

$R^3$  фенил или пиридиновая группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одним 5- или 6-членной гетероарильной группой заместителем. "Гетероарильная" группа заместитель, как используется в данном контексте, содержит в общей сложности 5 или 6 кольцевых атомов, из которых один, два, три или четыре кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из атомов азота, кислорода и серы.

Примеры таких гетероарильных групп заместителей включают пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фурил, фуразанил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиазолил, изоксазолил, тиадиазолил и тетразинил.

В одном из вариантов реализации изобретения  $R^3$  представляет собой фенильную группу или пиридиновую группу, где все необязательно замещены по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена (например, фтор, хлор, бром или йод),  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -алкила,  $C_1$ ,  $C_2$  или  $C_3$  галогеналкила,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -алкокси,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -галогеналкокси,  $-NR^8R^9$ ,  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкила или 5- или 6-членной гетероарильной группы (такой как триазолил, пиразолил, оксадиазолил, пиримидинил и имидазолил), где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$  или  $C_1$ - $C_4$ , или  $C_1$ - $C_2$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$  или  $C_1$ - $C_4$ , или  $C_1$ - $C_2$ -алкокси.

В другом варианте реализации  $R^3$  представляет собой фенильную группу или пиридиновую группу, где все необязательно замещены по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, брома,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -алкила,  $C_1$ ,  $C_2$  или  $C_3$ ,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -алкокси,  $C_1$ -,  $C_2$ - или  $C_3$ -галогеналкокси, циклопропила,  $-NR^8R^9$  (например, пиперидинил), или 5- или 6-членную гетероарильную группу (такую как триазолил, пиразолил, оксадиазолил, пиримидинил и имидазолил), где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_2$ -алкила,  $C_1$ - $C_2$ -алкокси.

В другом варианте реализации R<sup>3</sup> представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним, двумя или тремя (в частности, одним или двумя) заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>- или C<sub>3</sub>-алкокси, или 5- или 6-членную гетероарильную группу (такую как триазолил, пиразолил, оксадиазолил и пиримидинил), где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси, предпочтительно метила.

В еще одном другом варианте реализации R<sup>3</sup> представляет собой один из следующих фрагментов или выбран из группы, содержащей два или более таких фрагмента в любой комбинации:

- (ii) 2-хлорфенил,
- (x) 2,6-дифторфенил,
- (xi) 2,6-дихлорфенил,
- (xii) 2,6-диметоксифенил,
- (xiv) 2-этокси-5-метилфенил,
- (xvi) 2-фтор-6-метоксифенил,
- (xx) 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xxi) 5-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил,
- (xxii) 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xxiii) 5-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил,
- (xxiv) 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xxv) 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил,
- (xxvi) 2-(пиримидин-2-ил)фенил,
- (xxvii) 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)фенил,
- (xxviii) 2-(1H-пиразол-1-ил)фенил,
- (xxx) 2-{1H-1,2,3-триазол-1-ил}фенил,
- (xxxi) 2-(пиримидин-2-ил)-5-фторфенил,
- (xxxii) 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xxxiii) 2-метокси-5-метилфенил,
- (xxxiv) 2-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xxxv) 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил,
- (xxxvi) 5-трифторметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xxxvii) 2-фтор-6-(пиразол-1-ил)фенил,
- (xxxviii) 5-фтор-2-(пиразол-1-ил)фенил,
- (xxxix) 5-метил-2-(пиразол-1-ил)фенил,
- (xl) 2-бром-6-метоксифенил,
- (xli) 2-метокси-6-(пиразол-1-ил)фенил,
- (xlii) 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xliii) 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xliv) 5-трифторметил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил,
- (xlv) 5-хлор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил,
- (xlvi) 2,3-дифтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xlvii) 5-циклопропил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (xlviii) 5-хлор-2-(пиразол-1-ил)фенил,
- (xlix) 3,5-дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (l) 2-(дифторметил)фенил,
- (li) 2-(трифторметил)фенил,
- (lii) 3,6-дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил,
- (liii) 2-циклопропил-6-фторфенил,
- (liv) 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)фенил,
- (lv) 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил,
- (lvi) 3-этокси-6-метилпиридин-2-ил,
- (lvii) 3-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ил,
- (lviii) 3-(пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил,
- (lix) 3-(трифторметокси)пиридин-2-ил,
- (lx) 3-(этокси)пиридин-2-ил,
- (lxi) 3-(циклопропил)пиридин-2-ил,
- (lxiii) 3-бромпиридин-2-ил и
- (lxviii) 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил.

В еще одном другом варианте реализации, когда  $R^3$  представляет собой замещенную фенильную группу или замещенную пиридиновую группу, заместитель(и) представляет(ют) собой независимо любой фрагмент или независимо выбран(ы) из группы, содержащей два или более таких фрагмента в любой комбинации:

- (i) метил,
- (ii) метокси,
- (iii) этокси,
- (iv) изопропилокси,
- (v) дифторметокси,
- (vi) трифторметокси,
- (vii) фтор,
- (viii) хлор,
- (ix) бром,
- (x) дифторметил,
- (xi) трифторметил,
- (xii) пиперидинил (например, пиперидин-1-ил),
- (xiii) триазолил (например, 1,2,3-триазол-2-ил, 1,2,3-триазол-1-ил или 1,2,4-триазол-1-ил),
- (xiv) пиразолил (например, пиразол-1-ил),
- (xv) оксадиазолил,
- (xvi) 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил,
- (xvii) 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил,
- (xviii) пиримидинил (например, пиримидин-2-ил),
- (xix) 5-этоксипиримидин-2-ил,
- (xx) имидазолил (например, имидазол-1-ил) и
- (xxi) циклопропил.

Когда  $R^3$  представляет собой замещенную фенильную группу или замещенную 6-пиридиновую группу, заместители(ы) предпочтительно присоединены в орто- и/или мета-положениях относительно точки присоединения амидного фрагмента,  $-NR^2C(O)-$ .

$R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, являющийся атомом азота, к которому присоединены  $R^8$  и  $R^9$ .

$R^{12}$  представляет собой атом водорода или метильную группу.

В другом варианте реализации  $R^{12}$  представляет собой атом водорода.

В предпочтительном варианте реализации изобретения

$R^1$  представляет собой 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, циклопропила,  $C_1-C_3$ -алкила,  $C_1-C_3$ -алкокси,  $C_1-C_3$ -галогеналкила и  $C_1-C_3$ -галогеналкокси;

L представляет собой  $CH_2$ , O или  $NR^{12}$ ;

$R^a$  представляет собой атом водорода или метильную группу;

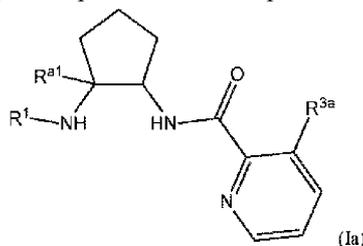
$R^b$  представляет собой атом водорода;

X представляет собой  $CH_2$  или  $CF_2$ ;

$R^2$  представляет собой атом водорода или циклобутильную группу;

$R^3$  представляет собой фенильную или пиридиновую группу, необязательно замещенную по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из фтора, хлора, брома,  $C_1-C_3$ -алкила,  $C_1-C_3$ -галогеналкила,  $C_1-C_3$ -алкокси,  $C_1-C_3$ -галогеналкокси, циклопропила, пиперидинила или 5- или 6-членной гетероарильной группы, где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена по меньшей мере одной  $C_1-C_2$ -алкильной или  $C_1-C_2$ -алкоксигруппой.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретение предлагает соединения формулы



где  $R^1$  является таким, как определено выше;

$R^{a1}$  представляет собой атом водорода или метильную группу;

$R^{3a}$  представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу.

В одном из аспектов  $R^{3a}$  в формуле (Ia) представляет собой триазолильную (например, 1,2,3-триазол-2-ильную) или пиримидинильную (например, пиримидин-2-ильную) группу.

Примеры соединений изобретения включают:

- 2,6-Диметокси-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2,6-Диметокси-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 5-Метил-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- N*-[(1*S*,2*S*)-2-{(5-Этилпиримидин-2-ил)амино}циклопентил]-5-метил-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;
- N*-[(1*S*,2*S*)-2-{(5-Хлорпиридин-2-ил)амино}циклопентил]-5-метил-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;
- 5-Метил-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 5-Метил-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- N*-[(1*S*,2*S*)-2-{(5-Хлорпиридин-2-ил)амино}циклопентил]-5-метил-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;
- 5-Фтор-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(1*H*-Пиразол-1-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(Пиримидин-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 5-Фтор-2-(пиримидин-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;
- 2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]окси}циклопентил]бензамид;
- 2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклопентил]бензамид;
- 2,6-Диметокси-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклопентил]бензамид;
- 2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)-*N*-(2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}циклопентил)бензамид;

2-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-(2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}циклопентил)бензамид;

5-Метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}циклопентил)бензамид;

2,6-Диметокси-N-[(1S, 2S)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

3-Бром-N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

2-Этокси-5-метил- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

3-Этокси-6-метил- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1Н-Пиразол-1-ил)- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2-Фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2,6-Дифтор- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2,6-Диметокси- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)-N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

5-Фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2-Метокси-5-метил- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2-(Пиримидин-2-ил)-N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

5-Фтор-2-(пиримидин-2-ил)- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

5-Фтор-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)- N-[(1S, 2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

- 5-Метил-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 3-(1Н-Пиразол-1-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;
- 2-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 2-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)-5-(трифторметил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 2-Фтор-6-(1Н-пиразол-1-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 5-Фтор-2-(1Н-пиразол-1-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 5-Метил-2-(1Н-пиразол-1-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 2-Бром-6-метокси-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 2-Метокси-6-(1Н-пиразол-1-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 3-(Пиперидин-1-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;
- 5-Хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 3-Фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)-5-(трифторметил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 5-Хлор-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 2,3-Дифтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 5-Циклопропил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;
- 3-(Трифторметокси)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

5-Хлор-2-(1H-пиразол-1-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

3-Этоксид-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]пиридин-2- карбоксамид;

3,5-Дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

2-(Трифторметил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

3-Циклопропил- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

3,6-Дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

2-(Дифторметил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

2-Циклопропил-6-фтор- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

5-Метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]амино} циклопентил]бензамид;

*N*-Циклобутил-2,6-диметокси- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

2-Хлор- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

2-Хлор- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

2-Фтор-6-метокси- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

2,6-Дифтор- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{Метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

5-Фтор- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

2-Фтор-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино} циклопентил]-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид;

5-Фтор-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*R*,2*R*)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

5-Фтор- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-2-карбоксамид;

3-Этоксид-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

2-Хлор-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-6-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

2,6-Дифтор- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

3-Циклопропил- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид;

5-Хлор-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-(2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-(2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-(2-Метил-2-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

5-Хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

3-Фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

3,5-Дифтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

3-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

3-(1Н-Пиразол-1-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид;

2-Фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида;

*N*-(2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}-2-метилциклопентил)-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Циклопропил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-(Пропан-2-ил)-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3- триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-[(5-Циклопропилпиразин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[5-(Пропан-2-ил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-[(5-Этилпиразин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)- *N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

5-Хлор-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)- *N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-[(5-Бромпиридин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-[(5-Бром-3-метоксипиридин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

2-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)- *N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-2-{[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-(4,4-Дифтор-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-(4,4-Дифтор-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-(4,4-Дифтор-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2*H*-1,2,3- триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-4,4-Дифтор-2-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(*1S*,2*S*)-4,4-Дифтор-2-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

2-(5-Этоксипиримидин-2-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

2-Фтор-6-метокси- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид;

5-Фтор-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамид;

2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)- *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Циклопропил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Циклопропил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

*N*-(2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}-2-метилциклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид;

*N*-(2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-(2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил)-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-(2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил)-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-(2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил]амино}-4,4-дифторциклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензамид;

*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;

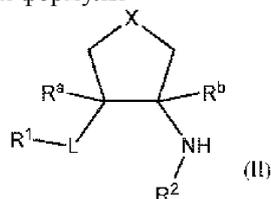
2-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид;

их энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли любого из упомянутых выше.

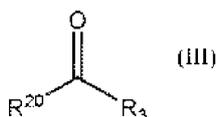
Следует отметить, что каждое из химических соединений, перечисленных выше, представляет собой конкретный и независимый аспект изобретения.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, который включает:

(i) приведение в контакт соединения формулы



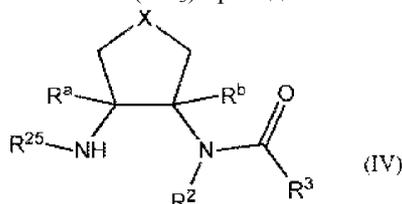
в которой L, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено в формуле (I), с соединением формулы



в которой R<sup>20</sup> представляет собой атом галогена (например, атом хлора) или гидроксильную группу и R<sup>3</sup> является таким, как определено в формуле (I),

или его солью (например, гидрохлоридная соль); или

(ii) когда L представляет собой NH или N(CH<sub>3</sub>) приведение в контакт соединения формулы



в которой R<sup>25</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу;

X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как определено в формуле (I),

с соединением формулы



в которой LG<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу (например, атом галогена) и R<sup>1</sup> является таким, как определено в формуле (I);

и необязательно дальнейшее проведение одной или более следующих стадий:

превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);

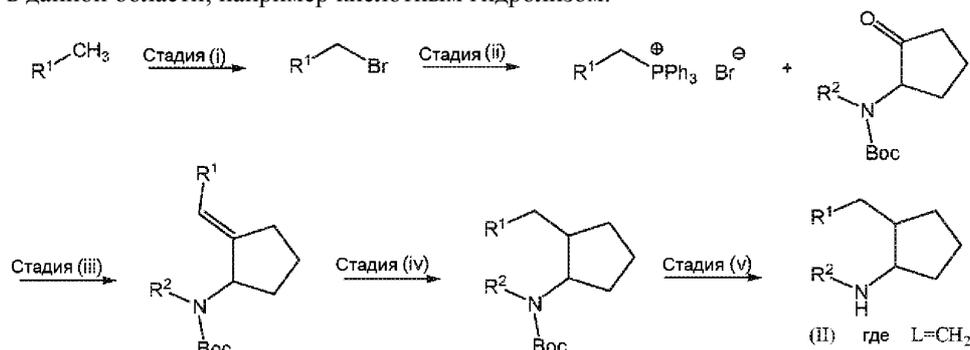
удаление любых защитных групп;

образование фармацевтически приемлемой соли.

Способ (I) может быть легко осуществлен путем объединения амина формулы (II) с хлорангидридом кислоты формулы (III) в присутствии основания, такого как триэтиламин или DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), в растворителе, таком как дихлорметан. В качестве альтернативы реакцию можно проводить из амина формулы (II) и карбоновой кислоты формулы (III) с использованием любого из известных конденсирующих реагентов, таких как EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид) и HOAt (7-аза-1-гидроксибензотриазол) или HATU (1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксидгексафторфосфат), с основанием, таким как DIPEA. Другой способ заключается в активировании карбоновой кислоты до соответствующего хлорида кислоты *in situ*, например, оксалилхлоридом в присутствии каталитического количества ДМФ.

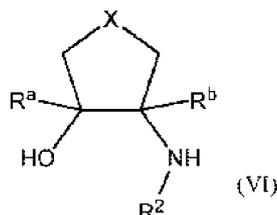
Способ (II) может быть легко осуществлен путем смешивания соединения формулы (IV) с соединением формулы (V) в растворителе, таком как ДМСО, ацетонитрил или толуол, и необязательно в присутствии основания, такого как DIPEA, и обычного нагревания или с использованием микроволнового излучения.

Соединения формулы (II), в которых L представляет собой  $\text{CH}_2$ , X представляет собой  $\text{CH}_2$  и  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$ , каждый, представляют собой водород, могут быть получены согласно схеме, показанной ниже. Гетероциклическое бромметиленое соединение может быть коммерчески доступным или может быть получено путем бромирования соответствующего гетероциклического метильного соединения с использованием, например, N-бромсукцинимид и бензоилпероксида в четыреххлористом углероде при повышенной температуре. Реакция гетероциклического бромметилевого соединения с трифенилфосфином в толуоле при повышенной температуре будет приводить к соответствующему бромиду фосфония, который при обработке основанием, таким как n-бутиллития в присутствии Boc-защищенного циклического кетона, будет обеспечивать получение соответствующего алкена. Алкен может быть восстановлен путем гидрогенизации с использованием газообразного водорода в присутствии катализатора, такого как палладий на угле. И, наконец, защитную Boc-группу можно удалить с помощью способов, известных специалистам в данной области, например кислотным гидролизом.



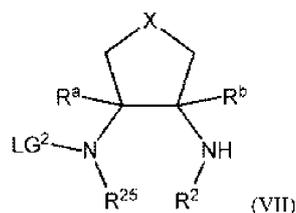
Boc = трет-бутилоксикарбонил.

Соединения формулы (II), в которых L представляет собой атом кислорода, могут быть получены реакцией соединения формулы



в которой X,  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  и  $\text{R}^2$  является такими, как определено в формуле (II), с соединением формулы (V), как определено выше, в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

Соединения формулы (II), в которой L представляет собой NH или  $\text{N}(\text{CH}_3)$ , можно получить реакцией соединения формулы



в которой LG представляет собой защитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонильная груп-

па, и X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>25</sup> являются такими, как определено в формуле (IV) выше, с соединением формулы (V), как определено выше.

Соединения формулы (IV) можно получить реакцией соединения формулы (VII) с соединением формулы (III) с последующим удалением защитной группы, LG<sup>2</sup>, путем обработки кислотой, используя, например, кислоту, такую как хлористоводородная кислота.

Соединения формул (III), (V), (VI) и (VII) являются или коммерчески доступными, хорошо известны в литературе, или могут быть получены с использованием известных методик.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в способах настоящего изобретения некоторые функциональные группы, такие как фенольная, гидроксильная или аминогруппы, в реагентах возможно должны быть защищены с помощью защитных групп. Таким образом, получение соединений формулы (I) может включать на соответствующих стадиях введение и/или удаление одной или более защитных групп.

Защита и удаление защитных групп с функциональных групп описывается в "Protective Groups in Organic Chemistry", издано J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) и "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е изд., T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Соединения формулы (I) могут быть превращены в их фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно кислотно-аддитивную соли, такую как формиатная, гемиформиатная, гидрохлоридная, гидробромидная, бензолсульфонатная (безилатная), сахаринатная (например, моносахаринатная), трифторацетатная, сульфатная, нитратная, фосфатная, ацетатная, фумаратная, малеатная, тартратная, лактатная, цитратная, пируватная, сукцинатная, валератная, пропаноатная, бутаноатная, малонатная, оксалатная, 1-гидрокси-2-нафтоатная (ксинафоатная), метансульфонатная или п-толуолсульфонатная соль.

В одном из аспектов изобретения соединения формулы (I) могут нести одну или более радиоактивных меток. Такие радиоактивные метки могут быть введены с использованием реагентов, содержащих радиоактивную метку в синтезе соединений формулы (I), или могут быть введены путем конденсации соединения формулы (I) с хелатирующим фрагментом, способным связываться с радиоактивным атомом металла. Такие версии соединений с радиоактивными метками могут быть использованы, например, в исследованиях диагностических изображений.

Если не указано иное, атом, указанный в настоящем документе, также может быть изотопом упомянутого атома.

Например, термин "водород" охватывает <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H и <sup>3</sup>H. Аналогичным образом под атомами углерода следует понимать также <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C, под атомами азота следует понимать также <sup>14</sup>N и <sup>15</sup>N, и под атомами кислорода следует понимать также <sup>16</sup>O, <sup>17</sup>O и <sup>18</sup>O.

В еще одном аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I) могут быть помечены изотопами. Как используется в настоящем описании, "мечеными изотопами" соединением является соединение, в котором присутствие конкретного атома в определенном атомном положении внутри молекулы повышается выше уровня, который имеет место в природе.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть в форме гидратов или сольватов, которые являются аспектом настоящего изобретения. Такие сольваты могут быть образованы с обычными органическими растворителями, в том числе, но не ограничиваясь только ими, спиртовые растворители, например метанол, этанол или изопропанол.

Когда соединения формулы (I) могут существовать в стереоизомерных формах, будет понятно, что данное изобретение охватывает применение всех геометрических и оптических изомеров (в том числе атропоизомеров) соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Использование таутомеров и их смесей также формирует один из аспектов настоящего изобретения. Энантиомерно чистые формы являются особенно желательными.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть аморфными или находиться в полиморфной форме или смеси любого из них, каждая из которых образует один из аспектов настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обладают активностью в качестве фармацевтических средств, в частности в качестве антагонистов рецепторов орексина, и могут быть использованы при лечении шизофрении и другие психотических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); слабоумия и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, острого стрессового расстройства, социально тревожного расстройства, фобии, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихлорфилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройства настроения (например, депрессивных расстройств, основных депрессивных расстройств, биполярных расстройств, включая биполярное I и II, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от психоактивных веществ (например, кокаин, опиаты, марихуана или отпускаемые по рецепту лекарства вызывающие зависимость), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игорного расстройства; расстройств питания (например, переедания, булимии, анорексии или ожирения); нарушений сна (например, расстройства сна с быстрым движением глаз); расстройства, как правило, впервые диагностированного в младенчестве, детстве или подростковом возрасте (например, дефицит внимания,

расстройств аутистического спектра, синдром Ретта, синдром ломкой X хромосомы, синдром Аспергера и разрушительных расстройств поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, невропатической боли, включая боль вызванную химиотерапией или мигрени) и нейродегенеративных расстройств (например, болезнь Паркинсона или Альцгеймера).

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для применения в терапии, в частности, для лечения состояний, развитие которых или симптомы связаны с активностью рецептора орексина.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для приготовления лекарственного средства для лечения состояний, развитие или симптомы которых связаны с активностью рецептора орексина.

В контексте настоящего описания термин "терапия" также включает "профилактику", если нет конкретных указаний об обратном. Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует истолковывать соответствующим образом.

Профилактика, как ожидается, в частности, относится к лечению лиц, пострадавших от предыдущего эпизода или иным образом считающихся имеющими повышенный риск, расстройства или состояния под вопросом. Лица с риском развития конкретного заболевания или состояния, как правило, включают тех, которые имеют семейную историю заболевания или состояния, или тех, которые были идентифицированы с помощью генетического тестирования или скрининга как, в частности, восприимчивые к развитию расстройства или состояния, или тех, которые находятся в продромальной фазе расстройства.

В частности, соединения настоящего изобретения (включая их фармацевтически приемлемые соли) могут быть использованы при лечении позитивных симптомов шизофрении, шизофреноформного расстройства или шизоаффективного расстройства (например, голоса или галлюцинации), когнитивных расстройств (таких как слабоумие и нарушения обучения), тревожных расстройств (например, посттравматического стрессового расстройства или панического расстройства) или наркомании.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в способе лечения по меньшей мере одного симптома или состояния, связанного с шизофренией, и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); слабоумия и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, острого стрессового расстройства, социально тревожного расстройства, фобии, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройства настроения (например, депрессивных расстройств, основных депрессивных расстройств, биполярных расстройств, включая биполярное I и II, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от психоактивных веществ (например, кокаин, опиаты, марихуана или отпускаемые по рецепту лекарства вызывающие зависимость), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игорного расстройства; расстройств питания (например, переедания, булимии, анорексии или ожирения); нарушений сна (например, расстройства сна с быстрым движением глаз); расстройства, как правило, впервые диагностированного в младенчестве, детстве или подростковом возрасте (например, дефицит внимания, расстройств аутистического спектра, синдром Ретта, синдром ломкой X хромосомы, синдром Аспергера и разрушительных расстройств поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, невропатической боли, включая боль вызванную химиотерапией или мигрени) и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера), который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше.

Такие симптомы и состояния включают, но не ограничиваются ими, беспокойство, возбуждение, враждебность, панику, расстройство питания, аффективный симптом, симптом настроения, негативный и позитивный психотический симптом, обычно связанный с психозом и нейродегенеративным расстройством.

Для упомянутого выше терапевтического применения вводимая доза будет, конечно, варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, требуемого лечения и указанного расстройства. Например, суточная доза соединения настоящего изобретения, при вдыхании, может находиться в диапазоне от 0,05 до 100 мкг/кг. В качестве альтернативы, если соединение вводят перорально, то суточная доза соединения настоящего изобретения может находиться в диапазоне от 0,01 мкг/кг до 100 мг/кг.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы сами по себе, но обычно их будут вводить в форме фармацевтической композиции, в которой соединение/соль формулы (I) (активный ингредиент) находится в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено здесь выше, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Способ получения фармацевтической композиции настоящего изобретения включает смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Обычные методики отбора и получения подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Фармацевтически приемлемыми адьювантами, разбавителями или носителями, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях настоящего изобретения, являются те, которые традиционно используются в области фармацевтических композиций, и включают, но не ограничиваются ими, сахара, сахарные спирты, крахмалы, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицерин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть введены перорально, парентерально, путем ингаляции, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Пероральное введение является предпочтительным. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые адьюванты, разбавители или носители. Термин "парентерально", используемый в настоящем документе, включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, в поврежденное место и внутрочерепную инъекцию или инфузию.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, например в виде стерильной водной или масляной суспензии. Суспензия может быть получена в соответствии с методами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъецируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых разбавителей и растворителей, которые могут быть использованы, следует упомянуть маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью может быть использовано любое нелетучее масло в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее производные глицеридов являются полезными при получении инъецируемых препаратов, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать спирт разбавитель с длинной цепью или диспергатор.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, порошки, гранулы и водные суспензии и растворы. Эти лекарственные формы получают в соответствии с методиками, хорошо известными в данной области фармацевтических композиций. В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно используют, включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы пригодные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии вводят перорально, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующим и суспендирующим агентами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или вкусовые добавки, и/или красители.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения также можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Эти композиции могут быть получены путем смешивания активного ингредиента с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активного ингредиента.

Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в данной области фармацевтических композиций, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солубилизирующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

В зависимости от способа введения, фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 80 мас.%, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 мас.% и еще более предпочтительно от 0,10 до 50 мас.% активного ингредиента, все проценты по массе в расчете на общую композицию.

Соединения настоящего изобретения (т.е. соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли) можно также вводить в комбинации с другими соединениями, используемыми для лечения указанных выше состояний.

Таким образом, соединение настоящего изобретения или фармацевтическая композиция или рецептура, содержащая соединение настоящего изобретения, вводят с другим терапевтическим агентом или агентами для лечения одного или более ранее указанных состояний. Такие терапевтические агенты могут быть выбраны из следующих:

(i) антидепрессанты, такие как, например, амитриптилин, амоксапин, бупропион, циталопрам, климипрамин, дезипрамин, доксефин, дулоксетин, элзасонан, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, гепирон, имипрамин, ипсапирон, мапротилин, нортриптилин, нефазодон, пароксетин, фенелзин, протриптилин, ребоксетин, робаызотан, сертралин, сибутрамин, тианептин, тионизоксетин, транилципромаин, тразодон, тримипрамин, венлафаксин, вортиоксетин и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(ii) антипсихотики, в том числе, например, амисульприд, арипипразол, азенапин, бензисоксидил, бифепрунокс, брекспипразол, карбамазепин, карипразин, клозапин, хлорпромазин, дебенапин, дивалпрокс, дулоксетин, эсопиклон, галоперидол, илоперидон, ламотриджин, локсапин, лурасидон, мезоридазин, оланзапин, палиперидон, перлапин, перфеназин, фенотиазин, фенилбутилпиперидин, пимозид, прохлорперазин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, сульпирид, супроклон, суриклон, тиоридазин, трифтороперазин, триметозин, вальпроат, вальпроевая кислота, зопиклон, зотепин, зикронапин, зипразидон и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(iii) анксиолитики, в том числе, например, алнеспиرون, азапироны, бензодиазепины, барбитураты и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы). Примеры анксиолитиков включают адиназолам, алпразолам, балезепам, бентазепам, бромазепам, бротизолам, буспирон, клоназепам, клоразепат, хлордiazепоксид, ципразепам, diaзепам, димедрол, эстазолам, фенобам, флунизразепам, флуразепам, фосазепам, лоразепам, лорметазепам, мепробамат, мидазолам, нитразепам, оксазепамом, празепам, квазепам, реклазепам, траказолат, треппам, темазепам, триазолам, улдазепам и золазепам; и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(iv) антиконвульсанты, в том числе, например, карбамазепин, вальпроат, ламотриджин, леветирacetам и габапентин и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(v) для лечения Альцгеймера, в том числе, например, донепезил, галантамин, мемантин, ривастигмин, такрин и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(vi) для лечения Паркинсона, в том числе, например, L-допа, ропинирол, прамипексол, ингибиторы моноаминоксидазы типа B (MAO-B), такие как депренил, селегилин и разагилин, ингибиторы катехол-О-метил-трансферазы (КОМТ), такие как энтакапон или толкапон, ингибиторы аденозин А-2, ингибиторы обратного захвата дофамина, антагонисты NMD А, агонисты никотина и агонисты дофамина и ингибиторы нейрональной оксидазотасинтазы и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(vii) для лечения мигрени, в том числе, например, алмотриптан, амантадин, ботулинический токсин А, бромокриптин, буталбитал, каберголин, дихлоралфеназон, дигидроэрготамин, элетриптан, фроватриптан, лизурид, наратриптан, перголид, прамипексол, ризатриптан, ропинирол, суматриптан, топирамат, золмитриптан и зомитриптан и их эквиваленты и их фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(viii) для лечения инсульта, в том числе, например, абциксимаб, активаз, цитиколин, десметеплаз и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(ix) для лечения недержания мочи в том числе, например, дарафенацин, дулоксетин, фалвоксат, мирабегрон, оксibuтинин, пропиверин, робалзотан, солифенацин и толтеродин и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(x) для лечения невропатической боли, в том числе, например, капсаицин, габапентин, лидодерм и прегабалин и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(xi) для лечения ноцицептивной боли, такие как, например, целекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, диклофенак, локсопрофен, напроксен и парацетамол и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(xii) для лечения бессонницы, в том числе, например, аллобарбитал, алонимид, амобарбитал, бензоктамид, бутабарбитал, капурин, хлораль, клоперидон, клоретат, декскламо, етхлорвинол, эсопиклон, етомидат, глутетимид, галазепам, гидроксизин, лоредиплон, меклоквиалон, мелатонин, мефобарбитал, метаквалон, мидафлур, нисобамат, пентобарбитал, фенобарбитал, пропофол, ралметеон, ролетамид, суворексант, триклофос, секобарбитал, залеплон и золпидем, зопиклон и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(xiii) нормотимики, в том числе, например, карбамазепин, дивальпроат, габапентин, ламотригин, литий, оланзапин, кветиапин, валпроат, вальпроевая кислота и верапамил и их эквиваленты и фармацевтически активный изомер(ы) и/или метаболит(ы);

(xiv) 5HT<sub>1B</sub> лиганды, такие как, например, соединения, описанные в WO 99/05134 и WO 02/08212;

(xv) агонисты mGluR<sub>2</sub>;

(xvi) агонисты никотинового альфа 7 рецептора, такие как, например, соединения, описанные в WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616 и WO 2004/019947;

(xvii) ингибиторы рецептора хемокина CCR<sub>1</sub>;

(xviii) агонисты дельта опиоидного рецептора, такие как, например, соединения, описанные в WO 97/23466 и WO 02/094794.

Такие комбинированные продукты используют соединения данного изобретения в интервале доз, описанном в настоящем документе, и другой фармацевтически активный агент в пределах утвержденных диапазонов доз и/или дозы, такой как описано в ссылке публикации.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в комбинации (например, для лечения шизофрении, нарушений познавательной способности или боли) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, и одного или более агентов, выбранных из карбамазепина, оланзапина, кветиапина, верапамила, ламотриджина, окскарбазепина, рисперидона, арипипразола, зипразидона и лития.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в фармацевтическом продукте, включающем в комбинации препарат первого активного ингредиента, который представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, и препарат второго активного ингредиента, которым является карбамазепин, оланзапин, кветиапин, верапамил, ламотриджин, окскарбазепин, рисперидон, арипипразол, зипразидон или литий, для одновременного, последовательного или раздельного применения в терапии.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в наборе, содержащем препарат первого активного ингредиента, который представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, и препарат второго активного ингредиента, которым является карбамазепин, оланзапин, кветиапин, верапамил, ламотриджин, окскарбазепин, рисперидон, арипипразол, зипразидон или литий, и инструкцию для одновременного, последовательного или раздельного введения препаратов пациенту, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение теперь будет дополнительно раскрыто со ссылкой на следующие иллюстративные примеры.

Способы, используемые для синтеза соединений настоящего изобретения, проиллюстрированы с помощью общих схем ниже и препаративных примеров, которые приведены далее. Исходные материалы и реагенты, используемые при получении этих соединений, доступны от коммерческих поставщиков. Эти общие схемы лишь иллюстрируют способы, с помощью которых соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы, и различные модификации этих схем могут быть сделаны и будут предложены специалистам в данной области техники со ссылкой на это раскрытие.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) снимали при 400 МГц; химические сдвиги ( $\delta$ ) представлены в миллионных долях. Спектры снимали с использованием прибора Bruker Avance 400, оснащенного 5 мм BBFO зондом или DUL зондом. Прибором управления было программное обеспечение Bruker TopSpin 2,1, если не указано иное.

Чистоту оценивали при помощи ВЭЖХ с УФ (фотодиодная матрица) обнаружения в широком диапазоне длин волн, как правило, 220-450 нм, с использованием системы Wathers Acquity UPLC, оборудованной ACQUITY UPLC BEH или HSS C<sub>18</sub> колонками (2,1×50 мм), работающей при 50 или 60°C. Подвижные фазы, как правило, состоят из ацетонитрила или метанола, смешанного с водой, содержащей или 0,05% муравьиной кислоты, или 0,025% аммиака.

Масс-спектры регистрировали с помощью одного квадрупольного масс-спектрометра Wathers SQD, используя ионизацию при атмосферном давлении, если не указано иное.

Соединения очищали с использованием хроматографии с нормальной фазой на двуокиси кремния или оксиде алюминия или с помощью хроматографических методов с обращенной фазой, используя Biotage или ISOLUTE KPNH картридж, картридж SCX и SCX-2 твердофазные картриджи экстракции.

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили с использованием системы Agilent Technologies 1100 Series или системы самоочистки Wathers, как правило, используя колонки Wathers 19×100 мм или 19×250 мм C<sub>18</sub>, такие как XBridge или SunFire 5 мкм материалы при 20 мл/мин. Подвижные фазы, как правило, состоят из смеси ацетонитрила или метанола, смешанного с водой, содержащей или 0,1% муравьиной кислоты, или 0,1% аммиака, если не указано иное.

В последующем описании "комнатная температура" обозначает температуру в диапазоне от 20 до 25°C.

Сокращения, используемые в конкретных примерах, имеют следующие значения:

Aza-HOBt (HOAt) = 7-аза-1-гидроксибензотриазол;

BINAP = 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил;

Woc = трет-бутилоксикарбонил;

ДХМ = дихлорметан;

DIAD = диизопропилазодикарбоксилат;

DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин;

ДМФ = N,N-диметилформамид;

ДМСО = диметилсульфоксид;

EDC = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;

HATU = 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиния 3-оксидгексафтор-фосфат;

IPA = пропан-2-ол;

LiHMDS = бис-(триметилсилил)амин лития;

MTBE = 2-метокси-2-метилпропан;

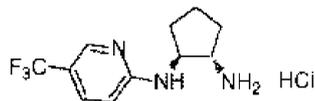
NMP = N-метил-2-пирролидон;

TBTU = O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат;

TOTU = [бис-(диметиламино)метиле][(Z)-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилен)амино]оксония тетрафторборат.

### 1. Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1. (1S,2S)-1-N-[5-(Трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид

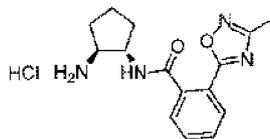


В сосуд для микроволновки загружали трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамат (CAS номер 586961-34-4; 1,0 г, 4,99 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин (CAS номер 52334-81-3; 0,997 г, 5,49 ммоль), DIPEA (2,62 мл, 14,98 ммоль) и ДМСО (16,6 мл). Реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового излучения при 140°C на протяжении 2 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением кремового твердого вещества, к которому затем добавляли метанол (10 мл) и HCl в 1,4-диоксане (4 М, 6,24 мл, 24,97 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,56-1,83 (м, 4H), 2,02-2,22 (м, 2H), 3,25-3,35 (м, 1H), 4,06-4,18 (м, 1H), 6,68-6,72 (м, 1H), 7,65-7,82 (м, 2H), 8,18 (уш с, 2H), 8,37 (уш с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 246.

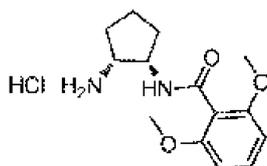
Промежуточное соединение 2. N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида гидрохлорид



Смесь 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойной кислоты (CAS номер 475105-77-2; 0,84 г, 4,12 ммоль), трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 0,75 г, 3,74 ммоль), HATU (2,14 г, 5,62 ммоль) и триэтиламина (1,57 мл, 11,23 ммоль) перемешивали в сухом ДМФ (12,5 мл) при комнатной температуре на протяжении 17 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин). Полученное кремовое твердое вещество перекристаллизовали из этилацетата, к которому затем добавляли метанол (10 мл) и HCl в 1,4-диоксане (4 М, 4,68 мл, 18,72 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч. Реакцию концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,56-1,82 (м, 4H), 1,94-2,04 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 3,35-3,43 (м, 1H), 4,10-4,26 (м, 1H), 7,12-7,28 (м, 1H), 7,63-7,80 (м, 2H), 7,94-8,00 (м, 1H), 8,08-8,25 (уш с, 2H) и 8,75-8,80 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 287.

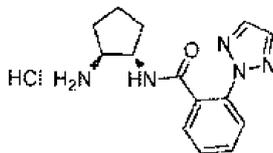


Промежуточное соединение 3. N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-2,6-диметоксибензамида гидрохлорид.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 721395-15-9; 0,50 г, 2,50 ммоль) в сухом ДХМ (8,3 мл) добавляли DIPEA (1,3 мл, 7,49 ммоль) и 2,6-диметоксибензоилхлорид (CAS номер 1989-53-3; 0,75 г, 3,74 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота на протяжении 17 ч и затем разделяли между ДХМ и водой, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50-100% этилацетат/керосин). К полученному твердому веществу затем добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и HCl в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч и затем концентрировали в вакууме, и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 265.

Промежуточное соединение 4. N-(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид

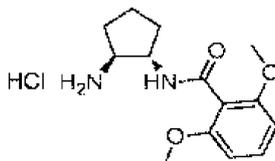


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида гидрохлорид (Промежуточное соединение 2) из трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 1,58 г, 7,94 ммоль) и 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 1,64 г, 8,68 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,48-1,79 (м, 4H), 1,93-2,10 (м, 2H), 3,36-3,42 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 1H), 7,49-7,61 (м, 1H), 7,62-7,69 (м, 2H), 7,81-7,86 (м, 1H), 8,08 (уш с, 2H), 8,18 (уш с, 2H) и 8,62-8,68 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 272.

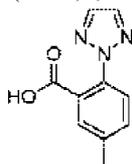
Промежуточное соединение 5. N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-2,6-диметоксибензамида гидрохлорид



Получали согласно методике для N-[(1S,2R)-2-аминоциклопентил]-2,6-диметоксибензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 3) из трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 1,0 г, 4,99 ммоль) и 2,6-диметоксибензоилхлорида (CAS номер 1989-53-3; 1,50 г, 7,99 ммоль), за исключением того, что после завершения реакции ее разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Вос-защищенное промежуточное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением белого твердого вещества. После снятия защиты с помощью HCl в 1,4-диоксане, азеотропная перегонка с толуолом обеспечила получение указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 265.

Промежуточное соединение 6. 5-Метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота

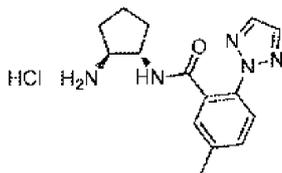


К раствору 2Н-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 1,99 г, 28,93 ммоль) в ДМФ (7,0 мл) при 0-10°C добавляли карбонат цезия (4,7 г, 14,45 ммоль), транс-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,127 г, 1,45 ммоль), йодид меди(I) (0,068 г, 0,36 ммоль) и 2-йод-5-метилбензойную кислоту (CAS номер 52548-14-8; 3,79 г, 14,46 ммоль). Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 125°C

на протяжении 15 мин и затем выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-3% метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 2,42 (с, 3H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 8,05 (с, 2H), 13,01 (с, 1H).  
МС ЭС $^+$ : 204.

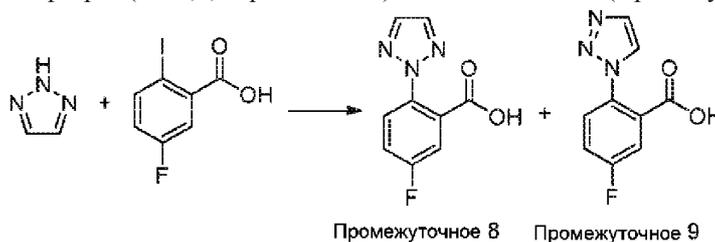
Промежуточное соединение 7. N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид



К раствору 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 6; 254 мг, 1,25 ммоль) в сухом ДХМ (4,16 мл) добавляли EDC (359 мг, 1,87 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (255 мг, 1,87 ммоль), триэтиламин (6,9 мл, 4,99 ммоль) и трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамат (CAS номер 586961-34-4; 250 мг, 1,25 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота на протяжении 72 ч и затем разделяли между ДХМ и водой, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением бледно-белого твердого вещества. Это Вос-защищенное промежуточное соединение растворяли в HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч. Реакцию концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС $^+$ : 285.

Промежуточные соединения 8 и 9. 5-Фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 8) и 5-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 9):



Промежуточное 8      Промежуточное 9

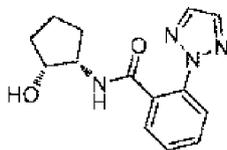
К раствору 2H-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 4,0 г, 57,97 ммоль) в ДМФ (14,0 мл) добавляли карбонат цезия (18,84 г, 57,97 ммоль), транс-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,510 г, 5,797 ммоль), йодид меди(I) (0,276 г, 1,449 ммоль) и 5-фтор-2-йодбензойную кислоту (CAS номер 52548-63-7; 7,71 г, 28,98 ммоль) при 0-10°C. Полученную реакционную смесь затем нагревали с помощью микроволнового излучения при 125°C на протяжении 15 ч при перемешивании. Реакционную массу выливали в воду и продукт экстрагировали в этилацетат. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ) с получением 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 8) (также коммерчески доступно CAS номер 1186050-64-5) и неочищенной 5-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 9). Полученное неочищенное соединение (Промежуточное соединение 9) дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ) и затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода с 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 9:

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 7,41-7,45 (м, 1H), 7,50-7,52 (м, 1H), 7,57-7,60 (м, 1H), 7,83-7,84 (м, 1H), 8,42 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 208.

Промежуточные соединения 10. N-[(1S,2R)-2-Гидроксициклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

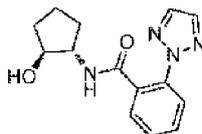


Триэтиламин (1,52 мл, 10,90 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-в]пиридин-3-ол (0,59 г, 4,36 ммоль) и EDC (0,84 г, 4,36 ммоль) добавляли к раствору (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола гидрохлорида (CAS номер 137254-03-6; 0,50 г, 3,63 ммоль) и 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 0,76 г, 4,00 ммоль) в ДХМ (10 мл), реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч и затем разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,36-1,59 (м, 3Н), 1,62-1,88 (м, 3Н), 3,79-3,93 (м, 1Н), 3,94-4,10 (м, 1Н), 4,29-4,39 (м, 1Н), 7,49-7,58 (м, 1Н), 7,58-7,67 (м, 2Н), 7,71-7,82 (м, 2Н), 8,05 (с, 2Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 273.

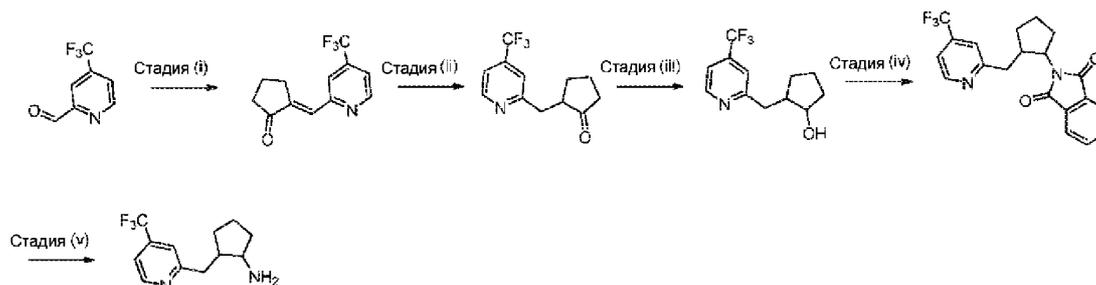
Промежуточные соединения 11. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



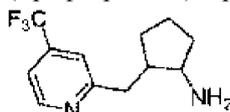
Получали согласно методике для N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензида (Промежуточное соединение 10) из 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 531 мг, 2,81 ммоль), (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола гидрохлорида (CAS номер 68327-04-8; 368 мг, 2,67 ммоль) и DIPEA (1401 мкл, 8,02 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1-33-1,48 (м, 2Н), 1,49-1,79 (м, 3Н), 1,83-1,97 (м, 1Н), 3,80-3,88 (м, 1Н), 3,89-3,98 (м, 1Н), 4,57-4,67 (м, 1Н), 7,43-7,55 (м, 2Н), 7,56-7,67 (м, 1Н), 7,73-7,83 (м, 1Н), 8,03 (с, 2Н), 8,09-8,23 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 273.



Промежуточное соединение 12. 2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-амин



Стадия (i). 2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метилен}циклопентан-1-он.

Раствор 4-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегида (CAS номер 132470-83-8; 1,00 г, 5,71 ммоль) и 4-(циклопент-1-ен-1-ил)морфолина (CAS номер 936-52-7; 0,90 мл, 5,60 ммоль) в толуоле (15 мл) нагревали при 90°C на протяжении 18 ч. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и по капле добавляли концентрированную HCl (2 мл) и воду (2 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 20 мин и затем нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем подщелачивали 2 М NaOH (вод). Органические части экстрагировали этилацетатом (2×40 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 2,01-2,10 (м, 2Н), 2,34-2,48 (м, 2Н), 3,13-3,26 (м, 2Н), 7,23-7,34 (м, 1Н), 7,41-7,50 (м, 1Н), 7,63-7,71 (м, 1Н), 8,83-8,94 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 242.

Стадия (ii). 2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-он.

К раствору 2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метилен}циклопентан-1-она (0,513 г, 2,13 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги, 0,226 г, 0,11 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,44-1,67 (м, 1H), 1,68-1,89 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 1H), 2,05-2,25 (м, 2H), 2,25-2,42 (м, 1H), 2,54-2,73 (м, 1H), 2,74-2,95 (м, 1H), 3,21-3,41 (м, 1H), 7,27-7,47 (м, 2H), 8,59-8,80 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 244.

Стадия (iii). 2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ол.

Боргидрид натрия (0,117 г, 3,08 ммоль) добавляли к раствору 2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-она (0,375 г, 1,54 ммоль) в этаноле (10 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 3 ч и затем гасили водой (5 мл) и 2 М HCl (вод., 5 мл). Органические части экстрагировали этилацетатом (2 $\times$ 30 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-35% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения как двух диастереомеров.

Диастереомер 1. 2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ол.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,70 (м, 3H), 1,72-1,94 (м, 3H), 1,97-2,13 (м, 1H), 2,87-3,00 (м, 1H), 3,02-3,17 (м, 1H), 3,82-4,00 (м, 1H), 7,30-7,49 (м, 2H), 8,59-8,77 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 246.

Диастереомер 2. 2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ол.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,27-1,43 (м, 1H), 1,51-1,80 (м, 3H), 1,83-2,07 (м, 2H), 2,09-2,25 (м, 1H), 2,94-3,06 (м, 2H), 3,84-3,98 (м, 1H), 7,31-7,47 (м, 2H), 8,63-8,73 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 246.

Стадия (iv). 2-(2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион.

DIAD (0,26 мл, 1,36 ммоль) добавляли к раствору трифенилфосфина (0,350 г, 1,34 ммоль), 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (CAS номер 136918-14-4; 0,197 г, 1,34 ммоль) и 2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ола (Диастереомер 2) (0,252 г, 1,03 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 24 ч и затем добавляли еще трифенилфосфин (0,175 г, 0,69 ммоль) и DIAD (0,130 мл, 0,69 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 72 ч при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,46-1,65 (м, 2H), 1,78-1,93 (м, 2H), 2,01-2,12 (м, 2H), 2,29-2,46 (м, 1H), 2,76-2,93 (м, 2H), 4,65-4,83 (м, 1H), 7,11-7,26 (м, 2H), 7,63-7,81 (м, 4H), 8,50-8,58 (м, 1H).

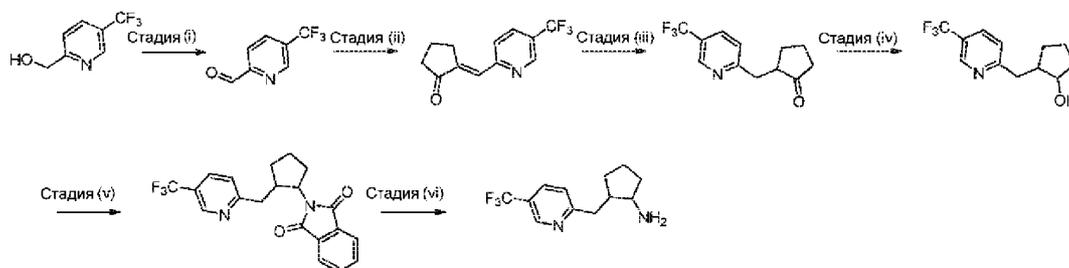
МС ЭС $^+$ : 375.

Стадия (v). 2-{{4-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-амин.

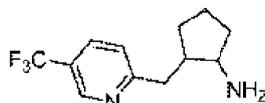
Метанамин (40% вод, 1 мл, 11,55 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (0,100 г, 0,27 ммоль) в этаноле (6 мл) в пробирке для микроволновки. Пробирку закрывали и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч и затем нагревали до 60 $^\circ\text{C}$  на протяжении 5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Ее затем очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиак в метаноле) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,50-1,79 (м, 4H), 1,79-2,02 (м, 2H), 2,18-2,35 (м, 1H), 2,86-3,02 (м, 1H), 3,05-3,21 (м, 1H), 3,26-3,38 (м, 1H), 7,33-7,48 (м, 2H), 8,62-8,74 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 245.



Промежуточное соединение 13. 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-амин



Стадия (i). 5-(Трифторметил)пиридин-2-карбальдегид.

Перйодинан Десса-Мартина (CAS номер 87413-09-0; 13,17 г, 31,10 ммоль) добавляли к раствору

[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанола (CAS номер 31181-84-7; 5,00 г, 28,2 ммоль) в ДХМ (60 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч и затем добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (вод, 100 мл). Реакцию перемешивали на протяжении 45 мин при комнатной температуре и затем фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали ДХМ (60 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (вод, 60 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 176.

Стадия (ii). 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метилен}циклопентан-1-он.

Раствор 5-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегида (3,32 г, 18,96 ммоль) и 4-(циклопент-1-ен-1-ил)морфолина (CAS номер 936-52-7; 2,97 мл, 18,58 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 90°C на протяжении 18 ч. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и по капле добавляли концентрированную HCl (2 мл) и воду (2 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 20 мин, затем нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем подщелачивали 2 М NaOH (вод). Органические части экстрагировали этилацетатом (2×40 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,94-2,13 (м, 2H), 2,31-2,51 (м, 2H), 3,11-3,36 (м, 2H), 7,22-7,43 (м, 1H), 7,51-7,72 (м, 1H), 7,87-8,09 (м, 1H), 8,95 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 242.

Стадия (iii). 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-он.

К раствору 2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метилен}циклопентан-1-она (0,513 г, 2,13 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги, 0,226 г, 0,11 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-40% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,50-1,67 (м, 1H), 1,71-1,88 (м, 1H), 1,92-2,05 (м, 1H), 2,07-2,24 (м, 2H), 2,26-2,41 (м, 1H), 2,62-2,79 (м, 1H), 2,82-3,02 (м, 1H), 3,16-3,41 (м, 1H), 7,18-7,50 (м, 1H), 7,80-8,00 (м, 1H), 8,80 (уш с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 244.

Стадия (iv). 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ол.

Боргидрид натрия (0,036 г, 0,954 ммоль) добавляли к раствору 2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-она (0,116 г, 0,48 ммоль) в этаноле (5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч и затем гасили водой (5 мл) и 2 М HCl (вод, 5 мл), подщелачивали 2 М NaOH (вод) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения как два диастереомера.

Диастереомер 1. 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ол.

<sup>1</sup>H ЯМР. (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0,79-0,96 (м, 1H), 1,22-1,40 (м, 1H), 1,44-1,59 (м, 2H), 1,60-1,71 (м, 1H), 1,73-1,91 (м, 2H), 1,98-2,13 (м, 1H), 2,89-3,02 (м, 1H), 3,03-3,14 (м, 1H), 3,84-3,98 (м, 1H), 7,26-7,41 (м, 1H), 7,85-7,98 (м, 1H), 8,77 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 246.

Диастереомер 2. 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0,80-0,95 (м, 1H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,51-1,78 (м, 3H), 1,84-2,05 (м, 2H), 2,09-2,21 (м, 1H), 2,92-3,11 (м, 2H), 3,84-3,98 (м, 1H), 7,29-7,45 (м, 1H), 7,79-7,94 (м, 1H), 8,78 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 246.

Стадия (v). 2-(2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион.

DIAD (0,348 мл, 1,791 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (CAS номер 136918-14-4; 0,263 г, 1,791 ммоль), трифенилфосфина (0,470 г, 1,791 ммоль) и 2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-ола (Диастереомер 2) (0,366 г, 1,492 ммоль) в ТГФ (2 мл) под азотом. Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 72 ч и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения,

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,48-1,66 (м, 1H), 1,74-1,92 (м, 2H), 2,01-2,15 (м, 2H), 2,32-2,53 (м, 1H), 2,68-2,95 (м, 3H), 4,76 (м, 1H), 7,06-7,19 (м, 1H), 7,64-7,81 (м, 5H), 8,59 (с, 1H).

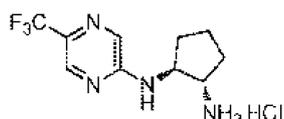
МС ЭС<sup>+</sup>: 375.

Стадия (vi). 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-амин.

Метанамин (40% вод, 3 мл, 34,7 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (0,316 г, 0,84 ммоль) в этаноле (5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 24 ч и затем добавляли еще метанамин (40% вод, 3 мл, 34,7 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 24 ч при комнатной температуре и затем ресуспендировали в этаноле (5 мл) и метанамина (40% вод, 3 мл, 34,7 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода с 0,1% аммиака) и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 50-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 245.

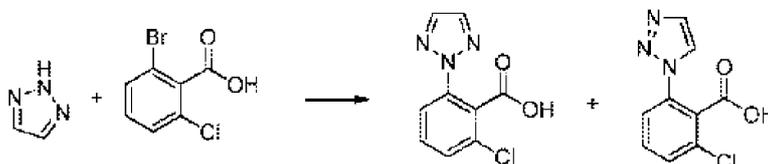
Промежуточное соединение 14. (1S,2S)-1-N-[5-(Трифторметил)пирозин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид



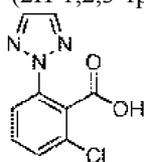
Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пирозина (CAS номер 799557-87-2; 5,01 г, 20 27,5 ммоль), трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 5 г, 24,97 ммоль) и DIPEA (13,08 мл, 74,9 ммоль) в ДМСО (50 мл) нагревали в закрытом сосуде при 120°C на протяжении 2 ч и затем при 140°C на протяжении 2 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (400 мл) и водой (200 мл). Органические части промывали водой (3×100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5-40% этилацетат/керосин). К полученному твердому веществу затем добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 30 мл, 120 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию концентрировали в вакууме, растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,49-1,88 (м, 4H), 2,02-2,22 (м, 2H), 3,24-3,47 (м, 1H), 4,12-4,28 (м, 1H), 7,99-8,14 (м, 1H), 8,18-8,48 (м, 5H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 247.



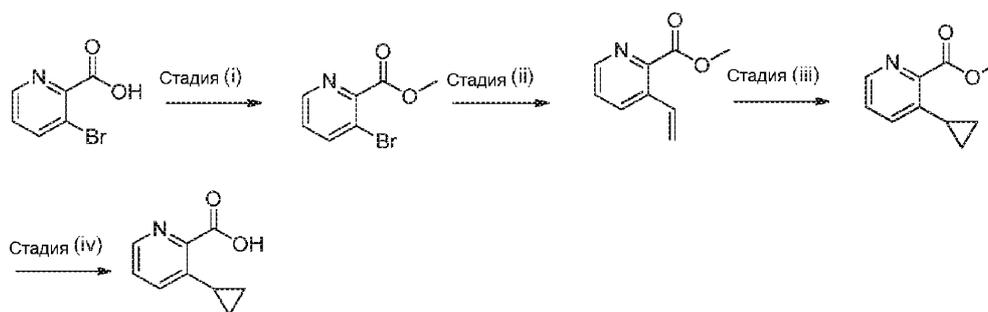
Промежуточное соединение 15. 2-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота



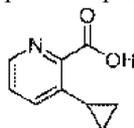
К раствору 2H-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 4,0 г, 57,97 ммоль) в DMT (14 мл) добавляли карбонат цезия (18,84 г, 57,97 ммоль), транс-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,510 г, 5,80 ммоль), йодид меди(I) (0,276 г, 1,45 ммоль) и 2-бром-6-хлорбензойную кислоту (CAS номер 93224-85-2; 6,78 г, 28,98 ммоль) при 0-10°C. Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 125°C на протяжении 15 мин и затем разделяли между этилацетатом (3×100 мл) и водой (100 мл). Водный слой подкисляли 2 М HCl (вод), доводя pH до 2 и затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (0-3% метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц ДМСО-d<sub>4</sub>) δ м.д. 7,62-7,67 (м, 2H), 7,92-7,94 (м, 1H), 8,17 (с, 2H), 13,73 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 224, 226.



Промежуточное соединение 16. 3-Циклопропилпиридин-2-карбоновая кислота



Стадия (i). Метил 3-бромпиридин-2-карбоксилат.

К раствору 3-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 30683-23-9; 2,0 г, 9,90 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли концентрированную  $H_2SO_4$  (3 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 2 ч. Реакцию разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Органические части промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d$ )  $\delta$  м.д. 3,91 (с, 3H), 7,53-7,56 (м, 1H), 8,25-8,28 (м, 1H) 8,62-8,64 (м, 1H).  
МС ЭС<sup>+</sup>: 218.

Стадия (ii). Метил 3-этилпиридин-2-карбоксилат.

Метил 3-бромпиридин-2-карбоксилат (1,0 г, 4,63 ммоль) и винилтрифторборат калия (CAS номер 13682-77-4; 0,744 г, 5,56 ммоль) растворяли в IPA (15 мл). К ней затем добавляли триэтиламин (0,467 г, 4,63 ммоль) и смесь дегазировали азотом на протяжении 15 мин. [1,1'-бис-(Дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,075 г, 0,092 ммоль) добавляли и реакцию перемешивали при 100°C на протяжении 4 ч. Реакцию разбавляли водой (75 мл) и фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite").

Органические части экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали водой (25 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-18% этилацетат/н-гексан с получением указанного в заголовке соединения).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d$ )  $\delta$  м.д. 3,88 (с, 3H), 5,49-5,52 (м, 1H), 5,93-5,98 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 8,19-8,21 (м, 1H), 8,54-8,56 (м, 1H).  
МС ЭС<sup>+</sup>: 164.

Стадия (iii). Метил 3-циклопропилпиридин-2-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору дийодметана (2,46 г, 9,20 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) при -10°C добавляли диэтилцинк в гексане (1 М, 9,2 мл, 9,20 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 30 мин под азотом. К ней затем добавляли метил 3-этилпиридин-2-карбоксилат (0,30 г, 1,84 ммоль) в форме раствора в ДХМ (5 мл) на протяжении 15 мин. Реакцию затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 15 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл) и органические части экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% этилацетат/н-гексан с получением указанного в заголовке соединения).

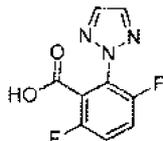
МС ЭС<sup>+</sup>: 178.

Стадия (iv). 3-Циклопропилпиридин-2-карбоновая кислота.

К раствору метил 3-циклопропилпиридин-2-карбоксилата (80 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (55 мг, 1,36 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 2 ч. Реакцию затем подкисляли до pH 2, используя 1 М HCl (вод), и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 164.

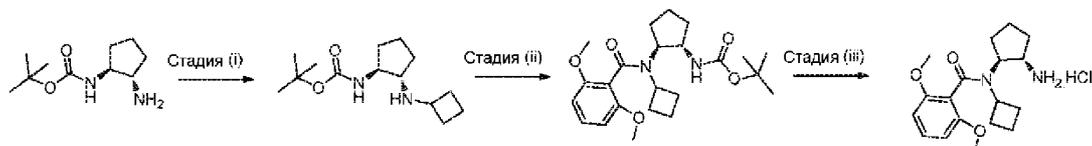
Промежуточное соединение 17. 3,6-Дифтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота



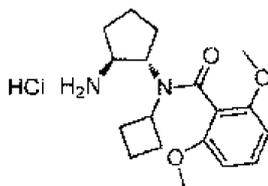
К раствору 2Н-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 0,23 г, 3,33 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) добавляли карбонат цезия (1,0 г, 3,33 ммоль), транс-1-*N*,2-*N*-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,047 г, 0,33 ммоль), йодид меди(I) (0,015 г, 0,08 ммоль) и 2-бром-3,6-дифторбензойную кислоту (CAS номер 124244-65-1; 0,40 г, 1,68 ммоль). Реакцию перемешивали при 120°C на протяжении 30 мин, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические части промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-5% метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) 7,63-7,69 (м, 1H), 7,73-7,79 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 13,87 (уш с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 225.



Промежуточное соединение 18. *N*-[(1*S*,2*S*)-2-Аминоциклопентил]-*N*-циклобутил-2,6-диметоксибензамида гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(циклобутиламино)циклопентил]карбамат.

К раствору трет-бутил *N*-[(1*S*,2*S*)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 600 мг, 3,00 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли циклобутанон (CAS номер 1191-95-3; 248 мкл, 3,30 ммоль), уксусную кислоту (257 мкл, 4,49 ммоль) и молекулярные сита. Реакцию затем перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч. К ней затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (952 мг, 4,49 ммоль) и реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре на протяжении 17 ч. Реакцию подщелачивали путем прибавления 2 М NaOH (вод) и органические части экстрагировали ДХМ, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме.

Стадия (ii). трет-Бутил *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(*N*-циклобутил-2,6-диметоксибензамидо)циклопентил]карбамат.

К раствору трет-бутил *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(циклобутиламино)циклопентил]карбамата (400 мг, 1,573 ммоль) в сухом ДХМ (5,3 мл) добавляли DIPEA (1,3 мл, 7,86 ммоль) и 2,6-диметоксибензоилхлорид (CAS номер 1989-53-3; 473 мг, 2,359 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч и затем разделяли между ДХМ и водой, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Ее затем очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

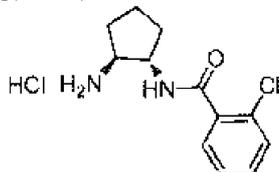
МС ЭС<sup>+</sup>: 419.

Стадия (iii). *N*-[(1*S*,2*S*)-2-Аминоциклопентил]-*N*-циклобутил-2,6-диметоксибензамида гидрохлорид.

К раствору трет-бутил *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(*N*-циклобутил-2,6-диметоксибензамидо)циклопентил]карбамата (1,34 г, 3,20 ммоль) в метаноле (11 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 8,00 мл, 32,0 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч (на протяжении ночи) и затем концентрировали в вакууме, азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 319.

Промежуточное соединение 19. *N*-[(1*S*,2*S*)-2-Аминоциклопентил]-2-хлорбензамида гидрохлорид

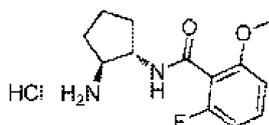


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 500 мг, 2,497 ммоль) в сухом ДХМ (8,3 мл) добавляли триэтиламин (1,74 мл, 12,48 ммоль) и 2-хлорбензоилхлорид (CAS номер 609-65-4; 476 мкл, 3,74 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 72 ч. Реакцию разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин). Вос-защищенное промежуточное соединение растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и к нему добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 6,0 мл, 23,91 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч и затем концентрировали в вакууме, азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,50-1,83 (м, 4H), 1,98-2,16 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 1H), 4,06-4,31 (м, 1H), 7,37-7,61 (м, 4H), 8,03-8,25 (м, 2H), 8,62-8,74 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 239.

Промежуточное соединение 20. N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-2-фтор-6-метоксибензамида гидрохлорид

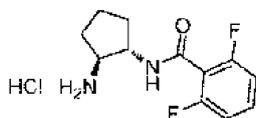


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-хлорбензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 19) из трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 500 мг, 2,50 ммоль), 2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (CAS номер 137654-21-8; 637 мг, 3,74 ммоль) и 1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан,2,4,6-трипропил-,2,4,6-триоксида (CAS номер 68957-94-8; 50% в этилацетате, 2,2 мл, 3,74 ммоль). Последующее снятие защиты с помощью HCl обеспечивало получение указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,51-1,79 (м, 4H), 1,95-2,14 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 1H), 4,04-4,19 (м, 1H), 6,77-6,99 (м, 2H), 7,33-7,50 (м, 1H), 7,94-8,11 (м, 2H), 8,64-8,78 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 253.

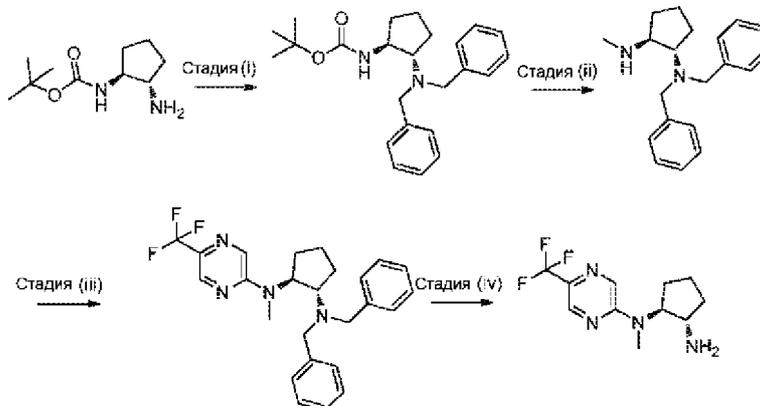
Промежуточное соединение 21. N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-2,6-дифторбензамида гидрохлорид



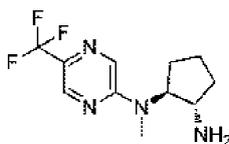
Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-хлорбензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 19) из трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 500 мг, 2,50 ммоль), 2,6-дифторбензойной кислоты (CAS номер 385-00-2; 592 мг, 3,74 ммоль) и 1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан,2,4,6-трипропил-,2,4,6-триоксида (CAS номер 68957-94-8; 50% в этилацетате, 2,2 мл, 3,74 ммоль). Последующее снятие защиты с помощью HCl обеспечивало получение указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,49-1,79 (м, 4H), 1,94-2,13 (м, 2H), 3,34-3,41 (м, 1H), 4,02-4,16 (м, 1H), 6,77-6,98 (м, 2H), 7,34-7,47 (м, 1H), 7,93-8,11 (м, 2H), 8,66-8,78 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 241.



Промежуточное соединение 22. (1S,2S)-1-N-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-(добензиламино)циклопентил]карбамат.

К суспензии трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 500 мг, 2,50 ммоль) и карбоната калия (518 мг, 3,74 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли (бромметил)бензол (CAS номер 100-39-0; 356 мкл, 3,00 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 24 ч. К ней затем добавляли еще (бромметил)бензол (CAS номер 100-39-0; 356 мкл, 3,00 ммоль) и перемешивание продолжали на протяжении 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали водой (3×30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органические части фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,16-1,29 (м, 1H), 1,37-1,67 (м, 12H), 1,68-1,82 (м, 1H), 1,92-2,06 (м, 1H), 2,70-2,87 (м, 1H), 3,46 (д,  $J=13,64$  Гц, 2H), 3,77 (д,  $J=13,64$  Гц, 2H), 4,28-4,49 (м, 1H), 7,15-7,47 (м, 11H).

МС ЭС $^+$ : 381.

Стадия (ii). (1S,2S)-1-N,1-N-Дибензил-2-N-метилциклопентан-1,2-диамин.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-(добензиламино)циклопентил]карбамата (320 мг, 0,841 ммоль) в ТГФ (2,8 мл) при комнатной температуре по капле добавляли алюмогидрид лития в ТГФ (1 М, 1,3 мл, 1,261 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 1 ч и затем нагревали до 60°C на протяжении 3 ч. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и гасили путем прибавления декагидрата сульфата натрия, фильтровали и промывали ТГФ и этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,16-1,33 (м, 1H), 1,52-1,90 (м, 5H), 2,24-2,33 (м, 3H), 2,72-2,94 (м, 2H), 3,37-3,50 (м, 2H), 3,56-3,66 (м, 1H), 3,69-3,85 (м, 2H), 7,13-7,51 (м, 10H).

Стадия (iii). (1S,2S)-1-N,1-N-Дибензил-2-N-метил-2-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1, 2-диамин.

Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (CAS номер 799557-87-2; 198 мг, 1,087 ммоль), (1S,2S)-1-N,1-N-дибензил-2-N-метилциклопентан-1,2-диамина (291 мг, 0,988 ммоль) и DIPEA (518 мкл, 2,97 ммоль) в ДМСО (3,3 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% этилацетат/ керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,43-1,58 (м, 2H), 1,61-1,93 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 3,17-3,33 (м, 1H), 3,41 (д,  $J=13,64$  Гц, 2H), 3,76 (д,  $J=13,64$  Гц, 2H), 5,12-5,29 (м, 1H), 7,03-7,29 (м, 10 H), 7,96 (с, 1H), 8,23 (с, 1H).

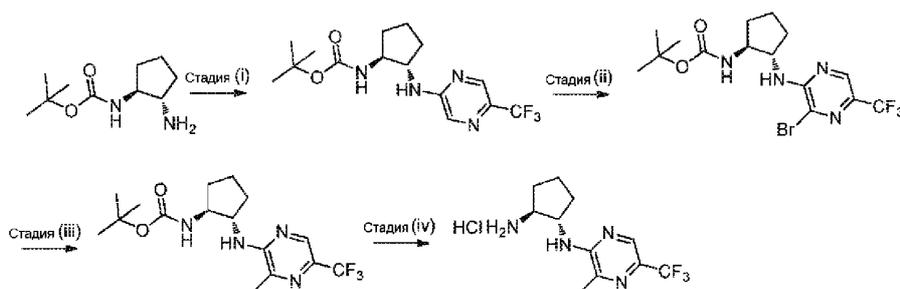
МС ЭС $^+$ : 441.

Стадия (iv). (1S,2S)-1-N-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин.

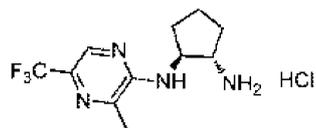
К раствору (1S,2S)-1-N, 1-N-дибензил-2-N-метил-2-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (285 мг, 0,647 ммоль) в этилацетате (2 мл) и этаноле (1 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги, 100 мг, 0,094 ммоль). Полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 18 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,37-1,56 (м, 1H), 1,61-1,87 (м, 3H), 1,88-2,08 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 3,24-3,42 (м, 1H), 4,52-4,71 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,32 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 261.



Промежуточное соединение 23. (1S,2S)-1-N-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]карбамат. Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (CAS номер 799557-87-2; 2,0 г, 10,98 ммоль), трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 2 г, 9,99 ммоль) и DIPEA (5,23 мл, 30,0 ммоль) в ДМСО (20 мл) закрывали и нагревали при 140°C на протяжении 3 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Органические части промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-40% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,32-1,66 (м, 11H), 1,71-1,96 (м, 2H), 2,07-2,24 (м, 1H), 2,30-2,51 (м, 1H), 3,76-4,04 (м, 2H), 4,69-4,92 (м, 1H), 6,7-6,24 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 347.

Стадия (ii). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-бром-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]карбамат.

К раствору трет-бутил ((1S,2S)-2-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)циклопентил)карбамата (3,49 г, 10,08 ммоль) в сухом ДХМ (67 мл) при 0°C добавляли 1-бромпиirroлидин-2,5-дион (CAS номер 128-08-5; 2,15 г, 12,09 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении ночи. Добавляли дополнительную порцию 1-бромпиirroлидин-2,5-диона (CAS номер 128-08-5; 1,70 г, 9,56 ммоль) и реакцию перемешивали на протяжении еще 24 ч. Реакцию концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,31-1,62 (м, 11H), 1,72-1,92 (м, 2H), 2,08-2,24 (м, 1H), 2,36-2,56 (м, 1H), 3,75-4,14 (м, 2H), 4,63-4,87 (м, 1H), 6,78-6,96 (м, 1H), 8,25 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 425, 427.

Стадия (iii). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]карбамат.

Смесь трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-бром-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]карбамата (800 мг, 1,88 ммоль), метилбороновой кислоты (CAS номер 13061-96-6; 338 мг, 5,64 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладия (217 мг, 0,19 ммоль) и 2 М карбоната калия (вод, 3,8 мл, 7,53 ммоль) в 1,4-диоксане (6,3 мл) закрывали, вакуумировали, промывали азотом и затем подвергали действию микроволнового излучения при 120°C на протяжении 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (10 мл). Органические части промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

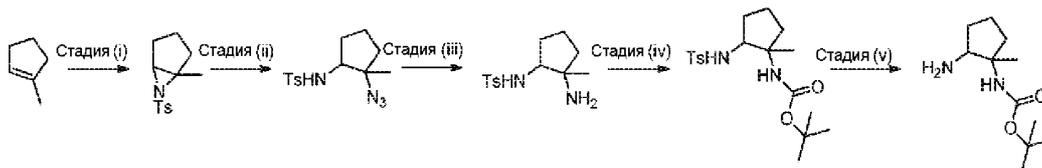
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,34-1,53 (м, 11H), 1,73-1,93 (м, 2H), 2,08-2,20 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,48-2,64 (м, 1H), 3,73-3,89 (м, 1H), 3,95-4,9 (м, 1H), 4,75-4,85 (м, 1H), 6,45-6,57 (м, 1H), 8,20 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 361.

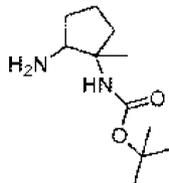
Стадия (iv). (1S,2S)-1-N-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]карбамата (480 мг, 1,332 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3,33 мл, 13,32 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем концентрировали в вакууме, азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,58-1,85 (м, 4Н), 1,99-2,23 (м, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 3,46-3,65 (м, 1Н), 4,28-4,46 (м, 1Н), 7,24-7,41 (м, 1Н), 8,13-8,37 (м, 4Н).  
МС ЭС $^+$ : 261.



Промежуточное соединение 24. трет-Бутил N-(2-амино-1-метилциклопентил)карбамат



Стадия (i). 1-Метил-6-(4-метилбензолсульфонил)-6-азабицикло[3.1.0]гексан.

К раствору 1-метилциклопент-1-ена (CAS номер 693-89-0; 50,0 г, 609,75 ммоль) и хлор-(4-метилбензолсульфонил)азанида натрия (CAS номер 127-65-1; 192 г, 680,85 ммоль) в ТГФ (2500 мл) добавляли трибромид триметилфениллония (13,3 г, 61,57 ммоль). Реакцию интенсивно перемешивали при 25°C на протяжении 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (1500 мл) и органические части экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (500 мл), насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-2,5% этилацетат/н-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,15-1,25 (м, 1Н), 1,46-1,70 (м, 4Н), 1,75 (с, 3Н), 1,88-1,93 (м, 1Н), 2,50 (с, 3Н), 3,34-3,35 (м, 1Н), 7,40-7,42 (м, 2Н), 7,74-7,76 (м, 2Н).  
МС ЭС $^+$ : 251.

Стадия (ii). N-(2-Азидо-2-метилциклопентил)-4-метилбензол-1-сульфонамид.

К раствору 1-метил-6-(4-метилбензолсульфонил)-6-азабицикло[3.1.0]гексана (55 г, 219,12 ммоль) в IPA (1000 мл) и воде (1000 мл) добавляли азид натрия (57,0 г, 876,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (1000 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×500 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным солевым раствором (250 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,20-1,30 (м, 4Н), 1,45-1,63 (м, 5Н), 2,38 (с, 3Н) 3,33-3,39 (м, 1Н), 7,38-7,40 (м, 2Н), 7,69-7,77 (м, 3Н).  
МС ЭС $^+$ : 294.

Стадия (iii). N-(2-Амино-2-метилциклопентил)-4-метилбензол-1-сульфонамид.

К раствору N-(2-азидо-2-метилциклопентил)-4-метилбензол-1-сульфонамида (52,0 г, 176,87 ммоль) в метаноле (1100 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 10,0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с баллоном с водородом на протяжении 12 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,93 (с, 3Н), 1,20-1,22 (м, 1Н), 1,36-1,52 (м, 5Н) 2,38 (с, 3Н) 2,94-2,98 (м, 1Н) 4,11 (уш с, 1Н), 7,37-7,39 (м, 2Н), 7,69-7,71 (м, 2Н).  
МС ЭС $^+$ : 268.

Стадия (iv). трет-Бутил N-[1-метил-2-(4-метилбензоилсульфонамидо)циклопентил]карбамат.

К раствору N-(2-амино-2-метилциклопентил)-4-метилбензол-1-сульфонамид (48,0 г, 179,10 ммоль) в ДХМ (1400 мл) добавляли триэтиламин (27,13 г, 268,65 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (CAS номер 24424-99-5; 46,85 г, 214,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток разделяли между этилацетатом (1000 мл) и водой (800 мл). Органические части сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Твердое вещество затем растирали с гексаном (300 мл) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,16 (с, 3Н), 1,18-1,57 (м, 14Н), 1,92 (м, 1Н) 2,67 (с, 3Н), 3,53 (м, 1Н) 6,24 (уш с, 1Н), 7,27-7,39 (м, 2Н), 7,60-7,69 (м, 3Н).  
МС ЭС $^+$ : 368.

Стадия (v). трет-Бутил N-(2-амино-1-метилциклопентил)карбамат.

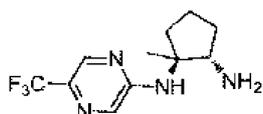
Смесь гранул лития (7,17 г, 1195 ммоль) и нафталина (57,39 г, 448,36 ммоль) в сухом диметоксиэтаноле (1900 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч. Ярко-синий раствор затем

охлаждали до 0°C и по капле добавляли на протяжении 30 мин раствор трет-бутил N-[1-метил-2-(4-метилбензолсульфонамидо)циклопентил]карбамата (55,0 г, 149,45 ммоль) в сухом диметоксиэтаноле (300 мл). Смесь перемешивали при 0°C на протяжении 3 ч. Нерастворенный литий удаляли фильтрованием и к фильтрату добавляли 1 М раствор HCl (вод, 720 мл). Органический слой еще промывали 1 М HCl (вод, 2×600 мл). Объединенные водные слои промывали диэтиловым эфиром (2×600 мл) и затем подщелачивали 2 М NaOH (вод) до получения pH 12-14. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (5×600 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-4% метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

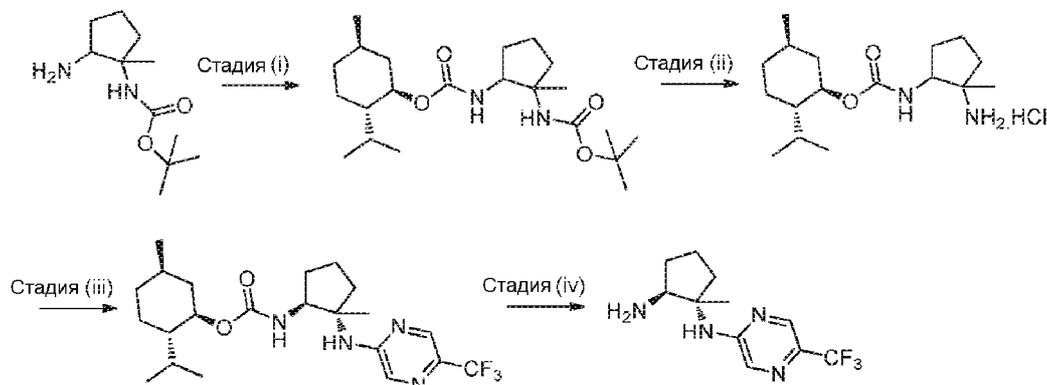
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,10 (с, 3H), 1,14-1,27 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,44-1,55 (м, 2H), 1,76-1,86 (м, 2H), 2,72 (уш с, 2H), 3,09 (м, 1H), 6,61 (уш с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 214.

Промежуточное соединение 25. (1S,2S)-1-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин



Способ 1.



Стадия (i). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-2-метилциклопентил}карбамат.

К раствору трет-бутил N-(2-амино-1-метилциклопентил)карбамата (Промежуточное соединение 24; 5,49 мл, 26,1 ммоль) в ДХМ (87 мл) при 0°C по капле добавляли DIPEA (4,56 мл, 26,1 ммоль), после чего (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексилхлороформат (CAS номер 14602-86-9; 17,15 г, 78 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакцию разбавляли ДХМ (150 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Водный слой повторно экстрагировали ДХМ (100 мл) и объединенные органические растворы дополнительно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0,72-1,79 (м, 30 H), 1,81-2,34 (м, 6H), 3,80-4,1 (м, 1H), 4,44-4,90 (м, 2H), 5,98-6,11 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 397.

Стадия (ii). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)карбамата гидрохлорид.

К раствору (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-2-метилциклопентил}карбамата (6,12 г, 15,43 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 38,6 мл, 154 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,62-2,09 (м, 27 H), 3,75-4,00 (м, 1H), 4,30-4,55 (м, 1H), 7,31-7,46 (м, 1H), 7,96 (уш с, 3H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 297.

Стадия (iii). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]карбамат.

Раствор (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)карбамата гидрохлорида (5,14 г, 15,44 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (CAS номер 199557-87-2; 2,097 мл, 16,98 ммоль) и DIPEA (8,10 мл, 46,32 ммоль) в ДМСО (51,5 мл) нагревали до

140°C на протяжении 17 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (3×200 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения как одного диастереомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0,68-2,04 (м, 27 H), 2,06-2,20 (м, 1H), 2,41-2,64 (м, 1H), 4,56-4,70 (м, 1H), 4,85-5,03 (м, 1H), 7,64-8,08 (м, 1H), 8,21 (уш с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 443.

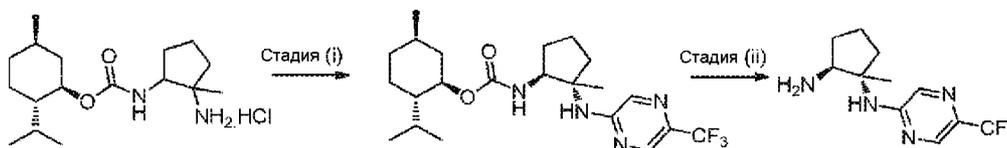
Стадия (iv). (1S,2S)-1-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин.

К раствору (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-[(1S,2S)-2-метил-2-{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино]циклопентил]карбамата (1,03 г, 2,328 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) добавляли HBr (6 M, 1,940 мл, 11,64 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C на протяжении 20 ч в закрытом сосуде и затем охлаждали. К ней затем добавляли еще HBr (6 M, 1,00 мл, 6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении 36 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 5-100% воды (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,32 (с, 3H), 1,37-1,51 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 2H), 1,85-2,22 (м, 3H), 3,17-3,35 (м, 1H), 5,44 (уш с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,29 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 261.

Способ 2.



Стадия (i). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-[(1S,2S)-2-метил-2-{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино]циклопентил]карбамат.

Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (CAS номер 799557-87-2; 0,816 мл, 6,61 ммоль), (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)карбамата гидрохлорида (Промежуточное соединение 27; 2,00 г, 6,01 ммоль) и DIPEA (3,15 мл, 18,02 ммоль) в ДМСО (10 мл) подвергали действию микроволнового излучения при 140°C на протяжении 5 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органические части промывали водой (40 мл), насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения МС ЭС<sup>+</sup>: 443.

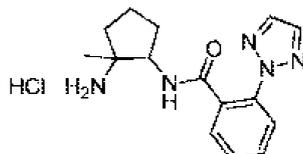
Стадия (ii). (1S,2S)-1-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин.

К раствору (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-[(1S,2S)-2-метил-2-{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино]циклопентил]карбамата (1,03 г, 2,33 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) добавляли HBr (6 M, 1,94 мл, 11,64 ммоль). Реакцию закрывали и нагревали до 90°C на протяжении 20 ч. К ней добавляли еще HBr (6 M, 1,00 мл, 6,00 ммоль), реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении 36 ч и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% воды (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,32 (с, 3H), 1,33-2,19 (м, 6H), 3,21-3,35 (м, 1H), 5,44 (уш с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,29 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 261.

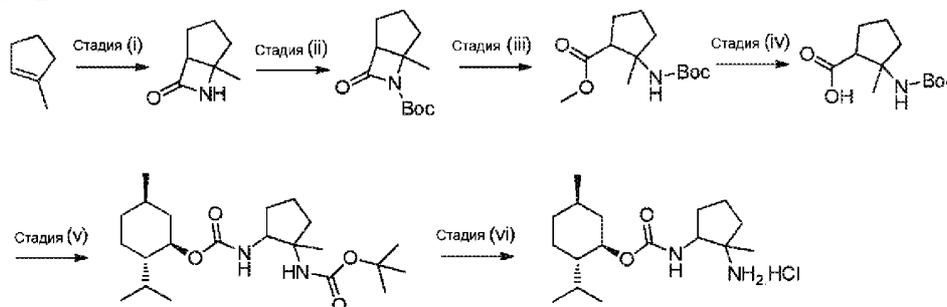
Промежуточное соединение 26. N-(2-Амино-2-метилциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид



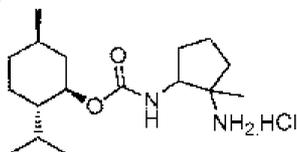
К раствору 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензоилхлорида (213 мг, 1,03 ммоль) (который получали из 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 0,194 г, 1,03 ммоль) и тионилхлорида (0,112 мл, 1,541 ммоль)) в сухом ДХМ (3,1 мл) добавляли трет-бутил N-(2-амино-1-метилциклопентил)карбамат (Промежуточное соединение 24; 200 мг, 0,93 ммоль) и DIPEA (489 мкл, 2,80 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч и затем разделяли

между насыщенным раствором бикарбоната натрия и ДХМ, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин). Полученный продукт затем растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и к нему затем добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 2,3 мл, 9,33 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч и затем концентрировали в вакууме, азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,23 (с, 3H), 1,55-1,80 (м, 4H), 1,84-2,01 (м, 2H), 4,10-4,28 (м, 1H), 7,54-7,60 (м, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,81-7,86 (м, 1H), 7,98 (уш с, 3H), 8,07 (с, 2H), 8,60-8,76 (м, 1H).  
МС ЭС $^+$ : 286.



Промежуточное соединение 27. (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)карбамата гидрохлорид



Стадия (i). 5-Метил-6-азабicyclo[3.2.0]гептан-7-он.

К раствору 1-метилциклопент-1-ена (CAS номер 693-89-0; 38,5 мл, 365 ммоль) в диэтиловом эфире (220 мл) при 0°C по капле добавляли [(хлорсульфонил)имино]метанон (CAS номер 1189-71-5; 33,3 мл, 383 ммоль). Реакцию затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем нагревали до 36°C на протяжении 72 ч. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и по капле добавляли раствор сульфита натрия (73,5 г) в воде (400 мл), после чего прибавляли 15 мас.%/об. гидроксида калия (500 мл) до получения pH 7-8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2x200 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,23-1,36 (м, 1H), 1,37-1,81 (м, 8H), 2,82-2,95 (м, 1H), 7,60 (уш с, 1H).

Стадия (ii). трет-Бутил 5-метил-7-оксо-6-азабicyclo[3.2.0]гептан-6-карбоксилат.

К раствору 5-метил-6-азабicyclo[3.2.0]гептан-7-она (41,39 г, 331 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (0,404 г, 3,31 ммоль), триэтиламин (115 мл, 827 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (81 мл, 347 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 20 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, керосин, затем 10% этилацетат/керосин, затем 20% этилацетат/керосин (постадийный градиент)) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,30-1,69 (м, 15H), 1,75-1,88 (м, 2H), 2,07-2,20 (м, 1H), 3,08-3,17 (м, 1H).

Стадия (iii). Метил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-2-метилциклопентан-1-карбоксилат.

Метоксид натрия (30%, 85 мл, 457 ммоль) по капле добавляли к раствору трет-бутил-5-метил-7-оксо-6-азабicyclo[3.2.0]гептан-6-карбоксилата (51,52 г, 229 ммоль) в метаноле (400 мл) при 0°C. Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 68 ч. Реакцию затем концентрировали в вакууме, разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл) и водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия (iv). 2-{{(трет-Бутоксикарбонил)амино}-2-метилциклопентан-1-карбоновая кислота.

Гидроксид лития (23,50 г, 981 ммоль) добавляли к раствору метил-2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-2-метилциклопентан-1-карбоксилата (50,51 г, 196 ммоль) в ТГФ (300 мл) и воде (150 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C на протяжении 18 ч и затем при 60°C на протяжении 18 ч. Реакцию концентрировали в вакууме и затем подкисляли до pH 7 концентрированной HCl и затем до pH 3 с помощью 2 М HCl (вод). Органические части экстрагировали этилацетатом (3x300 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом

магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

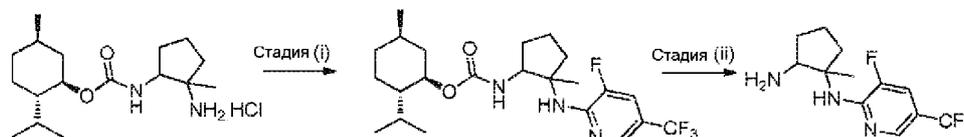
Стадия (v). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-{{(трет-бутоксикарбонил]амино}-2-метилциклопентил)карбамат.

К раствору 2-{{(трет-бутоксикарбонил]амино}-2-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты (42,68 г, 175 ммоль) и триэтиламина (25,7 мл, 184 ммоль) в толуоле (250 мл) при комнатной температуре добавляли {{азидо(феноксифосфорил]окси}бензол (CAS номер 26386-88-9; 37,8 мл, 175 ммоль) как раствор в толуоле (100 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C на протяжении 2 ч, затем добавляли (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексан-1-ол (CAS номер 2216-51-5; 14,25 г, 91 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении 20 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, гасили путем прибавления воды (50 мл) и разбавляли этилацетатом (200 мл). Органические части промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, керосин-10% этилацетат/керосин-20% этилацетат/керосин (постадийный градиент)) с получением указанного в заголовке соединения (смесь транс-амино соединений), которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

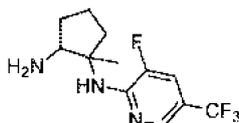
Стадия (vi). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-{{пропан-2-ил}циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)-карбамата гидрохлорид.

К раствору (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-{{(трет-бутоксикарбонил]амино}-2-метилциклопентил)карбамата (25,2 г, 63,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 60 мл, 240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч и затем добавляли еще HCl в 1,4-диоксане (4 М, 20 мл, 80 ммоль) и перемешивали на протяжении еще 24 ч при комнатной температуре. Реакцию концентрировали в вакууме и очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиак в метаноле). Полученный остаток суспендировали в ДХМ/метанол, к нему добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 10 мл, 40 ммоль) и перемешивали на протяжении 2 ч. Реакцию концентрировали в вакууме и дополнительно упаривали их диэтиловым эфиром и затем с метанолом с получением указанного в заголовке соединения как смеси транс-амино соединений.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,68-1,76 (м, 22H), 1,77-2,09 (м, 5H), 3,81-4,00 (м, 1H), 4,35-4,54 (м, 1H), 7,29-7,46 (м, 1H), 7,88-8,10 (м, 3H).



Промежуточное соединение 28. 1-N-[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1-метилциклопентан-1,2-диамин



Стадия (i). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-{{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}-2-метилциклопентил)карбамат.

Раствор (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)-карбамата гидрохлорида (Промежуточное соединение 27; 1,00 г, 3,00 ммоль), 2,3-дифтор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 89402-42-6; 0,412 мл, 3,30 ммоль) и DIPEA (1,57 мл, 9,01 ммоль) в DMSO (10 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 3 ч. Реакцию затем разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-12% диэтиловый эфир/керосин) с получением указанного в заголовке соединения как одного транс-энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0,68-2,17 (м, 26H), 2,51-2,72 (м, 1H), 4,02-4,23 (м, 1H), 4,53-4,69 (м, 1H), 4,92 (уш с, 1H), 7,15-7,32 (м, 2H), 8,03-8,19 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 460.

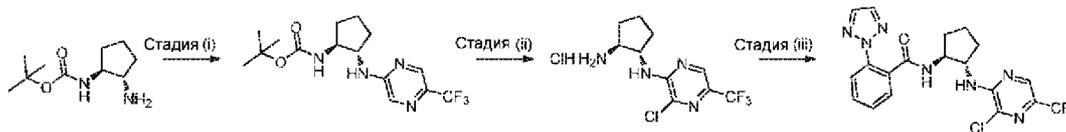
Стадия (ii). 1-N-[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1-метилциклопентан-1,2-диамин.

К раствору (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-{{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}-2-метилциклопентил)карбамата (0,533 г, 1,16 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли HBr (6 М, 0,98 мл, 5,80 ммоль). Реакцию закрывали и нагревали при 90°C на протяжении 24 ч. К ней затем добавляли еще HBr (6 М, 0,50 мл, 3,0 ммоль) и Реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении еще 6 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Ос-

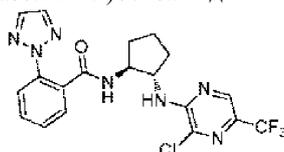
таток очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиака в метаноле) и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (С18 диоксид кремния, 0-100% вода (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения как одного транс-энантиомера.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,28-1,50 (м, 4H), 1,59-1,79 (м, 4H), 1,88-2,25 (м, 3H), 3,25-3,45 (м, 1H), 5,25 (уш с, 1H), 7,21-7,36 (м, 1H), 8,08-8,19 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 278.



Промежуточное соединение 29. N-[(1S,2S)-2-({3-Хлор-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино)циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]карбамат.

Раствор трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 1 г, 4,99 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиазина (CAS номер 799557-87-2; 1,9 г, 5,99 ммоль) и DIPEA (2,62 мл, 14,98 ммоль) в ДМСО (17 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 1 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,35 (с, 9 H), 1,48-1,64 (м, 2H), 1,71-1,85 (м, 2H), 2,03-2,23 (м, 2H), 3,72-3,86 (м, 1H), 4,14-4,25 (м, 1H), 7,84-7,98 (м, 1H), 8,18-8,29 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 347.

Стадия (ii). (1S,2S)-1-N-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]карбамата (1,04 г, 3,00 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (CAS номер 128-08-5; 0,80 г, 4,50 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении 17 ч и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин). К ней затем добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 7,51 мл, 30,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 72 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,58-1,83 (м, 4H), 2,00-2,16 (м, 2H), 3,54-3,66 (м, 1H), 4,39-4,57 (м, 1H), 7,80-8,04 (м, 4H), 8,42-8,53 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 281.

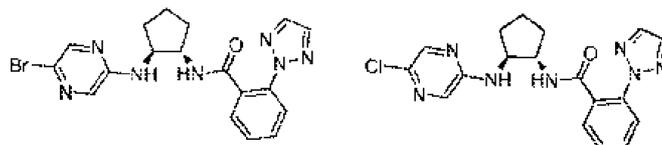
Стадия (iii). N-[(1S,2S)-2-{{3-Хлор-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид.

К раствору (1S,2S)-1-N-[3-хлор-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (530 мг, 1,67 ммоль) в сухом ДМФ (5,6 мл) добавляли 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (CAS номер 1001401-62-2; 348 мг, 1,84 ммоль), НАТУ (953 мг, 2,51 ммоль) и триэтиламин (699 мкл, 5,01 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические части промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

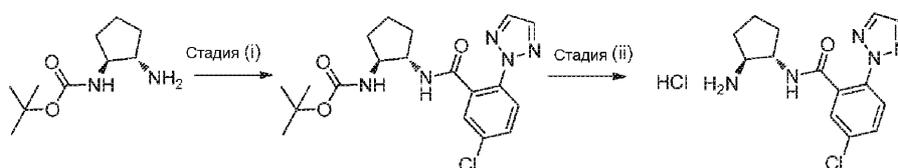
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,49-1,77 (м, 4H), 1,93-2,05 (м, 1H), 2,06-2,17 (м, 1H), 4,18-4,29 (м, 1H), 4,33-4,44 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,79-7,87 (м, 3H), 8,41-8,57 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 452.

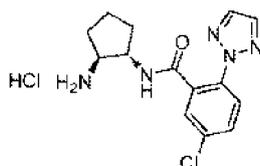
Промежуточные соединения 30a и 30b. N-[(1S,2S)-2-[(5-Бромпиразин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид (Промежуточное соединение 30a) и N-[(1S,2S)-2-[(5-хлорпиразин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид (Промежуточное соединение 30b)



Раствор N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 1,00 г, 3,25 ммоль), 2-бром-5-хлорпиразина (CAS номер 912773-21-8; 0,691 г, 3,57 ммоль) и DIPEA (1,7 мл, 9,75 ммоль) в ДМСО (11 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 3 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин затем 0-20% метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения как смеси двух продуктов.



Промежуточное соединение 31. N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-[5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил]-карбамат.

Раствор трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 120 мг, 0,60 ммоль), 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 38a; CAS номер 1293284-54-4; 134 мг, 0,60 ммоль), TBVTU (231 мг, 0,72 ммоль) и DIPEA (0,116 г, 0,9 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч. Реакцию разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические растворы промывали водой

(20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% этилацетат/н-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d) δ м.д. 1,20-1,42 (м, 1H), 1,55-1,60 (м, 2H), 1,83-1,86 (м, 2H), 3,73-3,77 (м, 1H), 3,92-3,96 (м, 1H), 6,85-6,87 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,67-7,70 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 8,05 (с, 2H), 8,45-8,47 (м, 1H).

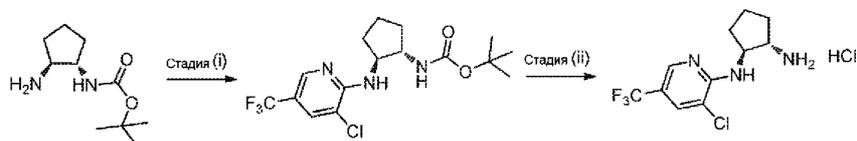
МС ЭС<sup>+</sup>: 406.

Стадия (ii). N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил]-карбамата (170 мг, 0,418 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 3 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (3×1 мл) с получением указанного в заголовке соединения.

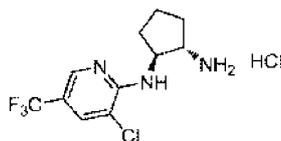
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d) δ м.д. 1,55-1,73 (м, 4H), 1,92-2,10 (м, 2H), 3,40-3,42 (м, 1H), 4,06-4,13 (м, 1H), 7,72-7,75 (м, 1H), 7,79-7,80 (м, 1H), 7,87-7,90 (м, 1H), 8,10-8,14 (м, 4H), 8,76-8,78 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 306.



Промежуточное соединение 33. (1S,2S)-1-N-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-

## 1,2-диамина гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-карбамат.

Раствор трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 2 г, 9,99 ммоль), 3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 72537-17-8; 1,44 мл, 10,98 ммоль), DIPEA (1,744 мл, 9,99 ммоль) в ДМСО (35 мл) нагревали при 140°C на протяжении 5 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% этилацетат/керосин) и затем с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,31 (с, 9 H), 1,39-1,77 (м, 4H), 1,81-1,95 (м, 1H), 2,03-2,21 (м, 1H), 3,86-3,98 (м, 1H), 4,09-4,20 (м, 1H), 6,78-7,10 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 8,31 (с, 1H).

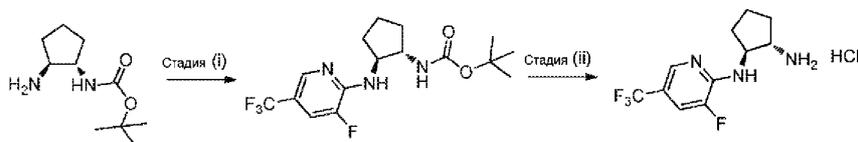
МС ЭС<sup>+</sup>: 380.

Стадия (ii). (1S,2S)-1-N-[3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид.

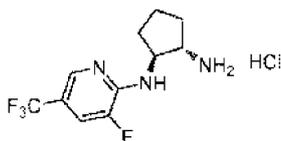
К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-карбамата (2,23 г, 5,87 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 15 мл, 60,0 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1-57-1,83 (м, 4H), 1,98-2,19 (м, 2H), 4,35-4,53 (м, 1H), 7,17-7,36 (м, 1H), 7,95-8,05 (м, 1H), 8,15 (уш с, 3H), 8,31-8,44 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 280.



Промежуточное соединение 34. (1S,2S)-1-N-[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-карбамат.

Раствор трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 2 г, 9,99 ммоль), 2,3-дифтор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 89402-42-6; 2,011 г, 10,98 ммоль) и DIPEA (1,744 мл, 9,99 ммоль) в ДМСО (35 мл) нагревали при 140°C на протяжении 5 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-15% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,41 (с, 9 H), 1,47-1,65 (м, 2H), 1,73-1,92 (м, 2H), 2,08-2,24 (м, 1H), 2,29-2,48 (м, 1H), 3,78-4,17 (м, 2H), 4,93-5,15 (м, 1H), 5,86-6,03 (м, 1H), 7,26-7,39 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 364.

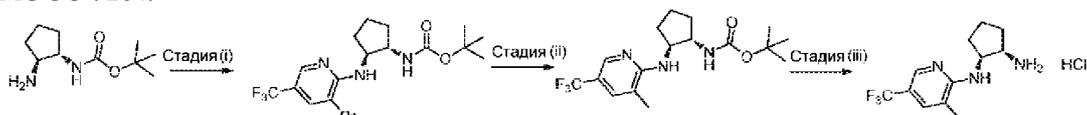
Стадия (ii). (1S,2S)-1-N-[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-карбамата (2,57 г, 7,08 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 20 мл, 80 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке

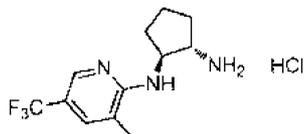
соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,51-1,83 (м, 4H), 1,99-2,20 (м, 2H), 3,39-3,53 (м, 1H), 4,29-4,47 (м, 1H), 7,54-7,69 (м, 1H), 7,73-7,89 (м, 1H), 8,11-8,33 (м, 4H).

МС ЭС $^+$ : 264.



Промежуточное соединение 35. (1S,2S)-1-N-[3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-[[3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино]циклопентил]-карбамат.

Раствор трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 2 г, 9,99 ммоль), 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 71701-92-3; 2,86 г, 10,98 ммоль), DIPEA (1,74 мл, 9,99 ммоль) в ДМСО (35 мл) нагревали при 140°C на протяжении 5 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин), затем с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% этилацетат/керосин) и затем с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,42 (с, 9 H), 1,45-1,56 (м, 2H), 1,75-1,92 (м, 2H), 2,09-2,53 (м, 2H), 3,77-4,19 (м, 2H), 4,80-5,09 (м, 1H), 6,20-6,37 (м, 1H), 7,72-7,89 (м, 1H), 8,21-8,38 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 425.

Стадия (ii). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-[[3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино]циклопентил]карбамат.

Смесь трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[[3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино]циклопентил]-карбамата (1,26 г, 2,96 ммоль), метилбороновой кислоты (CAS номер 13061-96-6; 0,532 г, 8,88 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (0,342 г, 0,296 ммоль) и карбоната калия (1,303 г, 9,43 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1,5 мл) закрывали, вакуумировали и промывали азотом и подвергали действию микроволнового излучения при 140°C на протяжении 1 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органические части экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (2 0 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-60% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,31 (с, 9 H), 1,37-1,57 (м, 2H), 1,58-1,71 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,08-2,19 (м, 4H), 3,81-3,97 (м, 1H), 4,07-4,19 (м, 1H), 6,31-6,47 (м, 1H), 6,86-7,00 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 8,11-8,21 (м, 1H).

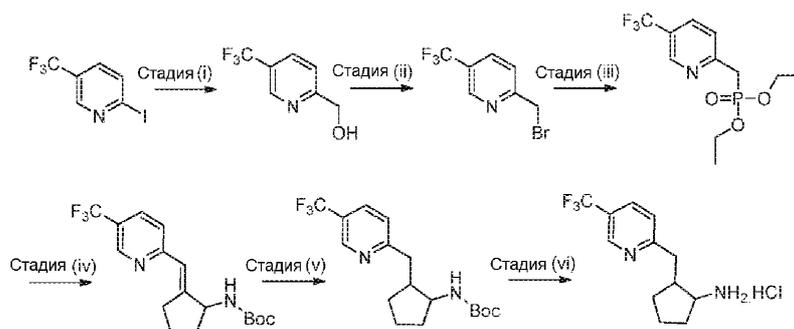
МС ЭС $^+$ : 360.

Стадия (iii). (1S,2S)-1-N-[3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид.

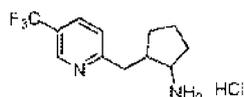
К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[[3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино]циклопентил]карбамата (580 мг, 1,614 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 4 мл, 16,00 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,74-1,96 (м, 4H), 2,17-2,32 (м, 1H), 2,37-2,57 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 4,30-4,50 (м, 1H), 4,77-4,94 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,53-8,86 (м, 4H).

МС ЭС $^+$ : 260.



Промежуточное соединение 36. 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-амина гидрохлорид



Стадия (i). [5-(Трифторметил)пиридин-2-ил]метанол.

К раствору 2-йод-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 100366-75-4; 10 г, 69,4 ммоль) в толуоле (250 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли *n*-BuLi в гексане (2,5 М, 15,0 мл, 37,5 ммоль). Реакцию перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  на протяжении 15 мин. К ней затем по капле добавляли ДМФ (3,5 мл) и затем перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  на протяжении 1 ч. Добавляли боргидрид натрия (2,74 г, 72,0 ммоль) и метанол (50 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали на протяжении 30 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакцию охлаждали до  $-10^{\circ}\text{C}$  и к ней затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Органические части экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  м.д. 4,66-4,65 (м, 2H), 5,69-5,66 (м, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 8,23-8,21 (м, 1H), 8,87 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 178.

Стадия (ii). 2-(Бромметил)-5-(трифторметил)пиридин.

К раствору [5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанола (5,0 г, 28,24 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трибромфосфан (0,58 г, 3,50 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении 3 ч. Реакцию затем выливали в воду (50 мл) и органические части экстрагировали ДХМ (2×50 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

МС ЭС<sup>+</sup>: 240, 242.

Стадия (iii). Диэтил {{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}фосфонат.

К раствору 2-(бромметил)-5-(трифторметил)пиридина (3,0 г, 12,5 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли триэтилфосфит (6,2 г, 37,0 ммоль). Реакцию кипятили с обратным холодильником на протяжении 17 ч и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/*n*-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  м.д. 1,06-1,27 (м, 6H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,95-4,08 (м, 4H), 7,61-7,59 (м, 1H), 8,20-8,18 (м, 1H), 8,90-8,89 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 298.

Стадия (iv). трет-бутил N-[(2E)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метилен}циклопентил]-карбамат.

К суспензии диэтил ((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)фосфоната (2,0 г, 6,71 ммоль) в ТГФ (50 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли трет-бутоксид калия (1,5 г, 13,42 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре на протяжении 30 мин. К ней затем добавляли раствор трет-бутил N-(2-оксоциклопентил)карбамата (CAS номер 477585-30-1; 1,62 г, 8,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч и затем нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% этилацетат/*n*-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 343.

Стадия (v). трет-Бутил N-(2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил} циклопентил)карбамат.

К раствору трет-бутил N-[(2E)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метилен} циклопентил]-карбамата (1,5 г, 4,38 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги, 300 мг) и 2 М NaOH (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-70% этилацетат/н-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 345.

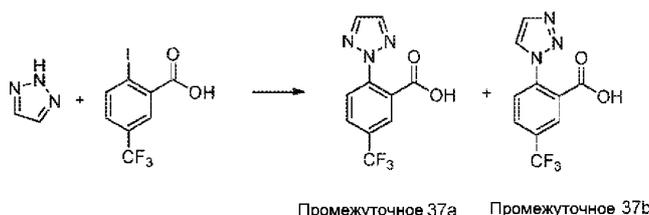
Стадия (vi). 2-{{5-(Трифторметил)пиридин-2-ил}метил} циклопентан-1-амин гидрохлорид.

К раствору трет-бутил N-(2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил} циклопентил)карбамата (1,0 г, 2,9 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C по капле добавляли HCl в 1,4-диоксане (12%, 15,0 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч, затем концентрировали в вакууме. К ней затем добавляли ДХМ (50 мл) и раствор бикарбоната натрия (вод, 7,5%, 15 мл). Органические части сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-2% метанол/ДХМ) и затем обрабатывали HCl в 1,4-диоксане (12%, 5 мл), перемешивали на протяжении 2 ч, концентрировали в вакууме, растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения как одного диастереомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 1,40-1,76 (м, 5H), 1,95-1,99 (м, 1H), 2,79-2,85 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,55-3,59 (м, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,75 (шс, 3H), 8,15-8,17 (м, 1H), 8,90 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 245.

Промежуточные соединения 37a и 37b. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 37a) и 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 37b):



К раствору 2H-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 1,0 г, 10,86 ммоль) в ДМФ (4 мл) при 0-10°C добавляли карбонат цезия (4,71 г, 14,49 ммоль), йодид меди(I) (68 мг, 0,36 ммоль), транс-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (200 мг, 1,44 ммоль) и 2-йод-5-(трифторметил)бензойную кислоту (CAS номер 702641-04-1; 2,28 г, 7,24 ммоль). Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 120°C на протяжении 15 мин и затем разделяли между этилацетатом (2×100 мл) и водой (50 мл). Водный слой подкисляли HCl (вод, 2 М) с получением pH 2 и органические части экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ) с получением 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37a; также коммерчески доступно под CAS номер 1384066-81-2). Смешанные фракции дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ), после чего с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37b).

Промежуточное соединение 37a:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 8,07-8,08 (м, 3H), 8,20 (с, 2H), 13,57 (шс, 1H).

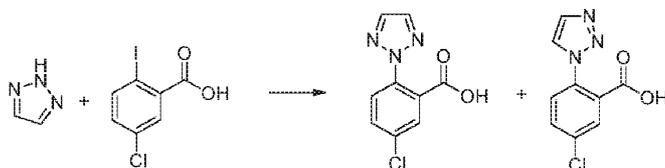
МС ЭС<sup>+</sup>: 258.

Промежуточное соединение 37b:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,90-7,97 (м, 2H), 8,16-8,21 (м, 2H), 8,65 (с, 1H), 13,65 (шс, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 258.

Промежуточные соединения 38a и 38b. 5-Хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 38a) и 5-хлор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 38b):



Промежуточное 38a Промежуточное 38b

Получали согласно методике для 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37a) и 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37b) из 2H-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 1,0 г, 10,86 ммоль) и 5-хлор-2-йодбензойной кислоты (CAS номер 13421-00-6; 2,0 г, 7,24 ммоль). Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ) с получением 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 38a; также коммерчески доступно под CAS номер 1293284-54-4). Смешанные фракции дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ) с получением 5-хлор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 38b).

Промежуточное соединение 38a:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,76-7,83 (м, 3H), 8,12 (с, 2H), 13,42 (шс, 1H).

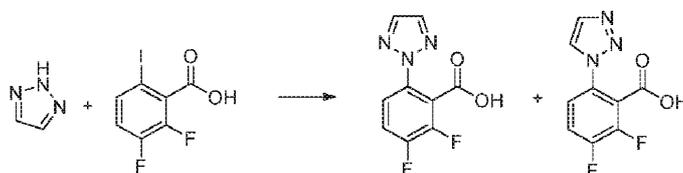
МС ЭС<sup>+</sup>: 224.

Промежуточное соединение 38b:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,66-7,68 (м, 1H), 7,84-7,93 (м, 3H), 8,54 (с, 1H), 13,50 (шс, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 224.

Промежуточные соединения 39a и 39b. 2,3-Дифтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 39a) и 2,3-дифтор-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 39b):



Промежуточное 39a Промежуточное 39b

Получали согласно методике для 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37a) и 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37b) из 2H-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 0,75 г, 10,86 ммоль) и 2,3-дифтор-6-йодбензойной кислоты (CAS номер 333780-75-9; 1,54 г, 5,43 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (0,2 мл). Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ) с получением 2,3-дифтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 39a). Смешанные фракции дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ), после чего с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2,3-дифтор-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 39b).

Промежуточное соединение 39a:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,73-7,79 (м, 2H), 8,16 (с, 2H), 14,05 (шс, 1H).

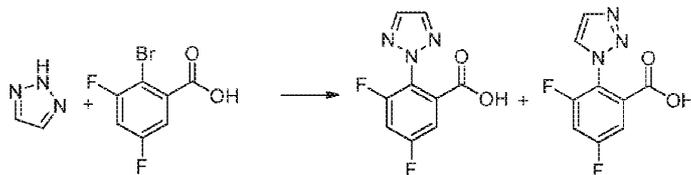
МС ЭС<sup>+</sup>: 226.

Промежуточное соединение 39b:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,60-7,63 (м, 1H), 7,79-7,86 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 14,17 (шс, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 226.

Промежуточные соединения 40a и 40b. 3,5-Дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 40a) и 3,5-дифтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение 40b):



Промежуточное 40a Промежуточное 40b

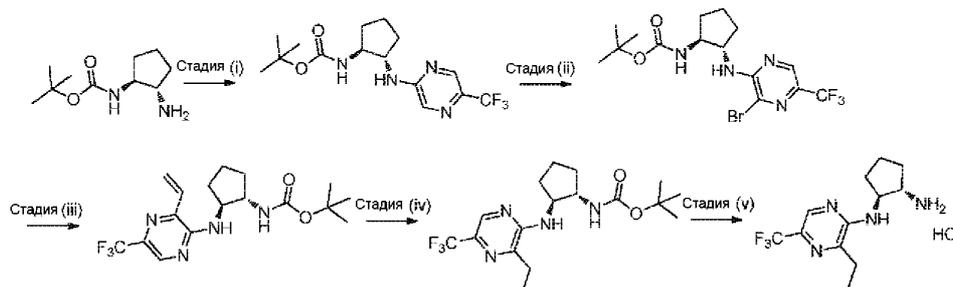
Получали согласно методике для 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37a) и 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37b) из 2H-1,2,3-триазола (CAS номер 288-36-8; 1,0 г, 10,86 ммоль) и 2-бром-3,5-дифторбензойной кислоты (CAS номер 651027-01-9; 1,27 г, 5,43 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл). Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ) с получением 3,5-дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 40a). Смешанные фракции затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% метанол/ДХМ), после чего с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) с получением 3,5-дифтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 40b).

Промежуточное соединение 40a:

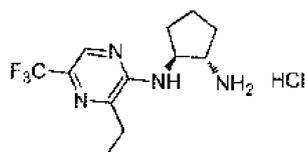
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,63-7,66 (м, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 8,12 (с, 2H), 13,63 (шс, 1H).  
МС ЭС<sup>+</sup>: 226.

Промежуточное соединение 40b:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 7,68-7,71 (м, 1H), 7,90-7,95 (м, 2H), 8,54 (с, 1H), 13,70 (шс, 1H).  
МС ЭС<sup>+</sup>: 226.



Промежуточное соединение 41. (1S,2S)-1-N-[3-Этил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-[[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]амино]циклопентил]карбамат.

Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиазина (CAS номер 799557-87-2; 2,0 г, 10,98 ммоль), трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 2 г, 9,99 ммоль) и DIPEA (5,23 мл, 30,0 ммоль) в ДМСО (20 мл) закрывали и нагревали при 140°C на протяжении 3 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Органические части промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-40% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,32-1,66 (м, 11H), 1,71-1,96 (м, 2H), 2,07-2,24 (м, 1H), 2,30-2,51 (м, 1H), 3,76-4,04 (м, 2H), 4,69-4,92 (м, 1H), 6,7-6,24 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 347.

Стадия (ii). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-[[3-бром-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]амино]циклопентил]-карбамат.

К раствору трет-бутил ((1S,2S)-2-((5-(трифторметил)пиазин-2-ил)амино)циклопентил)карбамата (3,49 г, 10,08 ммоль) в сухом ДХМ (67 мл) при 0°C добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (CAS номер 128-08-5; 2,15 г, 12,09 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении ночи. Добавляли дополнительную порцию 1-бромпирролидин-2,5-диона (CAS номер 128-08-5; 1,70 г,

9,56 ммоль) и реакцию перемешивали на протяжении еще 24 ч. Реакцию концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,31-1,62 (м, 11H), 1,72-1,92 (м, 2H), 2,08-2,24 (м, 1H), 2,36-2,56 (м, 1H), 3,75-4,14 (м, 2H), 4,63-4,87 (м, 1H), 6,78-6,96 (м, 1H), 8,25 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 425, 427.

Стадия (iii). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-этинил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]карбамат.

Суспензию трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-бром-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]карбамата (650 мг, 1,53 ммоль), 2-этинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS номер 75927-49-0; 942 мг, 6,11 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (177 мг, 0,15 ммоль) и карбоната калия (845 мг, 6,11 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,8 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 120°C на протяжении 1 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d<sub>2</sub>)  $\delta$  м.д. 1,30-1,62 (м, 11H), 1,74-1,87 (м, 2H), 2,02-2,17 (м, 1H), 2,41-2,61 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 1H), 3,91-4,04 (м, 1H), 4,81-4,95 (м, 1H), 5,62-5,74 (м, 1H), 6,30-6,42 (м, 1H), 6,71-6,90 (м, 2H), 8,21 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 373.

Стадия (iv). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]карбамат.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-этинил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]карбамата (460 мг, 1,24 ммоль) в метаноле (12 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги) (131 мг, 0,124 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite"). К ней затем добавляли еще палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги) (131 мг, 0,124 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 72 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>)  $\delta$  м.д. 1,24-1,64 (м, 14H), 1,71-1,89 (м, 2H), 2,01-2,19 (м, 1H), 2,37-2,57 (м, 1H), 2,61-2,80 (м, 2H), 3,77-3,90 (м, 1H), 3,91-4,09 (м, 1H), 4,82-4,97 (м, 1H), 6,36-6,55 (м, 1H), 8,16 (с, 1H).

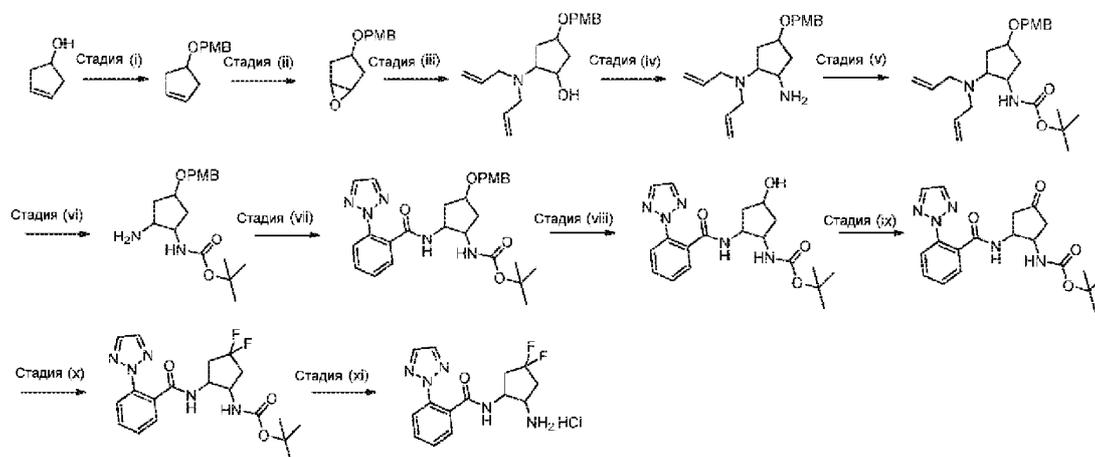
МС ЭС<sup>+</sup>: 375.

Стадия (v). (1S,2S)-1-N-[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид.

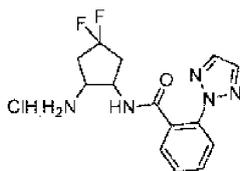
К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]карбамата (366 мг, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 3 мл, 12,0 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч и затем концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 1,16-1,29 (м, 3H), 1,53-1,84 (м, 4H), 1,95-2,20 (м, 2H), 2,66-2,82 (м, 2H), 3,43-3,71 (м, 1H), 4,28-4,47 (м, 1H), 8,16 (уш с, 3H), 8,30 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 275.



Промежуточное соединение 42. N-(2-Амино-4,4-дифторциклопентил)-2-(2Н-1.2.3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид



Стадия (i). 1-[(Циклопент-3-ен-1-илокси)метил]-4-метоксибензол.

К раствору циклопент-3-ен-1-ола (CAS номер 14320-38-8; 15 г, 178 ммоль) в сухом ТГФ (357 мл) при 0°C под азотом добавляли гидрид натрия (60%, 9,27 г, 232 ммоль). После вспенивания к раствору по капле добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (CAS номер 824-94-2; 31,4 мл, 232 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении 17 ч, затем гасили путем прибавления метанола и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между этилацетатом и водой. Органические части сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% ДХМ/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 2,33-2,47 (м, 2H), 2,49-2,66 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,20-4,32 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 5,62-5,75 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,59 Гц, 2H).

Стадия (ii). 3-[(4-Метоксифенил)метокси]-6-оксабицикло[3.1.0]гексан.

К раствору 1-[(циклопент-3-ен-1-илокси)метил]-4-метоксибензола (9,64 г, 47,2 ммоль) в сухом ДХМ (52 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-хлорбензол-1-карбоперокси кислоту (CAS номер 937-14-4; 16,29 г, 94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 17 ч, затем фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и затем насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические части сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,86-2,17 (м, 4H), 3,39-3,50 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,99-4,14 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 6,85 (д, J=8,60 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,59 Гц, 2H).

Стадия (iii). 2-[бис-(Проп-2-ен-1-ил)амино]-4-[(4-метоксифенил)метокси]циклопентан-1-ол.

К раствору 3-[(4-метоксифенил)метокси]-6-оксабицикло[3.1.0]гексана (10,21 г, 46,4 ммоль) в этаноле (66 мл) добавляли бис-(проп-2-ен-1-ил)амин (CAS номер 124-02-7; 13,51 г, 139 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закрытом сосуде при 105°C на протяжении 72 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин затем 0-30% (0,1% аммиак/метанол)/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,33-1,54 (м, 1H), 1,56-1,73 (м, 1H), 1,73-1,88 (м, 1H), 2,06-2,25 (м, 1H), 2,78-2,95 (м, 1H), 2,99-3,23 (м, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,78-3,94 (м, 1H), 3,95-4,09 (м, 1H), 4,27-4,36 (м, 2H), 4,57-4,67 (м, 1H), 5,2-5,25 (м, 4H), 5,71-5,90 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,60 Гц, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 318.

Стадия (iv). 4-[(4-Метоксифенил)метокси]-1-N,1-N-бис-(проп-2-ен-1-ил)циклопентан-1,2-диамин.

К раствору 2-[бис-(проп-2-ен-1-ил)амино]-4-[(4-метоксифенил)метокси]циклопентан-1-ола (8,75 г, 27,6 ммоль) в сухом МТВЕ (92 мл) при 0°C под азотом добавляли триэтиламин (7,68 мл, 55,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,58 мл, 33,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 30 мин. К ней затем добавляли еще триэтиламин (7,68 мл, 55,1 ммоль) и реакцию перемешивали при 0°C на протяжении 30 мин, после чего прибавляли гидроксид аммония (25% вод, 82 мл, 590 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 17 ч, затем разделяли между МТВЕ и водой. Водный слой повторно экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,28-2,21 (м, 4H), 2,72-3,29 (м, 6H), 3,66-3,78 (м, 3H), 3,81-3,99 (м, 1H), 4,25-4,43 (м, 2H), 5,00-5,32 (м, 4H), 5,65-5,93 (м, 2H), 6,82-6,98 (м, 2H), 7,14-7,29 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 317.

Стадия (v). трет-Бутил N-{2-[бис-(проп-2-ен-1-ил)амино]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-циклопентил}карбамат.

К раствору 4-[(4-метоксифенил)метокси]-1-N,1-N-бис-(проп-2-ен-1-ил)циклопентан-1,2-диамина (9,79 г, 30,9 ммоль) в ТГФ (56 мл) при 0°C под азотом добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (46,4 мл, 46,4 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (CAS номер 24424-99-5; 10,77 мл, 46,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 72 ч, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с по-

мощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (С18 диоксид кремния, 5-95% вода (0,05% аммиак)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,38 (с, 9 H), 1,47-1,59 (м, 1H), 1,61-1,79 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,93-2,21 (м, 1H), 2,91-3,07 (м, 3H), 3,07-3,24 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,79-3,98 (м, 2H), 4,24-4,41 (м, 2H), 4,93-5,26 (м, 4H), 5,66-5,89 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,22 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 417.

Стадия (vi). трет-Бутил N-{2-амино-4-[(4-метоксифенил)метокси]циклопентил}карбамат.

К раствору трет-бутил N-{2-[(бис-(проп-2-ен-1-ил)амино)-4-[(4-метоксифенил)метокси]циклопентил}карбамата (1,77 г, 4,25 ммоль) в сухом ДХМ (21 мл) добавляли 1,3-диметил-1,3-диазинан-2,4,6-трион (CAS номер 769-42-6; 1,161 г, 7,44 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфан)палладий (0,113 г, 0,098 ммоль). Реакцию перемешивали при 45°C в атмосфере азота на протяжении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиака в метаноле) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,28-1,42 (м, 10 H), 1,44-1,61 (м, 1H), 1,81-2,7 (м, 1H), 2,12-2,37 (м, 1H), 2,72-3,09 (м, 1H), 3,18-3,52 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,81-3,95 (м, 1H), 4,22-4,38 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,22 (д,  $J=8,30$  Гц, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 337.

Стадия (vii). трет-Бутил N-{4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}карбамат.

К раствору трет-бутил N-{2-амино-4-[(4-метоксифенил)метокси]циклопентил}карбамата (1,71 г, 5,08 ммоль) в сухом ДМФ (17 мл) добавляли 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (CAS номер 1001401-62-2; 1,06 г, 5,59 ммоль), НАТУ (2,90 г, 7,62 ммоль) и триэтиламин (2,13 мл, 15,25 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 72 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,37 (с, 9 H), 1,46-1,59 (м, 1H), 1,58-1,77 (м, 1H), 1,86-1,97 (м, 1H), 2,18-2,37 (м, 1H), 3,67-3,79 (м, 4H), 3,83-4,01 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 6,85-6,95 (м, 2H), 7,17-7,31 (м, 2H), 7,44-7,54 (м, 2H), 7,55-7,66 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,96-8,05 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 508.

Стадия (viii). трет-Бутил N-{4-гидрокси-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}-карбамат.

К раствору трет-бутил N-{4-[(4-метоксифенил)метокси]-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}карбамата (1,85 г, 3,64 ммоль) в ДХМ (36 мл) и воде (0,364 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил (CAS номер 84-58-2; 1,655 г, 7,29 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C на протяжении 1 ч, затем разделяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и ДХМ, органические части фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин затем 0-30% метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,25-1,48 (м, 10 H), 1,55-1,86 (м, 2H), 2,11-2,27 (м, 1H), 3,90-3,94 (м, 1H), 3,99-4,11 (м, 1H), 4,57-4,71 (м, 1H), 6,64-6,86 (м, 1H), 7,41-7,56 (м, 2H), 7,57-7,66 (м, 1H), 7,71-7,83 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 2H), 8,19-8,36 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 388.

Стадия (ix). трет-Бутил N-{4-оксо-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}карбамат.

К раствору трет-бутил N-{4-гидрокси-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}-карбамата (910 мг, 2,35 ммоль) в сухом ДХМ (12 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (3,4 г, 7,99 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,28-1,47 (м, 10 H), 1,56-1,87 (м, 2H), 2,07-2,27 (м, 1H), 3,82-4,00 (м, 1H), 4,00-4,12 (м, 1H), 6,58-6,79 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 2H), 7,55-7,71 (м, 1H), 7,73-7,85 (м, 1H), 7,93-8,06 (м, 2H), 8,17-8,40 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 386.

Стадия (x). трет-Бутил N-{4,4-дифтор-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}-карбамат.

К раствору трет-бутил N-{4-оксо-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}карбамата (950 мг, 2,47 ммоль) в сухом ДХМ (12,3 мл) при 0°C в атмосфере азота по капле добавляли трифторид диэтиламиносеры (CAS номер 38078-09-0; 1,63 мл, 12,32 ммоль) как раствор в сухом ДХМ (12,3 мл). Ре-

акционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 2 ч, затем охлаждали до 0°C. К ней добавляли еще трифторид диэтиламиносеры (CAS номер 38078-09-0; 1,63 мл, 12,32 ммоль). Реакцию затем оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении 17 ч. Реакцию затем охлаждали до 0°C и подщелачивали, осторожно добавляя карбонат натрия (2 М, вод). Реакционную смесь экстрагировали ДХМ, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат в керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,37 (с, 9 H), 1,88-2,17 (м, 2H), 2,36-2,48 (м, 2H), 3,93-4,09 (м, 1H), 4,14-4,30 (м, 1H), 6,97-7,15 (м, 1H), 7,45-7,56 (м, 2H), 7,57-7,70 (м, 1H), 7,75-7,86 (м, 1H), 8,03 (с, 2H), 8,46-8,60 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 408.

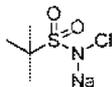
Стадия (xi). N-(2-Амино-4,4-дифторциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид.

К раствору трет-бутил N-{4,4-дифтор-2-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо]циклопентил}-карбамата (640 мг, 1,57 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3,9 мл, 15,71 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 6 ч, затем концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

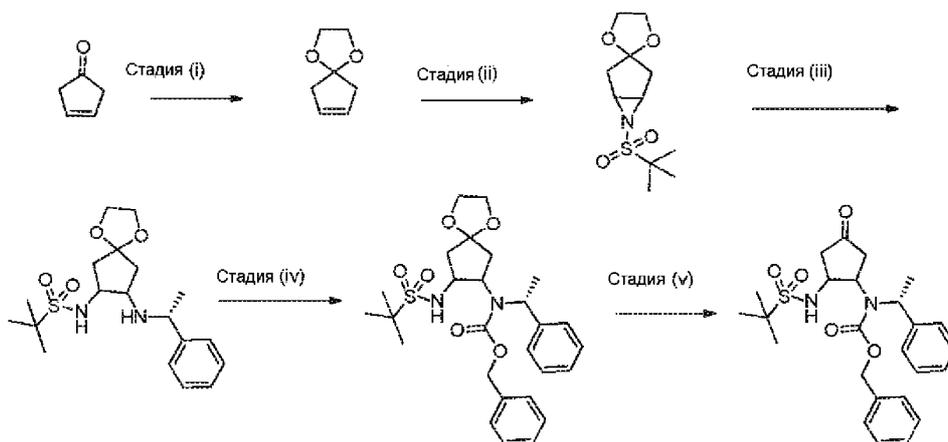
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 2,01-2,42 (м, 2H), 2,55-2,78 (м, 2H), 3,30-3,54 (м, 1H), 3,60-3,75 (м, 1H), 7,50-7,61 (м, 1H), 7,62-7,77 (м, 2H), 7,80-7,91 (м, 1H), 8,08 (с, 2H), 8,51 (уш с, 3H), 8,72-8,88 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 308.

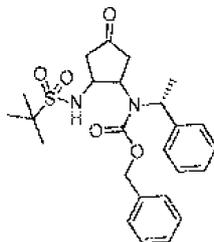
Промежуточное соединение 43. N-Хлор-2-метил-N-натрийпропан-2-сульфонамид



К быстро перемешиваемому раствору гипохлорита натрия (25 мл, 12,76 ммоль), с поддержанием температуры ниже 10°C и в темноте, одной порцией добавляли раствор уксусной кислоты (1,85 мл, 12,76 ммоль) и 2-метилпропан-2-ола (1,22 мл, 12,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали на протяжении 3 мин. Реакционную смесь разделяли и органические части промывали 10% водным карбонатом натрия и водой, сушили над хлоридом кальция и фильтровали с получением трет-бутил гипохлорита (845 мг, 7,78 ммоль). Остаток медленно добавляли к перемешиваемому раствору 2-метилпропан-2-сульфонамида (2 г, 14,58 ммоль) в растворе гидроксида натрия (1 М, 20,60 мл, 20,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, как детально описано в Organic Letters 1999,1, 783-786.



Промежуточное соединение 44. Бензил N-[2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)-4-оксоциклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат



Стадия (i). 1,4-Диоксаспиро[4.4]нон-7-ен.

К раствору триметилсилил трифторметансульфоната (CAS номер 27607-77-8; 0,22 мл, 1,22 ммоль) в ДХМ (12 мл) при -78°C последовательно добавляли 2,2,7,7-тетраметил-3,6-диокса-2,7-дисилаоктан (CAS номер 7381-30-8; 2,51 г, 12,18 ммоль) и циклопент-3-ен при -78°C на протяжении 3 ч, гасили триэтиламино (2 мл, 14,35 ммоль), выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические части сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 2,59 (с, 4H), 3,96 (с, 4H), 5,71 (с, 2H).

Стадия (ii). 6-(2-Метилпропан-2-сульфонил)-6-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,2'-[1,3]диоксолан].

К раствору 1,4-диоксаспиро[4.4]нон-7-ена (370 мг, 2,93 ммоль) и N-хлор-2-метил-N-натрияпропан-2-сульфонамида (Промежуточное соединение 43; 965 мг, 4,99 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) добавляли трибромид триметилфениламмония (CAS номер 4207-56-1; 110 мг, 0,29 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч, затем нагревали до 40°C на протяжении 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния, промывали диэтиловым эфиром и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% диэтиловый эфир/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,45-1,53 (м, 9 H), 2,16-2,23 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 3,77-3,86 (м, 2H), 3,88-3,93 (м, 2H).

Стадия (iii). 2-Метил-N-(8-{{(1R)-1-фенилэтил}амино}-1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)пропан-2-сульфонамид.

К раствору 6-(2-метилпропан-2-сульфонил)-6-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,2'-[1,3]диоксолан] (477 мг, 1,83 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли перхлорат лития (20 мг, 0,19 ммоль) и (R)-1-фенилэтанамина (CAS номер 3886-69-9; 0,29 мл, 2,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником 24 ч. Добавляли еще порции перхлората лития (12 мг, 0,11 ммоль) и (R)-1-фенилэтанамина (0,20 мл, 1,57 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь переносили в сосуд для микроволновки и затем подвергали действию микроволнового излучения при 120°C на протяжении 3 ч. К ней затем добавляли водой (1 мл) и объем уменьшали до трети концентрированием в вакууме. Полученную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-70% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 383.

Стадия (iv). Бензил N-[8-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)-1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат.

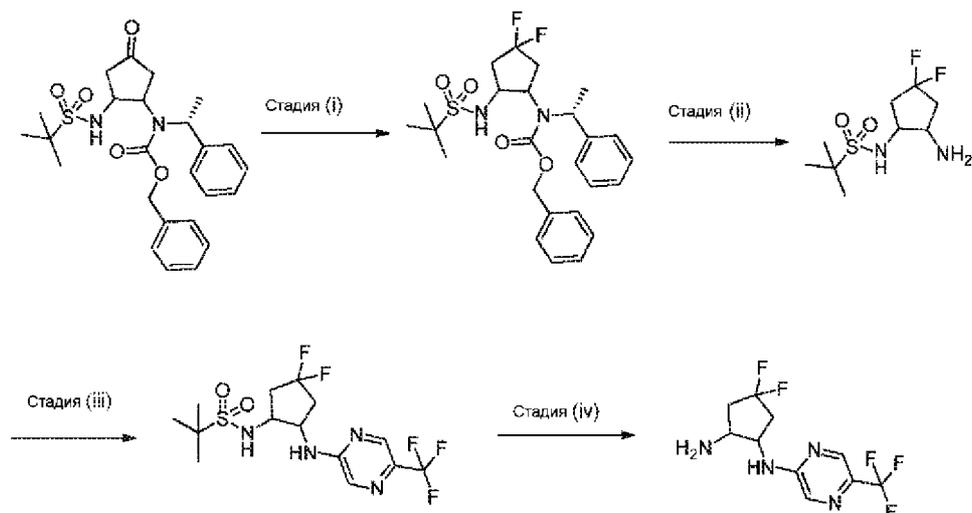
К раствору 2-метил-N-(8-{{(1R)-1-фенилэтил}амино}-1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил)пропан-2-сульфонамида (274 мг, 0,72 ммоль) и карбоната натрия (114 мг, 1,074 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) при 0°C по капле добавляли бензилхлороформат (CAS номер 501-53-1; 0,13 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-70% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>-</sup>: 515.

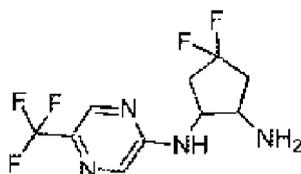
Стадия (v). Бензил N-[2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)-4-оксоциклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат.

К раствору бензил N-[8-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)-1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-ил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамата (331 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (1,1 мл) добавляли HCl (вод, 2 M, 1,65 мл, 3,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 473.



Промежуточное соединение 45. 4,4-Дифтор-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин



Стадия (i). Бензил N-[4,4-дифтор-2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)циклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат.

К раствору бензил N-[2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)-4-оксоциклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамата (Промежуточное соединение 44; 330 мг, 0,70 ммоль) в ДХМ (3,5 мл) при 0°C добавляли трифторид диэтиламиносеры (CAS номер 38078-09-0; 0,92 мл, 6,98 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C на протяжении 20 мин и затем при комнатной температуре на протяжении 5 ч. Реакционную смесь гасили при 0°C насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органические части сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 493.

Стадия (ii). N-(2-Амино-4,4-дифторциклопентил)-2-метилпропан-2-сульфонамид.

Раствор бензил N-[4,4-дифтор-2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)циклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат (130 мг, 0,26 ммоль) и гидроксида палладия на угле (20%, 100 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (3,5 мл) перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 257.

Стадия (iii). N-(4,4-Дифтор-2-{[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]амино}циклопентил)-2-метилпропан-2-сульфонамид.

К раствору N-(2-амино-4,4-дифторциклопентил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (66 мг, 0,26 ммоль) в ДМСО (650 мкл) добавляли DIPEA (135 мкл, 0,77 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиазин (CAS номер 799557-87-2; 47 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали при 120°C на протяжении 18 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-60% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,42 (с, 9 H), 1,92-2,04 (м, 1H), 2,12-2,30 (м, 1H), 2,68-2,85 (м, 1H), 2,96-3,12 (м, 1H), 3,86-4,03 (м, 1H), 4,18-4,27 (м, 1H), 4,43-4,54 (м, 1H), 5,90-6,04 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,34 (с, 1H).

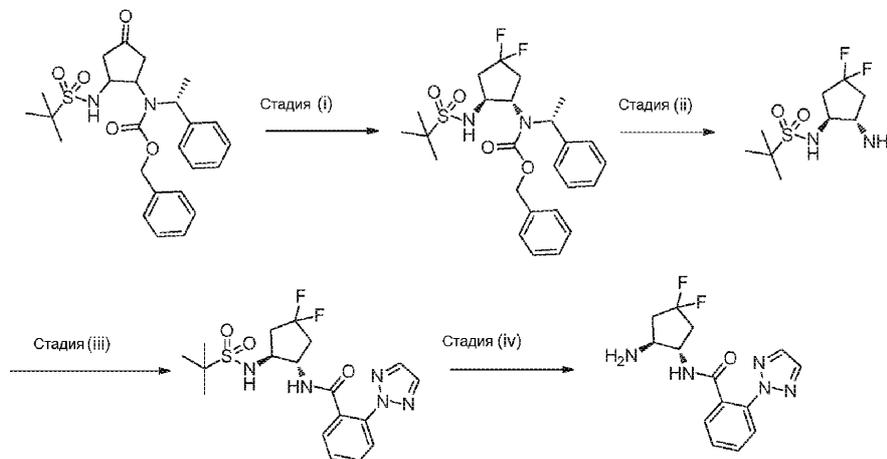
МС ЭС<sup>+</sup>: 403.

Стадия (iv). 4,4-Дифтор-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин.

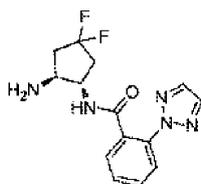
К раствору N-(4,4-дифтор-2-{[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]амино}циклопентил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (45 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C добавляли анизол (CAS номер 100-66-3; 0,22 мл, 2,01 ммоль), после чего по капле добавляли трифторметансульфовую кислоту в ДХМ (0,2 M, 2,5 мл, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1 ч и затем при комнат-

ной температуре на протяжении 2 ч. Добавляли дополнительную порцию трифторметансульфоновой кислоты в ДХМ (0,2 М, 0,5 мл, 0,100 ммоль), реакционную смесь перемешивали на протяжении еще 1 ч при комнатной температуре и затем гасили гидроксидом натрия (0,1 М) до получения pH 11. Реакционную смесь затем экстрагировали ДХМ. Органические части фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиака в метаноле) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 283.



Промежуточное соединение 46. N-[(1S,2S)-2-Амино-4,4-дифторциклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



Стадия (i). Бензил N-[(1S,2S)-4,4-дифтор-2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)циклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамат.

К раствору бензил N-[2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)-4-оксоциклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамата (Промежуточное соединение 44; 6,39 г, 13,52 ммоль) в ДХМ (67,6 мл) при 0°C добавляли трифторид диэтиламиносеры (CAS номер 38078-09-0; 8,93 мл, 67,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C на протяжении 15 мин и затем при комнатной температуре на протяжении 3,5 ч. Добавляли еще порцию трифторида диэтиламиносеры (3 мл, 22,71 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении еще 2 ч. Реакционную смесь затем гасили при 0°C путем прибавления насыщенного раствора бикарбоната натрия до получения pH 7. Реакционную смесь затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические растворы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 35-60% диэтиловый эфир/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС: 493.

Стадия (ii). N-[(1S,2S)-2-Амино-4,4-дифторциклопентил]-2-метилпропан-2-сульфонамид.

Раствор бензил N-[(1S,2S)-4,4-дифтор-2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)циклопентил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]карбамата (2,24 г, 4,53 ммоль) и гидроксида палладия на угле (20%, 1,59 г, 2,26 ммоль) в метаноле (65 мл) перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 17 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,44 (с, 9 H), 1,84-2,17 (м, 2H), 2,52-2,67 (м, 1H), 2,68-2,85 (м, 1H), 3,26-3,38 (м, 1H), 3,57-3,68 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 257.

Стадия (iii). N-[(1S,2S)-4,4-Дифтор-2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид.

К раствору N-[(1S,2S)-2-амино-4,4-дифторциклопентил]-2-метилпропан-2-сульфонамида (1,03 г, 4,02 ммоль) в сухом ДХМ (13,4 мл) добавляли 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (CAS номер 1001401-62-2; 0,91 г, 4,82 ммоль), EDC (2,31 г, 12,06 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (1,64 г, 12,06 ммоль) и DIPEA (2,11 мл, 12,6 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-80% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

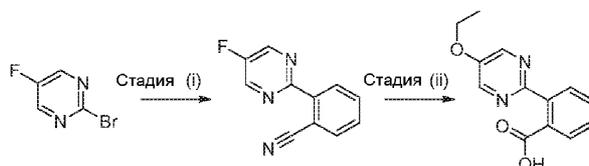
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,36-1,44 (м, 9 H), 1,93-2,08 (м, 1H), 2,10-2,28 (м, 1H), 2,65-2,84 (м, 2H), 3,75-3,96 (м, 1H), 4,24-4,41 (м, 1H), 4,89-5,06 (м, 1H), 6,35-6,52 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,61-7,70 (м, 2H), 7,83-7,88 (м, 1H), 7,90 (с, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 428.

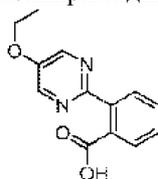
Стадия (iv). N-[(1S,2S)-2-Амино-4,4-дифторциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид.

К раствору N-[(1S,2S)-4,4-дифтор-2-(2-метилпропан-2-сульфонамидо)циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (1,7 г, 3,98 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C добавляли анизол (CAS номер 100-66-3; 7,82 мл, 71,6 ммоль), после чего по капле добавляли трифторметансульфовую кислоту в ДХМ (0,2 М, 1,55 мл, 17,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C на протяжении 1 ч и затем при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакционную смесь гасили гидроксидом натрия (0,2 М) до получения pH 11 и затем экстрагировали ДХМ, органические части фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиака в метаноле) с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 308.



Промежуточное соединение 47. 2-(5-Этоксипиримидин-2-ил)бензойная кислота



Стадия (i). 2-(5-Фторпиримидин-2-ил)бензонитрил.

Суспензию 2-бром-5-фторпиримидина (CAS номер 947533-45-1; 301 мг, 1,70 ммоль), карбоната калия (705 мг, 5,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (62 мг, 0,085 ммоль) в ДМФ (5 мл) вакуумировали и промывали азотом. К ней затем добавляли (2-цианопенил)бороновую кислоту (CAS номер 138642-62-3; 300 мг, 2,04 ммоль) и реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 10 мин и затем при 130°C на протяжении 35 мин. Реакцию разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite"). Органические части промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

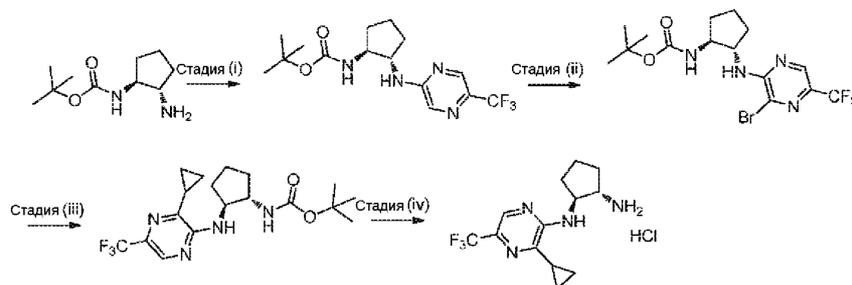
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 7,54-7,65 (м, 1H), 7,67-7,79 (м, 1H), 7,81-7,92 (м, 1H), 8,27-8,40 (м, 1H), 8,78 (с, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 200.

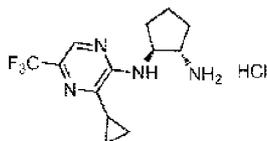
Стадия (ii). 2-(5-Этоксипиримидин-2-ил)бензойная кислота.

К раствору 2-(5-фторпиримидин-2-ил)бензонитрила (40 мг, 0,20 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли гидроксид натрия (3 М, 3 мл, 9,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении 20 ч и затем концентрировали в вакууме. Реакцию разбавляли водой и по капле добавляли концентрированную HCl до pH 2. Водный слой концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в метаноле, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

МС ЭС<sup>+</sup>: 243.



Промежуточное соединение 48. (1S,2S)-1-N-[3-Циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид



Стадия (i). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]карбамат.

Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиазина (CAS номер 799557-87-2; 6,78 мл, 54,9 ммоль), трет-бутил N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]карбамата (CAS номер 586961-34-4; 10 г, 49,9 ммоль) и DIPEA (26,2 мл, 150 ммоль) в ДМСО (160 мл) нагревали при 140°C на протяжении 18 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл), фильтровали через гидрофобную фритту, дополнительно сушили над сульфатом магния и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-40% этилацетат/керосин). Загрязненные фракции затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-40% этилацетат/керосин) и объединяли с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,29 (с, 9 H), 1,40-1,54 (м, 2H), 1,58-1,73 (м, 2H), 1,86-2,10 (м, 2H), 3,68-3,83 (м, 1H), 4,07-4,17 (м, 1H), 6,83-6,96 (м, 1H), 7,84-7,95 (м, 1H), 7,99 (уш с, 1H), 8,28-8,37 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 347.

Стадия (ii). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-бром-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-карбамат.

К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-карбамата (11,61 г, 33,5 ммоль) в ДХМ (70 мл) и ацетонитриле (35 мл) при 0°C добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (12,53 г, 70,4 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении 20 ч. Смесь концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,29 (с, 9 H), 1,42-1,73 (м, 4H), 1,82-1,96 (м, 1H), 1,98-2,13 (м, 1H), 3,92-4,17 (м, 2H), 6,90-7,01 (м, 1H), 7,39-7,48 (м, 1H), 8,43 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 425, 427.

Стадия (iii). трет-Бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]карбамат.

Суспензию трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-бром-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-карбамата (2,44 г, 5,73 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (2,46 г, 28,6 ммоль), карбоната калия (3,17 г, 22,9 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия (0,662 г, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (4 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 2 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,83-0,91 (м, 2H), 0,96-1,03 (м, 2H), 1,29 (с, 9 H), 1,44-1,58 (м, 2H), 1,59-1,73 (м, 2H), 1,85-1,96 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,15-2,24 (м, 1H), 3,89-4,00 (м, 1H), 4,11-4,27 (м, 1H), 6,88-7,00 (м, 1H), 7,23-7,38 (м, 1H), 8,14 (с, 1H).

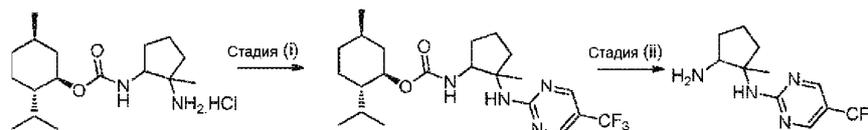
МС ЭС<sup>+</sup>: 387.

Стадия (iv). (1S,2S)-1-N-[3-Циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид.

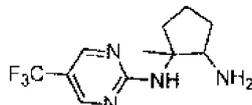
К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-{{3-циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]карбамата (1,54 г, 3,99 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 10 мл, 40 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 20 ч и затем концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,80-0,92 (м, 1H), 0,94-1,12 (м, 3H), 1,57-1,89 (м, 4H), 2,03-2,26 (м, 2H), 2,36-2,48 (м, 1H), 3,52-3,69 (м, 1H), 4,30-4,48 (м, 1H), 7,67-7,80 (м, 1H), 8,15-8,40 (м, 4H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 287.



Промежуточное соединение 50. 1-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин



Стадия (i). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-метил-2-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]циклопентил)карбамат.

Раствор (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)-карбамата гидрохлорида (Промежуточное соединение 27; 2,0 г, 6,01 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 69034-12-4; 1,21 г, 6,61 ммоль) и DIPEA (3,15 мл, 18,02 ммоль) в сухом ДМСО (15 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 4 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и насыщенным солевым раствором. Водный слой экстрагировали еще этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (3×125 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% диэтиловый эфир/керосин) с получением указанного в заголовке соединения как одного транс-энантиомера.

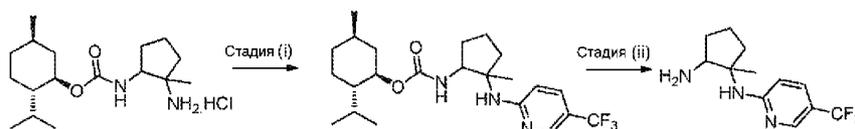
МС ЭС<sup>+</sup>: 443.

Стадия (ii). 1-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин.

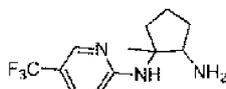
К раствору (1R,2S,5R)-5-метил-2-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]циклопентил)карбамата (1,04 г, 2,35 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) добавляли HBr (1,28 мл, 23,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали закрытой и нагревали при 90°C на протяжении ночи. К ней затем добавляли еще HBr (1,28 мл, 23,48 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении 24 ч. Добавляли еще уксусную кислоту (5 мл) и HBr (5 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C на протяжении 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно перегоняли с толуолом. Полученный остаток очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиак в метаноле) с получением указанного в заголовке соединения как одного транс-энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,25-1,43 (м, 4H), 1,60-1,73 (м, 2H), 1,86-2,00 (м, 1H), 2,00-2,16 (м, 2H), 3,30-3,37 (м, 1H), 5,84 (уш с, 1H), 8,32-8,56 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 261.



Промежуточное соединение 51. 1-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин



Стадия (i). (1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-метил-2-[[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино]циклопентил)карбамат.

Раствор (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-амино-2-метилциклопентил)-карбамата гидрохлорида (Промежуточное соединение 27; 1,50 г, 4,51 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 69045-82-5; 0,652 мл, 5,41 ммоль) и DIPEA (2,36 мл, 13,5 ммоль) в ДМСО (10 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом (200 мл) и насыщенным солевым раствором бикарбоната натрия (100 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-20% диэтиловый эфир/керосин) с получением указанного в заголовке соединения как одного транс-энантиомера.

МС ЭС<sup>+</sup>: 442.

Стадия (ii). 1-Метил-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин.

К раствору (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил N-(2-метил-2-[[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино]циклопентил)карбамата в уксусной кислоте (3 мл) добавляли HBr (6 М, 1,68 мл,

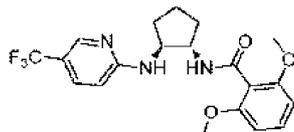
10,10 ммоль). Реакцию закрывали и нагревали при 90°C на протяжении 24 ч. К ней затем добавляли еще HBr (6 М, 1,68 мл, 10,10 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении 24 ч. Реакцию концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиака в метаноле). Продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 5-100% вода (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения как одного транс-энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ м.д. 1,33 (с, 3H), 1,43-1,58 (м, 1H), 1,66-1,78 (м, 2H), 1,84-1,97 (м, 1H), 2,04-2,16 (м, 2H), 3,21-3,36 (м, 1H), 5,14-5,21 (м, 1H), 6,43-6,55 (м, 1H), 7,47-7,60 (м, 1H), 8,25-8,33 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 260.

## 2. Примеры

Пример 1. 2,6-Диметокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} циклопентил]-бензамид

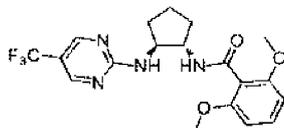


Смесь 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 52334-81-3; 266 мг, 1,46 ммоль), N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2,6-диметоксибензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 5; 400 мг, 1,33 ммоль), DIPEA (0,70 мл, 3,99 ммоль) и ДМСО (4,8 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 2 ч. При охлаждении полученную смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт дополнительно очищали растиранием с диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,39-1,60 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,95-2,11 (м, 2H), 3,32 (с, 6H), 4,03-4,20 (м, 2H), 6,59-6,78 (м, 3H), 7,21-7,34 (м, 2H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,65 7,69 (м, 1H) и 8,08 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 410.

Пример 2. 2,6-Диметокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино} циклопентил]-бензамид

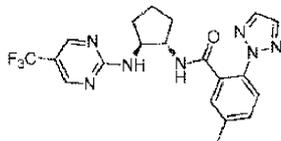


В сосуд для микроволновки загружали N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2,6-диметоксибензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 5; 80 мг, 0,27 ммоль), DIPEA (0,139 мл, 0,80 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (CAS номер 69034-12-4; 0,058 мг, 0,32 ммоль) и сухой NMP (0,9 мл). Полученную смесь подвергали обработке микроволновым излучением при 250°C на протяжении 20 мин. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода с 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,45-1,75 (м, 4H), 1,96-2,14 (м, 2H), 3,61 (с, 6H), 4,18-4,33 (м, 2H), 6,51-6,69 (м, 2H), 7,16-7,38 (м, 1H), 8,03 (м, 2H) и 8,60 (с, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 411.

Пример 3. 5-Метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино} циклопентил]бензамид



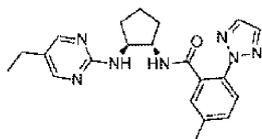
К смеси N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 7; 100 мг, 0,31 ммоль) и NMP (1 мл) добавляли DIPEA (0,200 мг, 1,56 ммоль) и 2-бром-5-(трифторметил)пиримидин (70 мг, 0,31 ммоль). Смесь подвергали обработке микроволновым излучением при 150°C на протяжении 1 ч. При охлаждении, реакционную массу выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN) δ м.д. 1,52-1,59 (м, 2H), 1,74-1,80 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 4,06-4,18 (м, 2H), 6,65-6,67 (м, 1H), 6,90-6,92 (м, 1H), 7,30-7,30 (м, 1H), 7,40-7,42 (м, 1H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,73 (с,

2H), 8,52 (с, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 4. N-[(1S,2S)-2-[(5-Этилпиримидин-2-ил)амино]циклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

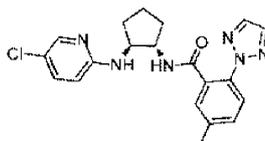


Смесь N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 7; 100 мг, 0,31 ммоль), толуола (1 мл), BINAP (19 мг, 0,03 ммоль), карбоната цезия (404 мг, 0,12 ммоль) и 2-хлор-5-этилпиримидина (CAS номер 111196-81-7; 48 мг, 0,34 ммоль) промывали азотом 5 мин и затем добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (14 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C на протяжении 15 ч и при охлаждении выливали в воду (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,02-1,15 (м, 3H), 1,45-1,49 (м, 2H), 1,50-1,58 (м, 2H), 1,60-1,65 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,33-2,39 (м, 2H), 4,03-4,10 (м, 2H), 6,84-6,86 (м, 1H), 7,22-7,22 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H), 7,61-7,63 (м, 1H), 7,90 (с, 2H), 8,15 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,33-8,35 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 392.

Пример 5. N-[(1S,2S)-2-[(5-Хлорпиримидин-2-ил)амино]циклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

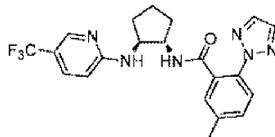


К раствору N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 7; 100 мг, 0,31 ммоль) в толуоле (1,0 мл) добавляли BINAP (19 мг, 0,03 ммоль), карбонат цезия (405 мг, 1,25 ммоль) и 2-бром-5-хлорпиримидин (CAS номер 40473-01-6; 72 мг, 0,38 ммоль). Смесь промывали азотом 5 мин и затем добавляли трис-(дибензилиденацетон)-дипалладий(0) (14 мг, 0,02 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C на протяжении 15 ч. Полученную массу выливали в воду (3 мл) и экстрагировали в этилацетат (3×10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,40-1,52 (м, 2H), 1,63-1,64 (м, 2H), 1,93-2,01 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 3,97-4,06 (м, 2H), 6,56-6,58 (м, 1H), 6,73-6,75 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,62-7,64 (м, 2H), 7,93 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,34-8,36 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 396.

Пример 6. 5-Метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-[(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино]циклопентил]бензамид

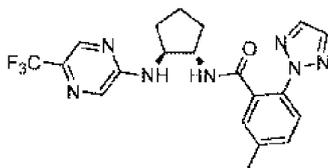


В сосуд для микроволновки загружали N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид (Промежуточное соединение 7; 650 мг, 2,02 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (CAS номер 52334-81-3; 403 мг, 2,22 ммоль) и DIPEA (1058 мкл, 6,06 ммоль) в сухом ДМСО (6,7 мл). Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 120°C на протяжении 2 ч и затем при 140°C на протяжении 5 ч. При охлаждении смесь разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем еще очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния 0-100% ДХМ/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,43-1,59 (м, 2H), 1,62-1,73 (м, 2H), 1,92-2,08 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 4,00-4,45 (м, 2H), 6,62-6,69 (м, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 1H), 7,61-7,67 (м, 2H), 7,93 (с, 2H), 7,28-7,32 (м, 1H), 8,33-8,39 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 431.

Пример 7. 5-Метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

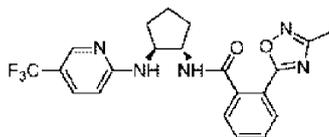


В сосуд для микроволновки загружали N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид (Промежуточное соединение 7; 450 мг, 1,40 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиразин (CAS номер 799557-87-2; 306 мг, 1,68 ммоль) и DIPEA (733 мкл, 4,20 ммоль) в сухом ДМСО (4,7 мл). Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 2 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным солевым раствором и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением кремового твердого вещества, которое затем перекристаллизовали из смеси этилацетата и пентана с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,45-1,60 (м, 2H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,93-2,10 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 4,08-4,25 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,94-7,89 (м, 1H), 8,03-8,08 (уш с, 1H), 8,36 (с, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 8. 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

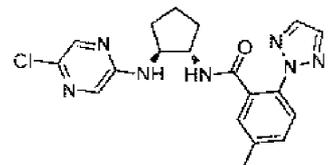


Раствор 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойной кислоты (CAS номер 475105-77-2; 57,4 мг, 0,28 ммоль), (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 72 мг, 0,26 ммоль), НАТУ (146 мг, 0,38 ммоль) и триэтиламина (107 мкл, 0,77 ммоль) в сухом ДМФ (852 мкл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 72 ч. Реакцию разбавляли ДМСО и фильтровали через вату и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,42-1,78 (м, 4H), 1,98-2,15 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 4,10-4,29 (м, 2H), 6,64-6,69 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,62-7,72 (м, 3H), 7,91-7,97 (м, 1H), 8,26 (уш с, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 9. N-[(1S,2S)-2-[(5-Хлорпиразин-2-ил)амино]циклопентил]-5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

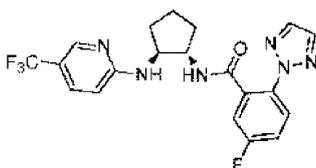


К раствору N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 7; 100 мг, 0,31 ммоль) в NMP (1,0 мл) добавляли DIPEA (160 мг, 1,24 ммоль) и 2,5-дихлорпиразин (CAS номер 19745-07-4; 92 мг, 0,62 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали и нагревали с помощью микроволнового излучения при 180°C на протяжении 15 мин. После завершения, реакционную смесь выливали в воду (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,44-1,56 (м, 2H), 1,62-1,68 (м, 2H), 1,92-2,04 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 4,01-4,10 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,28-7,30 (м, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,62-7,64 (м, 1H), 7,80-7,81 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,35-8,37 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 398.

Пример 10. 5-Фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензимид

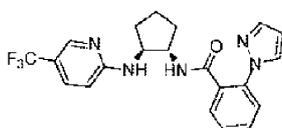


Получали согласно методике для 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 8) из 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 8; 72 мг, 0,26 ммоль) и (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 61 мг, 0,28 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,59 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 2H), 1,92-2,10 (м, 2H), 4,2-4,23 (м, 2H), 6,64-6,70 (м, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,78-7,84 (м, 1H), 7,96 (с, 2H), 8,26-8,29 (уш с, 1H), 8,46-8,51 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 435.

Пример 11. 2-(1H-Пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

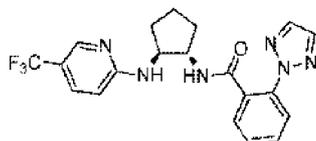


Получали согласно методике для 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 8) из 2-(1H-пиразол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 55317-53-8; 53 мг, 0,28 ммоль) и (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 72 мг, 0,26 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,38-1,53 (м, 2H), 1,60-1,74 (м, 2H), 1,91-2,09 (м, 2H), 3,95-4,18 (м, 2H), 6,28-6,32 (м, 1H), 6,62-6,67 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 1H), 7,60-7,68 (м, 3H), 8,09 (с, 1H), 8,29 (уш с, 1H), 8,44-8,50 (м, 1H), 8,74 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 416.

Пример 12. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

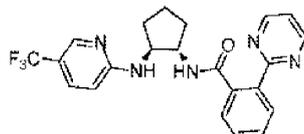


Получали согласно методике для 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 8) из 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 57 мг, 0,28 ммоль) и (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 72 мг, 0,26 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,37-1,60 (м, 2H), 1,61-1,86 (м, 2H), 1,92-2,10 (м, 2H), 4,02-4,20 (м, 2H), 6,70-6,80 (м, 1H), 7,26-7,35 (м, 1H), 7,37-7,53 (м, 2H), 7,45-7,54 (м, 2H), 7,73-7,79 (м, 1H), 7,98 (с, 2H), 8,27 (уш с, 1H), 8,37-8,45 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 417.

Пример 13. 2-(Пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид



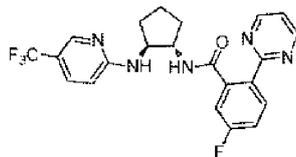
Получали согласно методике для 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 8) из 2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 400892-62-8; 56 мг, 0,28 ммоль) и (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 72 мг, 0,26 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,37-1,73 (м, 4H), 1,94-2,10 (м, 2H), 4,04-4,21 (м, 2H), 6,64-6,69 (м, 1H), 7,33-7,41 (м, 3H), 7,43-7,57 (м, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,95-7,99 (м, 1H), 8,27 (уш с, 2H), 8,83-8,85 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 428.

Пример 14. 5-Фтор-2-(пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-

циклопентил]бензамид

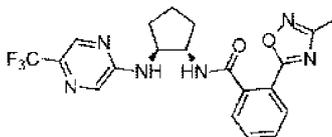


Получали согласно методике для 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 8) из 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1293284-57-7; 61 мг, 0,28 ммоль) и (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 72 мг, 0,26 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,75 (м, 4H), 1,95-2,13 (м, 2H), 4,04-4,23 (м, 2H), 6,63-6,69 (м, 1H), 7,12-7,18 (м, 1H), 7,31-7,45 (м, 3H), 7,60-7,67 (м, 1H), 8,03-8,09 (м, 1H), 8,26 (уш с, 1H), 8,32-8,38 (м, 1H), 8,76-8,92 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 446.

Пример 15. 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

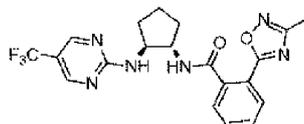


Получали согласно методике для 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 1) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 2; 100 мг, 0,31 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (CAS номер 799557-87-2; 68 мг, 0,37 ммоль). Неочищенную реакцию фильтровали через вату и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,45-1,76 (м, 4H), 2,00-2,18 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 4,16-4,32 (м, 2H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,59-7,74 (м, 2H), 7,92-7,96 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 2H), 8,35 (уш с, 1H), 8,56-8,63 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 433.

Пример 16. 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

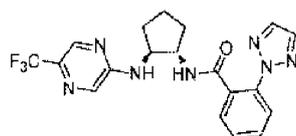


Получали согласно методике для 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 1) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 2; 100 мг, 0,31 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 69034-12-4; 68 мг, 0,37 ммоль). Неочищенную реакцию фильтровали через вату и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,45-1,73 (м, 4H), 1,95-2,13 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 4,21-4,37 (м, 2H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,59-7,71 (м, 2H), 7,91-7,95 (м, 1H), 8,09-8,16 (м, 1H), 8,51-8,64 (м, 3H).

МС ЭС $^+$ : 433.

Пример 17. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

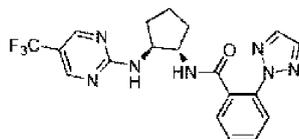


Получали согласно методике для 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 1) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 100 мг, 0,33 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (CAS номер 799557-87-2; 59 мг, 0,33 ммоль). Неочищенную реакцию фильтровали через вату и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,43-1,59 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 2H), 1,95-2,10 (м, 2H), 4,08-4,25 (м, 2H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,92-7,99 (м, 3H), 8,06 (уш с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,39-8,44 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>:418.

Пример 18. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

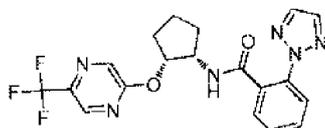


Получали согласно методике для 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 1) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 100 мг, 0,325 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 69034-12-4; 59,3 мг, 0,325 ммоль). Неочищенную реакцию фильтровали через вату и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,45-1,59 (м, 2H), 1,60-1,73 (м, 2H), 1,94-2,08 (м, 2H), 4,13-4,21 (м, 2H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,92 (с, 2H), 8,03-8,08 (м, 1H), 8,35-8,39 (м, 1H), 8,62 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>:418.

Пример 19. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}окси}-циклопентил]бензамид

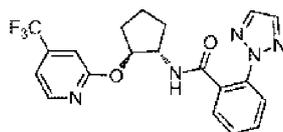


LiHMDS в ТГФ (1,0 М, 0,477 мл, 0,477 ммоль) добавляли к раствору N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 10; 0,100 г, 0,37 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C под азотом. Реакцию перемешивали при этой температуре 1 ч и затем добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (CAS номер 799557-87-2; 0,059 мл, 0,48 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении 5 ч. Реакцию затем гасили водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органические части промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,31-1,43 (м, 1H), 1,57-1,80 (м, 2H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 2H), 4,36-4,45 (м, 1H), 5,39-5,44 (м, 1H), 5,46-5,52 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77-7,86 (м, 4H) и 8,30 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 419.

Пример 20. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}окси}-циклопентил]бензамид

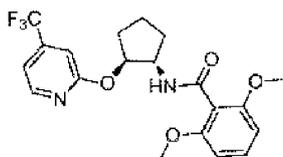


К раствору N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 11; 200 мг, 0,73 ммоль) в сухом ДМФ (1,2 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 29,4 мг, 0,73 ммоль). К ней затем добавляли 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидин (CAS номер 81565-18-6; 133 мг, 0,73 ммоль) как раствор в сухом ДМФ (1,2 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМCO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,52-1,78 (м, 4H), 2,00-2,13 (м, 2H), 4,18-4,30 (м, 1H), 5,30-5,38 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,98 (с, 2H), 8,40-8,48 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>:418.

Пример 21. 2,6-Диметокси-N-[(1S,2S)-2-{{4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}окси}циклопентил]-бензамид

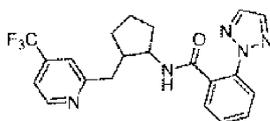


Получали согласно методике для 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}циклопентил]бензамида (Пример 20) из N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 11; 100 мг, 0,37 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (CAS номер 175205-81-9; 100 мг, 0,45 ммоль), за исключением того, что реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч. После обработки полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,64-1,79 (м, 4H), 2,04-2,14 (м, 2H), 3,68 (с, 6H), 4,25-4,31 (м, 1H), 5,29-5,32 (м, 1H), 6,64-6,66 (м, 2H), 7,24-7,32 (м, 3H), 8,17-8,19 (м, 1H), 8,43-8,44 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 411.

Пример 22. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-(2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)-бензамид

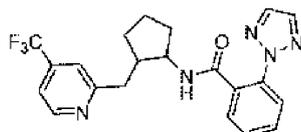


Триэтиламин (0,099 мл, 0,71 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (0,039 г, 0,29 ммоль) и EDC (0,055 г, 0,29 ммоль) добавляли к раствору 2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентан-1-амина (Промежуточное соединение 12; 0,058 г, 0,24 ммоль) и 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 0,054 г, 0,29 ммоль) в ДХМ (3 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 24 ч и затем разбавляли ДХМ (40 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органические части сушили над сульфатом магния, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-80% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,19-1,31 (м, 1H), 1,39-1,49 (м, 1H), 1,50-1,64 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,91-2,02 (м, 1H), 2,48-2,59 (м, 1H), 2,68-2,76 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 1H), 4,36-4,45 (м, 1H), 6,45-6,53 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,48-7,54 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,82 (с, 2H) и 8,59-8,62 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 416.

Пример 23. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-(2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)-бензамид

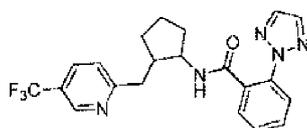


Получали согласно методике для 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)бензамида (Пример 22), за исключением того, что затем хирально разделяли с использованием SFC (система Waters prep30/МС, используя 20% этанол, Daicel IA 10x250 мм длина колонки при 30 мл/мин, 40°C и 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,15-1,35 (м, 1H), 1,35-1,79 (м, 4H), 1,85-2,06 (м, 1H), 2,42-2,63 (м, 1H), 2,64-2,79 (м, 1H), 2,95-3,16 (м, 1H), 4,28-4,53 (м, 1H), 6,44-6,59 (м, 1H), 7,26-7,43 (м, 2H), 7,43-7,68 (м, 3H), 7,69-7,77 (м, 1H), 7,82 (с, 2H), 8,54-8,68 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 416.

Пример 24. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-(2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)-бензамид



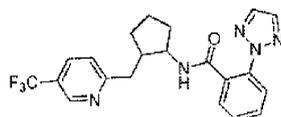
Получали согласно методике для 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}циклопентил)бензамида (Пример 22) из 2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-циклопентан-1-амина (Промежуточное соединение 13; 33 мг, 0,14 ммоль) и 2-(2H-1,2,3-триазол-2-

ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 31 мг, 0,16 ммоль) и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,22-1,32 (м, 1H), 1,38-1,48 (м, 1H), 1,50-1,65 (м, 2H), 1,66-1,77 (м, 1H), 1,90-2,01 (м, 1H), 2,47-2,58 (м, 1H), 2,69-2,77 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 1H), 4,36-4,45 (м, 1H), 6,37-6,44 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,84-7,86 (м, 1H) и 8,67-8,71 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 416.

Пример 25. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-(2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}циклопентил)-бензамид

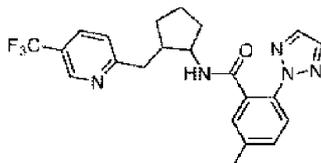


Получали согласно методике для 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}циклопентил)бензамида (Пример 24), за исключением того, что ее затем хирально разделяли с использованием SFC (система Waters prep30/МС, используя 20% этанол, Daicel IA 10 мм вдх250 мм длина колонок при 30 мл/мин, 40°C и 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,14-1,35 (м, 1H), 1,35-1,81 (м, 4H), 1,86-2,08 (м, 1H), 2,41-2,60 (м, 1H), 2,62-2,81 (м, 1H), 2,95-3,13 (м, 1H), 4,29-4,50 (м, 1H), 6,35-6,49 (м, 1H), 7,23-7,35 (м, 1H), 7,44-7,67 (м, 3H), 7,68-7,77 (м, 1H), 7,77-7,88 (м, 3H), 8,69 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 416.

Пример 26. 5-Метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}циклопентил)бензамид

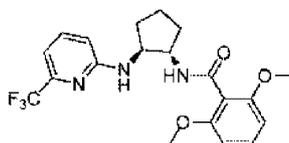


К раствору 2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}циклопентан-1-амина гидрохлорида (Промежуточное соединение 36; 0,60 г, 2,44 ммоль) в ДМТ (5 мл) добавляли DIPEA (0,63 г, 4,80 ммоль), TBTU (0,94 г, 2,93 ммоль) и добавляли 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (Промежуточное соединение 6; 0,49 г, 2,44 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч и затем разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (10,0 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (50 мл) и объединенные органические растворы концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-2% метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  м.д. 1,61-1,38 (м, 6H), 2,33 (с, 3H), 2,68-2,74 (м, 1H), 3,04-3,09 (м, 1H), 4,24-4,26 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,41-7,43 (м, 1H), 7,47-7,49 (м, 1H), 7,64-7,66 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,09-8,11 (м, 1H), 8,28-8,30 (м, 1H), 8,87 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 430.

Пример 27. 2,6-Диметокси-N-[(1S,2S)-2-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}циклопентил]-бензамид



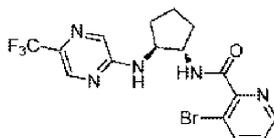
В сосуд для микроволновки загружали N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2,6-диметоксибензамида гидрохлорид (Промежуточное соединение 5; 80 мг, 0,266 ммоль) в сухом NMP (1 мл). Затем добавляли DIPEA (138 мкл, 0,798 ммоль) и 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин (CAS номер 94239-04-0; 53 мг, 0,319 ммоль). Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 200°C на протяжении 30 мин и затем при 250°C на протяжении 20 мин. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% амиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,44-1,58 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,97-2,10 (м, 2H), 3,63 (с, 6H), 3,95-4,04 (м, 1H), 4,04-4,13 (м, 1H), 6,55-6,67 (м, 2H), 6,84-6,92 (м, 2H), 7,05-7,11 (м, 1H), 7,21-7,29 (м, 1H), 7,55-7,62 (м, 1H), 8,02-8,09 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 410.

Пример 28. 3-Бром-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-

карбоксамид

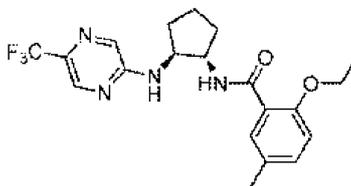


EDC (509 мг, 2,65 ммоль) добавляли к раствору 3-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (429 мг, 2,12 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ола (361 мг, 2,65 ммоль), (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 500 мг, 1,77 ммоль) и триэтиламина (0,74 мл, 5,31 ммоль) в ДХМ (5,9 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разбавляли ДХМ, промывали водой, насыщенным соевым раствором, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-*d*<sub>2</sub>) δ м.д. 1,57-1,82 (м, 2Н), 1,82-2,04 (м, 2Н), 2,19-2,35 (м, 1Н), 2,35-2,47 (м, 1Н), 4,06-4,23 (м, 1Н), 4,24-4,39 (м, 1Н), 6,99 (уш с, 1Н), 7,27-7,32 (м, 1Н), 8,02-8,06 (м, 1Н), 8,11-8,21 (м, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,46-8,52 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 29. 2-Этокси-5-метил-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]циклопентил]-бензамид

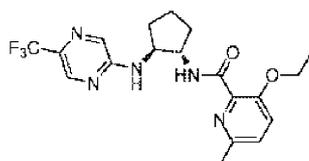


Получали согласно методике для 3-бром-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]циклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Пример 28) из (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 75 мг, 0,27 ммоль) и 2-этокси-5-метилбензойной кислоты 5 (CAS номер 854645-34-4; 57 мг, 0,32 ммоль) и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-*d*<sub>2</sub>) δ м.д. 1,47 (т, *J*=6,95 Гц, 3Н), 1,57-1,71 (м, 2Н), 1,82-1,97 (м, 2Н), 2,14-2,28 (м, 1Н), 2,31 (с, 3Н), 2,41-2,54 (м, 1Н), 3,84-3,94 (м, 1Н), 4,15 (к, *J*=6,95 Гц, 2Н), 4,35-4,49 (м, 1Н), 6,85-6,90 (м, 1Н), 7,22-7,28 (м, 1Н), 7,92-7,96 (м, 1Н), 8,08 (уш с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,38-8,47 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 409.

Пример 30. 3-Этокси-6-метил-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]циклопентил]-пиридин-2-карбоксамид

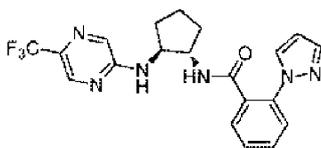


Получали согласно методике для 3-бром-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]циклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Пример 28) из (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 75 мг, 0,27 ммоль) и 3-этокси-6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228188-14-4; 58 мг, 0,32 ммоль) и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин), после чего разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические части фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-*d*<sub>2</sub>) δ м.д. 1,39-1,47 (м, 3Н), 1,51-1,63 (м, 1Н), 1,63-1,76 (м, 1Н), 1,82-1,95 (м, 2Н), 2,17-2,30 (м, 1Н), 2,39-2,49 (м, 1Н), 2,50 (с, 3Н), 3,95-4,06 (м, 1Н), 4,07-4,14 (м, 2Н), 4,32-4,47 (м, 1Н), 6,64-7,05 (м, 1Н), 7,20-7,36 (м, 2Н), 7,97-8,10 (м, 2Н), 8,23-8,25 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 410.

Пример 31. 2-(1H-Пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

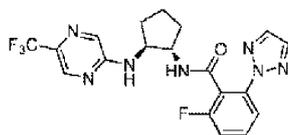


Раствор (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 213 мг, 0,75 ммоль), НАТУ (430 мг, 1,13 ммоль), триэтиламина (0,315 мл, 2,26 ммоль) и 2-(1H-пиразол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 55317-53-8; 156 мг, 0,83 ммоль) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Остаток затем разделяли между ДХМ и насыщенный раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,39-1,53 (м, 2H), 1,60-1,72 (м, 2H), 1,92-2,07 (м, 2H), 4,09-4,20 (м, 2H), 6,27-6,31 (м, 1H), 7,35-7,44 (м, 2H), 7,51-7,60 (м, 3H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,36-8,41 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 417.

Пример 32. 2-Фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

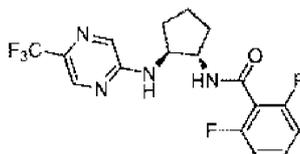


Получали согласно методике для 2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамида (Пример 31) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 213 мг, 0,75 ммоль) и 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1186050-58-7; 172 мг, 0,83 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,43-1,59 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 2H), 1,96-2,08 (м, 2H), 4,12-4,24 (м, 2H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,94-8,00 (м, 3H), 8,06 (уш с, 1H), 8,35 (с, 1H) и 8,60-8,65 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 436.

Пример 33. 2,6-Дифтор-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

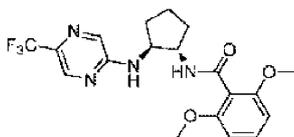


Получали согласно методике для 2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамида (Пример 31) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 213 мг, 0,75 ммоль) и 2,6-дифторбензойной кислоты (CAS номер 385-00-2; 131 мг, 0,83 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,44-1,60 (м, 2H), 1,68-1,77 (м, 2H), 2,01-2,14 (м, 2H), 4,18-4,29 (м, 2H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,79-8,87 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 387.

Пример 34. 2,6-Диметокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

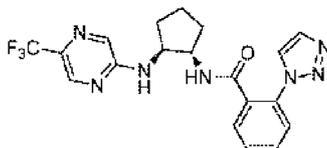


Получали согласно методике для 2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамида (Пример 31) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 213 мг, 0,75 ммоль) и 2,6-диметоксибензойной кислоты (CAS номер 1466-76-8; 151 мг, 0,83 ммоль), за исключением того, что остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,43-1,60 (м, 2H), 1,64-1,75 (м, 2H), 1,95-2,09 (м, 2H), 3,61 (с, 6H), 4,13-4,24 (м, 2H), 6,60-6,64 (м, 2H), 7,21-7,28 (м, 1H), 7,93-8,01 (м, 1H), 8,03-8,12 (м, 2H) и 8,34 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 411.

Пример 35. 2-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

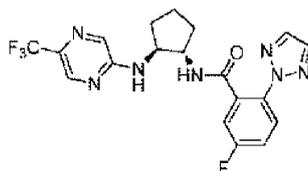


Получали согласно методике для 2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 31) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 213 мг, 0,75 ммоль) и 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1085458-53-2; 157 мг, 0,83 ммоль), за исключением того, что затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,35-1,49 (м, 2H), 1,58-1,72 (м, 2H), 1,87-2,09 (м, 2H), 4,01-4,19 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 1H), 7,55-7,69 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,89-7,98 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 418.

Пример 36. 5-Фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

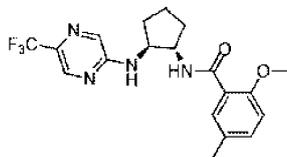


Получали согласно методике для 2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 31) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 213 мг, 0,75 ммоль) и 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 8; 172 мг, 0,83 ммоль), за исключением того, что затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,41-1,60 (м, 2H), 1,61-1,77 (м, 2H), 1,93-2,10 (м, 2H), 4,02-4,26 (м, 2H), 7,22-7,33 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,75-7,85 (м, 1H), 7,90-8,00 (м, 3H), 8,00-8,08 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,45-8,54 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 436.

Пример 37. 2-Метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-бензамид

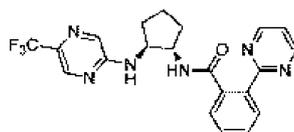


Раствор (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 75 мг, 0,27 ммоль), 2-метокси-5-метилбензойной кислоты (CAS номер 25045-36-7; 53 мг, 0,32 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (61 мг, 0,40 ммоль), EDC (76 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (111 мкл, 0,80 ммоль) в сухом ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 24 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ (3 мл) и водой (2 мл), фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,49-1,74 (м, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 2,16-2,27 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,41-2,54 (м, 1H), 3,86-4,01 (м, 4H), 4,40-4,53 (м, 1H), 6,82-7,04 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,86-8,00 (м, 2H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,24 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 395.

Пример 38. 2-(Пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

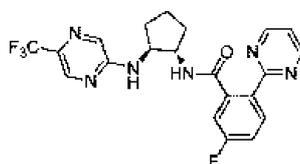


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 75 мг, 0,27 ммоль) и 2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 400892-62-8; 64 мг, 0,32 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,44-1,59 (м, 2H), 1,75-1,89 (м, 2H), 2,11-2,24 (м, 1H), 2,32-2,45 (м, 1H), 3,86-3,98 (м, 1H), 4,20-4,34 (м, 1H), 6,40-6,44 (м, 1H), 6,53-6,71 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,44-7,59 (м, 3H), 7,85 (с, 1H), 7,97-8,08 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,51-8,60 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 429.

Пример 39. 5-Фтор-2-(пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

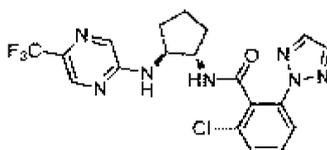


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14, 75 мг, 0,27 ммоль) и 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1293284-57-7; 69 мг, 0,32 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,48-1,70 (м, 2H), 1,74-1,98 (м, 2H), 2,17-2,43 (м, 2H), 3,94-4,09 (м, 1H), 4,17-4,28 (м, 1H), 6,47-6,61 (м, 1H), 6,83-7,05 (м, 1H), 7,07-7,13 (м, 1H), 7,17-7,28 (м, 2H), 7,96-8,08 (м, 1H), 8,09-8,19 (м, 2H), 8,53-8,62 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 447.

Пример 40. 2-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

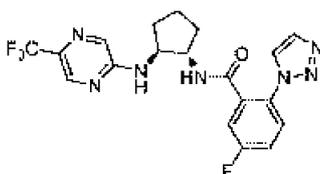


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,265 ммоль) и 2-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 15; 71 мг, 0,318 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,52-1,67 (м, 2H), 1,81-1,95 (м, 2H), 2,21-2,41 (м, 2H), 4,04-4,15 (м, 1H), 4,24-4,38 (м, 1H), 6,14-6,29 (м, 1H), 6,47-6,62 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 2H), 7,61 (с, 2H), 7,88-7,96 (м, 2H), 8,17 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 452.

Пример 41. 5-Фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

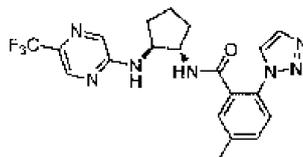


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 5-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 9; 66 мг, 0,32 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,39-1,64 (м, 2H), 1,77-1,92 (м, 2H), 2,08-2,22 (м, 1H), 2,25-2,41 (м, 1H), 3,92-4,04 (м, 1H), 4,08-4,23 (м, 1H), 6,28-6,47 (м, 1H), 6,69-6,80 (м, 1H), 7,28-7,44 (м, 2H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,72 (д,  $J=1,01$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=1,01$  Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,24 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 436.

Пример 42. 5-Метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

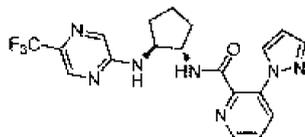


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 5-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1149352-55-5; 65 мг, 0,32 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,65 (м, 2H), 1,76-1,91 (м, 2H), 2,07-2,19 (м, 1H), 2,27-2,40 (м, 1H), 3,89-4,05 (м, 1H), 4,09-4,28 (м, 1H), 6,55-6,78 (м, 2H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,43-7,49 (м, 2H), 7,70 (д,  $J=1,01$  Гц, 1H), 7,86 (д,  $J=1,01$  Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,23 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 432.

Пример 43. 3-(1H-Пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]пиридин-2-карбоксамид

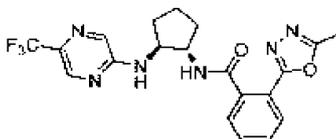


Раствор 3-бром-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Пример 28; 100 мг, 0,23 ммоль), 1H-пиразола (CAS номер 288-13-1; 32 мг, 0,47 ммоль), карбоната цезия (151 мг, 0,47 ммоль), йодида меди (I) (2,2 мг, 0,012 ммоль) и транс-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,7 мг, 0,012 ммоль) в сухом ДМФ (0,8 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 120°C на протяжении 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой ( $\times 3$ ) и насыщенным соевым раствором, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМЕ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,59 (м, 1H), 1,59-1,77 (м, 1H), 1,77-1,93 (м, 2H), 2,10-2,31 (м, 1H), 2,31-2,48 (м, 1H), 3,94-4,18 (м, 1H), 4,19-4,35 (м, 1H), 6,21-6,36 (м, 1H), 6,37-6,43 (м, 1H), 7,51-7,58 (м, 1H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,84-7,88 (м, 1H), 7,90-7,96 (м, 1H), 7,97-8,07 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,49-8,59 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 418.

Пример 44. 2-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

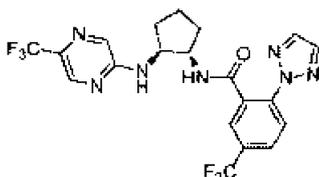


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида 20 (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 898289-64-0; 75 мг, 0,37 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,53-1,69 (м, 2H), 1,80-1,94 (м, 2H), 2,23-2,34 (м, 1H), 2,37-2,47 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 3,98-4,14 (м, 1H), 4,26-4,40 (м, 1H), 6,53-6,74 (м, 1H), 6,78-6,90 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 2H), 7,80-7,90 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,15 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 433.

Пример 45. 2-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)-5-(трифторметил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

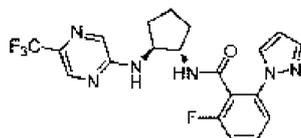


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5 (трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37a; CAS номер 1384066-81-2; 94 мг, 0,37 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,49-1,73 (м, 2Н), 1,75-2,00 (м, 2Н), 2,21-2,40 (м, 2Н), 4,03-4,16 (м, 1Н), 4,15-4,30 (м, 1Н), 6,58-6,67 (м, 1Н), 6,67-6,89 (м, 1Н), 7,64-7,71 (м, 2Н), 7,76-7,80 (м, 1Н), 7,81-7,86 (м, 1Н), 8,01-8,06 (м, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 486.

Пример 46. 2-Фтор-6-(1Н-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

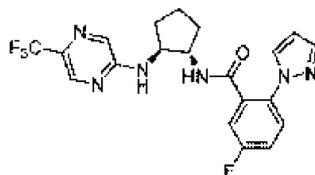


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 2-фтор-6-(1Н-пиразол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1521055-55-9; 75 мг, 0,37 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,41-1,59 (м, 2Н), 1,73-1,93 (м, 2Н), 2,12-2,38 (м, 2Н), 3,93-4,04 (м, 1Н), 4,16-4,27 (м, 1Н), 6,24 (с, 1Н), 6,52-6,60 (м, 1Н), 7,10-7,18 (м, 1Н), 7,29-7,35 (м, 1Н), 7,42-7,53 (м, 2Н), 7,72-7,76 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 435.

Пример 47. 5-Фтор-2-(1Н-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

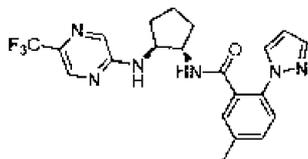


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 5-фтор-2-(1Н-пиразол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1152964-04-9; 75 мг, 0,37 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,30-1,58 (м, 2Н), 1,68-1,90 (м, 2Н), 1,97-2,11 (м, 1Н), 2,22-2,36 (м, 1Н), 3,70-3,81 (м, 1Н), 4,08-4,21 (м, 1Н), 6,31-6,39 (м, 2Н), 6,73-6,81 (м, 1Н), 7,21-7,30 (м, 1Н), 7,36-7,42 (м, 1Н), 7,42-7,49 (м, 1Н), 7,61 (с, 2Н), 7,99 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 435.

Пример 48. 5-Метил-2-(1Н-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

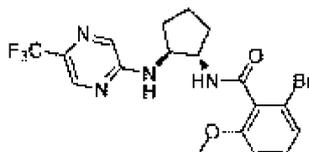


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 5-метил-2-(1H-пирозол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1214622-46-4; 74 мг, 0,37 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,37-1,51 (м, 1H), 1,53-1,70 (м, 1H), 1,71-1,95 (м, 2H), 2,01-2,13 (м, 1H), 2,26-2,38 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 3,75-3,86 (м, 1H), 4,13-4,25 (м, 1H), 6,36-6,41 (м, 1H), 6,75-6,81 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,55-7,60 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H), 8,16-8,20 (м, 1H), 8,24 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 431.

Пример 49. 2-Бром-6-метокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-бензамид

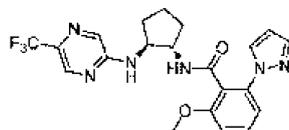


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 250 мг, 0,88 ммоль) и 2-бром-6-метоксибензойной кислоты (CAS номер 31786-45-5; 245 мг, 1,06 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,55-1,74 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 2H), 2,19-2,43 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 4,14-4,27 (м, 1H), 4,30-4,41 (м, 1H), 6,33-6,39 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,18-7,26 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,23-8,27 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 559.

Пример 50. 2-Метокси-6-(1H-пирозол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]бензамид

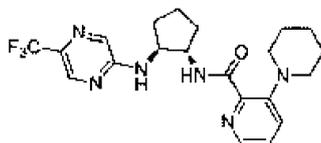


Получали согласно методике для 3-(1H-пирозол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид (Пример 43) из 2-бром-6-метокси-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 49; 100 мг, 0,218 ммоль) и 1H-пирозола (30 мг, 0,435 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,34-1,59 (м, 2H), 1,69-1,90 (м, 2H), 2,04-2,18 (м, 1H), 2,24-2,39 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,81-3,93 (м, 1H), 4,14-4,28 (м, 1H), 6, 12-6, 18 (м, 1H), 6,28-6,37 (м, 2H), 6,89-6,99 (м, 1H), 7,06-7,13 (м, 1H), 7,37-7,48 (м, 2H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,21 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 447.

Пример 51. 3-(Пиперидин-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}-циклопентил]пиридин-2-карбоксамид

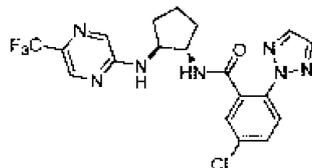


Раствор (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль), 3-(пиперидин-1-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 898289-01-5; 66 мг, 0,32 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (54 мг, 0,40 ммоль), EDC (76 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (0,111 мл, 0,80 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) и затем еще очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,46-1,63 (м, 2H), 1,65-1,79 (м, 6H), 1,83-1,96 (м, 2H), 2,17-2,32 (м, 1H), 2,41-2,56 (м, 1H), 2,88-3,05 (м, 4H), 3,91-4,05 (м, 1H), 4,35-4,52 (м, 1H), 6,85 (уш с, 1H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,44-7,54 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,17-8,27 (м, 2H), 8,86-8,95 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 435.

Пример 52. 5-Хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

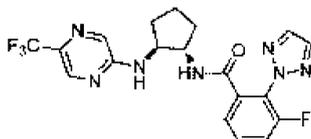


Получали согласно методике для 3-(пиперидин-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксиамида (Пример 51) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 500 мг, 1,77 ммоль) и 5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 38а; CAS номер 1293284-54-4; 396 мг, 1,77 ммоль), за исключением того, что очищали только с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,41-1,66 (м, 2Н), 1,69-1,94 (м, 2Н), 2,15-2,28 (м, 1Н), 2,28-2,41 (м, 1Н), 3,89-4,05 (м, 1Н), 4,12-4,27 (м, 1Н), 6,43-6,53 (м, 2Н), 7,49-7,58 (м, 2Н), 7,61-7,67 (м, 2Н), 7,73-7,80 (м, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 452.

Пример 53. 3-Фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

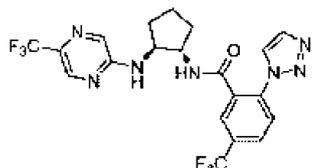


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 126 мг, 0,45 ммоль) и 3-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1293284-51-1; 111 мг, 0,54 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,41-1,56 (м, 2Н), 1,60-1,73 (м, 2Н), 1,88-2,8 (м, 2Н), 4,06-4,09 (м, 1Н), 4,15-4,24 (м, 1Н), 7,72-7,78 (м, 1Н), 7,82-7,86 (м, 1Н), 7,86-7,92 (м, 1Н), 7,94-8,08 (м, 3Н), 8,31 (с, 1Н), 8,39-8,43 (м, 1Н), 8,67-8,75 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 436.

Пример 54. 2-(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)-5-(трифторметил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

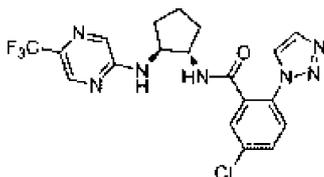


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 126 мг, 0,45 ммоль) и 2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 37b; 138 мг, 0,54 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,36-1,52 (м, 2Н), 1,58-1,72 (м, 2Н), 1,86-2,09 (м, 2Н), 3,93-4,07 (м, 1Н), 4,07-4,16 (м, 1Н), 7,33-7,39 (м, 1Н), 7,53-7,72 (м, 2Н), 7,87-8,03 (м, 4Н), 8,37 (с, 1Н), 8,45-8,53 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 486.

Пример 55. 5-Хлор-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

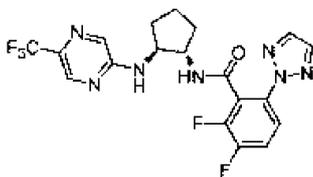


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 126 мг, 0,45 ммоль) и 5-хлор-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 38b; 120 мг, 0,54 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,39-1,52 (м, 2H), 1,59-1,72 (м, 2H), 1,86-2,13 (м, 2H), 3,99-4,10 (м, 1H), 4,10-4,22 (м, 1H), 7,54 (д,  $J=2,40$  Гц, 1H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,73 (д,  $J=2,40$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=1,01$  Гц, 1H), 7,90-8,05 (м, 2H), 8,31 (д,  $J=1,01$  Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,61-8,66 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 452.

Пример 56. 2,3-Дифтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

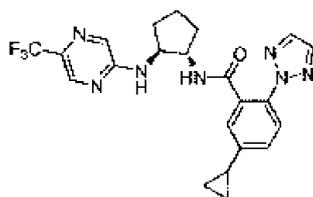


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 126 мг, 0,45 ммоль) и 2,3-дифтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 39a; 120 мг, 0,535 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) и затем еще очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,50-1,67 (м, 2H), 1,78-1,96 (м, 2H), 2,22-2,40 (м, 2H), 4,03-4,15 (м, 1H), 4,19-4,31 (м, 1H), 6,09-6,37 (м, 1H), 6,61-6,79 (м, 1H), 7,30-7,42 (м, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,13 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 454.

Пример 57. 5-Циклопропил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

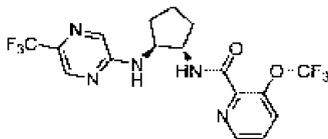


Раствор 5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамида (Пример 52; 100 мг, 0,22 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (CAS номер 411235-57-9; 29 мг, 0,33 ммоль), дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (3 мг, 4,43 мкмоль) и карбоната калия (31 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (1,3 мл) и воде (0,13 мл) закрывали и дегазировали азотом. Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 130°C на протяжении 30 мин. К ней затем добавляли бис-(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (157 мг, 0,22 ммоль) и реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 130°C на протяжении еще 1 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой и насыщенным соевым раствором, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0,68-0,81 (м, 2H), 0,99-1,10 (м, 2H), 1,38-1,59 (м, 2H), 1,71-1,90 (м, 2H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,09-2,20 (м, 1H), 2,28-2,39 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 1H), 4,15-4,26 (м, 1H), 6,24-6,35 (м, 1H), 6,40-6,58 (м, 1H), 7,21-7,27 (м, 2H), 7,57-7,64 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 8,22 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 458.

Пример 58. 3-(Трифторметокси)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]пиридин-2-карбоксамид

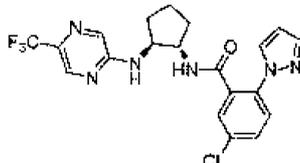


Раствор (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 70 мг, 0,25 ммоль), 3-(трифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1221171-81-8; 86 мг, 0,42 ммоль), EDC (71 мг, 0,37 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (51 мг, 0,37 ммоль) и триэтиламина (0,104 мл, 0,74 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли между этилацетатом (25 мл) и водой (10 мл). Органические части промывали водой (2×10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% водой (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,46-1,82 (м, 4H), 2,01-2,19 (м, 2H), 4,15-4,42 (м, 2H), 7,64-7,74 (м, 1H), 7,88-8,13 (м, 3H), 8,29 (с, 1H), 8,55-8,67 (м, 1H), 8,74-8,87 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 436.

Пример 59. 5-Хлор-2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

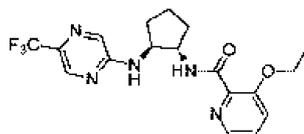


Получали согласно методике для 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 37) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 5-хлор-2-(1H-пиразол-1-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1214622-57-7; 120 мг, 0,54 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,41-1,58 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 2H), 1,92-2,09 (м, 2H), 4,07-4,25 (м, 2H), 6,30-6,36 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,58-7,66 (м, 3H), 7,90-7,94 (м, 1H), 7,96-8,08 (м, 2H), 8,35 (с, 1H) и 8,52-8,60 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 451.

Пример 60. 3-Этоксипиридин-2-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамид

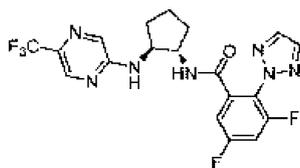


Раствор (1S,2S)-1-N-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 150 мг, 0,53 ммоль), 3-этоксипиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 103878-09-7; 106 мг, 0,64 ммоль), EDC (153 мг, 0,80 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (108 мг, 0,80 ммоль) и триэтиламина (0,222 мл, 1,59 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении недели. Смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органические части промывали водой (2×20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 30-100% этилацетат/керосин) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,08-1,29 (м, 3H), 1,41-1,63 (м, 2H), 1,66-1,80 (м, 2H), 2,01-2,16 (м, 2H), 3,94-4,09 (м, 2H), 4,16-4,34 (м, 2H), 7,35-7,44 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 1H), 7,96-8,16 (м, 3H), 8,26-8,46 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 396.

Пример 61. 3,5-Дифтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

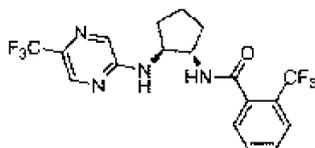


Получали согласно методике для 3-(пиперидин-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]пиазин-2-карбоксамид (Пример 51) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,27 ммоль) и 3,5-дифтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 40а; 60 мг, 0,27 ммоль), за исключением того, что очищали только с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,38-1,52 (м, 2Н), 1,61-1,73 (м, 2Н), 1,87-2,08 (м, 2Н), 3,94-4,04 (м, 1Н), 4,07-4,18 (м, 1Н), 7,23-7,31 (м, 1Н), 7,68-7,79 (м, 1Н), 7,92 (д, J=7,70 Гц, 1Н), 7,97-8,01 (м, 3Н), 8,37 (с, 1Н) и 8,57 (д, J=7,71 Гц, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 454.

Пример 62. 2-(Трифторметил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-бензамид

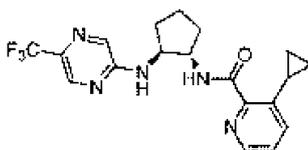


К раствору (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 2-(трифторметил)бензойную кислоту (CAS номер 433-97-6; 60 мг, 0,21 ммоль), ТВТУ (0,082 г, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,1 г, 0,84 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч. Реакцию разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические части промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-45% этилацетат/н-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,23-1,62 (м, 2Н), 1,69-1,76 (м, 2Н), 2,01-2,33 (м, 2Н), 4,21-4,24 (м, 2Н), 7,39-7,41 (м, 1Н), 7,62-7,75 (м, 3Н), 8,03-8,07 (м, 2Н), 8,35-8,39 (м, 1Н), 8,61-8,63 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 419.

Пример 63. 3-Циклопропил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-пиазин-2-карбоксамид

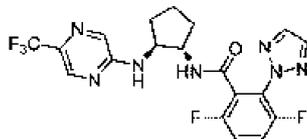


Получали согласно методике для 2-(трифторметил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензида (Пример 62) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 75 мг, 0,30 ммоль) и 3-циклопропилпиазин-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 16; 50 мг, 0,31 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,62-0,67 (м, 2Н), 0,80-0,89 (м, 2Н), 1,53-1,77 (м, 4Н), 2,06-2,10 (м, 2Н), 2,51-2,52 (м, 1Н), 4,23-4,36 (м, 2Н), 7,33-7,38 (м, 2Н), 8,02-8,9 (м, 2Н), 8,32-8,34 (м, 2Н), 8,68-8,70 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 392.

Пример 64. 3,6-Дифтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид



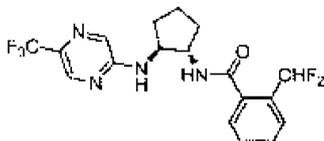
Получали согласно методике для 2-(трифторметил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензида (Пример 62) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-

ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 60 мг, 0,21 ммоль) и 3,6-дифтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 17; 50 мг, 0,21 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,43-1,44 (м, 2H), 1,61-1,68 (м, 2H), 1,87-2,00 (м, 2H), 4,00-4,07 (м, 2H), 7,56-7,69 (м, 2H), 7,92-7,94 (м, 1H), 8,00-8,02 (м, 3H), 8,37 (с, 1H), 8,76-8,78 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 454.

Пример 65. 2-(Дифторметил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-бензамид

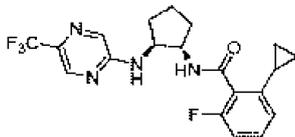


К раствору (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 100 мг, 0,35 ммоль), 2-(дифторметил)бензойной кислоты (CAS номер 799814-32-7; 61 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламина (0,148 мл, 1,06 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан, 2,4,6-трипропил-, 2,4,6-триоксид (CAS номер 68957-94-8; 50% в этилацетате, 0,417 мл, 0,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 3 ч. К ней затем добавляли еще 1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан, 2,4,6-трипропил-, 2,4,6-триоксид (CAS номер 68957-94-8; 50% в этилацетате, 0,417 мл, 0,71 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,62-1,74 (м, 2H), 1,84-2,01 (м, 2H), 2,30-2,50 (м, 2H), 4,12-4,28 (м, 1H), 4,28-4,40 (м, 1H), 6,06 (уш с, 1H), 6,64-6,86 (м, 1H), 7,09-7,39 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,71-7,80 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,25 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 401.

Пример 66. 2-Циклопропил-6-фтор-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

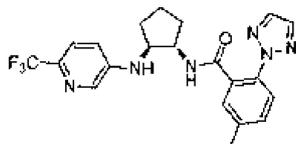


Получали согласно методике для 2-(дифторметил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 65) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 100 мг, 0,35 ммоль) и 2-циклопропил-6-фторбензойной кислоты (CAS номер 1603213-26-8; 64 мг, 0,35 ммоль), за исключением того, что добавляли EDC (68 мг, 0,354 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ол (48 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламин (0,1 мл, 0,71 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении еще 1 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% муравьиную кислоту) и затем растирали с гептан/диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0,55-0,69 (м, 2H), 0,70-0,80 (м, 1H), 0,81-0,91 (м, 1H), 1,58-1,69 (м, 2H), 1,83-1,94 (м, 3H), 2,24-2,43 (м, 2H), 4,06-4,23 (м, 1H), 4,33-4,50 (м, 1H), 6,10 (уш с, 1H), 6,38-6,40 (м, 1H), 6,64-6,69 (м, 1H), 6,82-6,91 (м, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,20 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 409.

Пример 67. 5-Метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}амино}циклопентил]бензамид



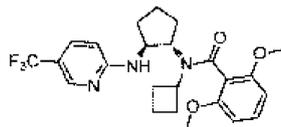
N-[(1S,2S)-2-Аминоциклопентил]-5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид (Промежуточное соединение 7; 70 мг, 0,21 ммоль), 5-бром-2-(трифторметил)пиридин (CAS номер 436799-32-5; 73 мг, 0,32 ммоль) и карбонат цезия (280 мг, 0,87 ммоль) суспендировали в толуоле (3 мл). Реакцию дегазировали, используя азот на протяжении 15 мин. К ней затем добавляли BESTAR (13 мг,

0,021 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (19 мг, 0,021 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Реакционную массу выливали в воду (20 мл) и органические части экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,48-1,54 (м, 2H), 1,69-1,75 (м, 2H), 1,88-2,03 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 3,73-3,77 (м, 1H), 3,98-4,04 (м, 1H), 6,64-6,66 (м, 1H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,49-7,51 (м, 1H), 7,66-7,68 (м, 1H), 8,00 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,41-8,43 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 431.

Пример 68. N-Циклобутил-2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

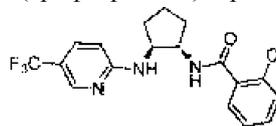


К раствору N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-N-циклобутил-2,6-диметоксибензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 18; 200 мг, 0,56 ммоль) в сухом ДМСО (1,9 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин (CAS номер 52334-81-3; 153 мг, 0,85 ммоль) и DIPEA (295 мкл, 1,69 ммоль). Реакцию подвергали действию микроволнового излучения при 150°C на протяжении 2 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали, используя колоночную хроматографию (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), и затем еще очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,19-1,36 (м, 1H), 1,39-1,95 (м, 7H), 1,96-2,20 (м, 3H), 2,88-3,10 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 3H), 3,59-3,74 (м, 3H), 3,76-3,99 (м, 2H), 4,35-5,12 (м, 1H), 6,41-6,79 (м, 3H), 7,21-7,29 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H) и 8,12-8,29 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 464.

Пример 69. 2-Хлор-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

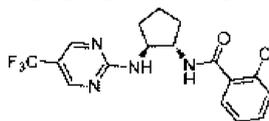


Раствор N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-хлорбензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 19; 100 мг, 0,36 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 52334-81-3; 79 мг, 0,44 ммоль) и DIPEA (190 мкл, 1,09 ммоль) в сухом ДМСО (1,2 мл) закрывали и нагревали при 150°C на протяжении 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через вату и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,43-1,64 (м, 2H), 1,65-1,78 (м, 2H), 1,99-2,13 (м, 2H), 4,12-4,32 (м, 2H), 6,60-6,69 (м, 1H), 7,25-7,48 (м, 5H), 7,58-7,65 (м, 1H), 8,25 (с, 1H) и 8,44-8,54 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 384.

Пример 70. 2-Хлор-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

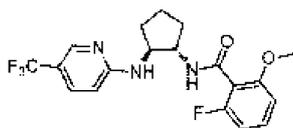


Получали согласно методике для 2-хлор-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 69) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-хлорбензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 19; 100 мг, 0,363 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 69034-12-4; 80 мг, 0,436 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,51-1,64 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,96-2,10 (м, 2H), 4,24-4,40 (м, 2H), 7,27-7,46 (м, 4H), 8,09-8,16 (м, 1H), 8,44-8,50 (м, 1H) и 8,58 (с, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 385.

Пример 71. 2-Фтор-6-метокси-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино]циклопентил]бензамид

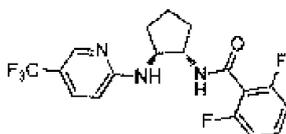


Получали согласно методике для 2-хлор-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино]циклопентил]бензамида (Пример 69) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-фтор-6-метоксибензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 20; 50 мг, 0,17 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 52334-81-3; 38 мг, 0,21 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,59 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 2H), 1,99-2,11 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 4,10-4,21 (м, 2H), 6,63-6,69 (м, 1H), 6,74-6,82 (м, 1H), 6,83-6,89 (м, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,58-7,65 (м, 1H), 8,24 (с, 1H) и 8,40-8,47 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 398.

Пример 72. 2,6-Дифтор-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино]циклопентил]бензамид

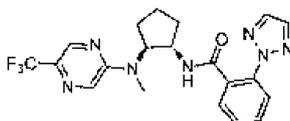


Получали согласно методике для 2-хлор-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино]циклопентил]бензамида (Пример 69) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2,6-дифторбензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 21; 100 мг, 0,36 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 52334-81-3; 79 мг, 0,43 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,58 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 2H), 2,01-2,13 (м, 2H), 4,12-4,25 (м, 2H), 6,61-6,67 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 8,25 (с, 1H) и 8,77-8,84 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 386.

Пример 73. N-[(1S,2S)-2-{Метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

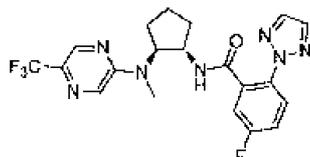


Раствор (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 22; 59 мг, 0,23 ммоль), 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 51,5 мг, 0,27 ммоль), EDC (65,2 мг, 0,34 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (52,4 мг, 0,34 ммоль) и триэтиламина (0,095 мл, 0,68 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (3 мл) и промывали HCl (вод., 1 M, 2 мл), затем насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 мл). Органические части фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,47-1,61 (м, 1H), 1,66-1,78 (м, 3H), 1,83-2,3 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 4,32-4,48 (м, 1H), 4,69-4,86 (м, 1H), 7,15-7,24 (м, 1H), 7,39-7,48 (м, 1H), 7,53-7,61 (м, 1H), 7,65-7,76 (м, 1H), 7,90 (с, 2H), 8,29-8,39 (м, 2H), 8,41-8,49 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 432.

Пример 74. 5-Фтор-N-[(1S,2S)-2-{метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

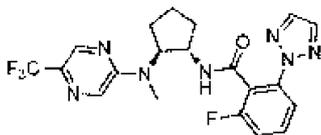


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 73) из (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 22; 59 мг, 0,23 ммоль) и 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 8; 56 мг, 0,27 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,48-1,61 (м, 1H), 1,64-1,78 (м, 3H), 1,81-2,3 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 4,29-4,45 (м, 1H), 4,70-4,88 (м, 1H), 6,95-7,03 (м, 1H), 7,37-7,48 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,90 (с, 2H), 8,28-8,34 (м, 1H), 8,41-8,50 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 450.

Пример 75. 2-Фтор-N-[(1S,2S)-2-{метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

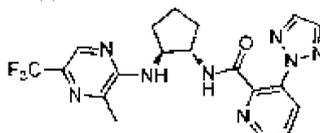


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{метил[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 73) из (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 22; 59 мг, 0,23 ммоль) и 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1186050-58-7; 56 мг, 0,27 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,43-1,57 (м, 1H), 1,63-1,81 (м, 3H), 1,85-1,94 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 4,39-4,52 (м, 1H), 4,66-4,83 (м, 1H), 7,25-7,36 (м, 1H), 7,53-7,64 (м, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,56-8,59 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 450.

Пример 76. N-[(1S,2S)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

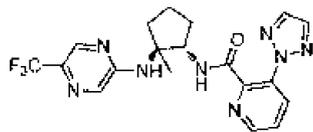


Раствор (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 23; 60 мг, 0,20 ммоль), 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 40 мг, 0,21 ммоль), EDC (58 мг, 0,30 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (41 мг, 0,30 ммоль) и триэтиламина (0,085 мл, 0,61 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении выходных. Реакцию концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 20-100% этилацетат/керосин), после чего с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,39-1,84 (м, 4H), 1,95-2,24 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 4,17-4,44 (м, 2H), 7,14-7,23 (м, 1H), 7,66-7,75 (м, 1H), 7,88 (с, 2H), 8,17-8,33 (м, 2H), 8,62-8,70 (м, 1H), 8,71-8,81 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 433.

Пример 77. N-[(1S,2S)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

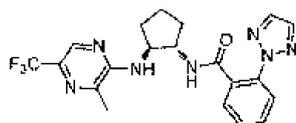


Раствор (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 80 мг, 0,31 ммоль), 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 70 мг, 0,37 ммоль), EDC (177 мг, 0,92 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (126 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (161 мкл, 0,92 ммоль) в сухом ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органические части промывали водой (2x10 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), после чего растирали в пентан/диэтиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,43 (с, 3H), 1,66-1,99 (м, 4H), 2,14-2,30 (м, 1H), 2,49-2,68 (м, 1H), 4,40-4,55 (м, 1H), 7,38-7,48 (м, 1H), 7,56 (уш с, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,69 (уш с, 1H), 7,84 (с, 2H), 8,08-8,14 (м, 1H), 8,23 (уш с, 1H), 8,65-8,70 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 433.

Пример 78. N-[(1S,2S)-([3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино)циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

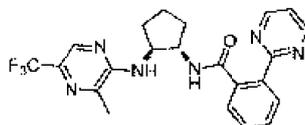


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 76) из (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 23; 60 мг, 0,20 ммоль) и 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 40 мг, 0,21 ммоль), за исключением того, что очищали только с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,36-1,61 (м, 2H), 1,79-1,93 (м, 2H), 2,4-2,20 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,49-2,60 (м, 1H), 3,76-3,88 (м, 1H), 4,36-4,48 (м, 1H), 6,04-6,17 (м, 1H), 6,66-6,70 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 3H), 7,53-7,64 (м, 2H), 7,77-7,82 (м, 1H), 8,20 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 79. N-[(1S,2S)-2-{[3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид

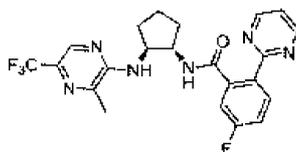


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 76) из (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 23; 60 мг, 0,20 ммоль) и 2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 400892-62-8; 41 мг, 0,20 ммоль), за исключением того, что очищали только с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,34-1,77 (м, 4H), 1,93-2,06 (м, 1H), 2,09-2,27 (м, 4H), 4,08-4,22 (м, 1H), 4,25-4,39 (м, 1H), 7,18-7,26 (м, 1H), 7,29-7,42 (м, 2H), 7,44-7,59 (м, 2H), 7,89-7,99 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,39-8,48 (м, 1H), 8,57-8,63 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 443.

Пример 80. 5-Фтор-N-[(1S,2S)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид

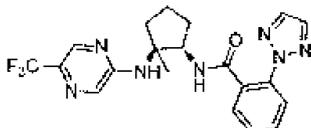


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{[3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 76) из (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 23; 60 мг, 0,20 ммоль) и 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1293284-57-7; 41 мг, 0,20 ммоль), за исключением того, что очищали только с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,39-1,82 (м, 4H), 1,94-2,07 (м, 1H), 2,09-2,21 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 4,10-4,39 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,21-7,32 (м, 2H), 7,34-7,43 (м, 1H), 7,96-8,05 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,45-8,52 (м, 1H), 8,60-8,67 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 461.

Пример 81. N-[(1S,2S)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



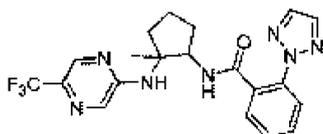
Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 77) из (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 510 мг, 1,96 ммоль) и 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1001401-62-2; 445 мг,

2,35 ммоль), за исключением того, что затем разделяли между водой (20 мл) и ДХМ (10 мл). Органические части промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), после чего растирали с диэтиловым эфиром и перекристаллизовали из IPA/водой с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,38 (с, 3H), 1,42-1,53 (м, 1H), 1,71-2,00 (м, 3H), 2,02-2,13 (м, 1H), 2,57-2,66 (м, 1H), 4,44-4,52 (м, 1H), 6,17-6,24 (м, 1H), 7,54-7,59 (м, 1H), 7,64-7,72 (м, 3H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,83-7,88 (м, 1H) и 8,28 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 432.

Пример 82. N-(2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

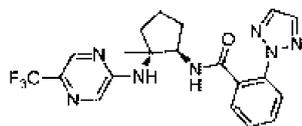


К раствору N-(2-амино-2-метилциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 26; 287 мг, 1,01 ммоль) в сухом ДМСО (3,4 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиразин (CAS номер 799557-87-2; 202 мг, 1,11 ммоль) и DIPEA (527 мкл, 3,02 ммоль). Реакцию перемешивали при 140°C на протяжении 1 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой, насыщенным соевым раствором, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин затем 0-20%) метанол/этилацетат) и затем перекристаллизовали из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,37 (с, 3H), 1,55-1,74 (м, 3H), 1,91-2,02 (м, 2H), 2,13-2,23 (м, 1H), 4,57-4,65 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,78-7,82 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 8,36 (с, 1H) и 8,53-8,59 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 432.

Пример 83. N-[(1S,2S)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

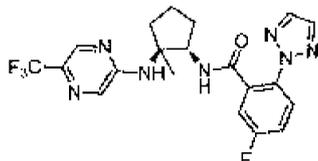


Получали согласно методике для N-(2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 82) из N-(2-амино-2-метилциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 26; 287 мг, 1,01 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (CAS номер 799557-87-2; 202 мг, 1,11 ммоль), за исключением того, что ее затем хирально разделяли, используя SFC (система Waters prep30/MS, используя 20% этанол, колонка AY) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,56-1,75 (м, 4H), 1,92-2,03 (м, 4H), 2,14-2,24 (м, 1H), 4,56-4,66 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,61-7,68 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,79-7,83 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,55-8,62 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 432.

Пример 84. 5-Фтор-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



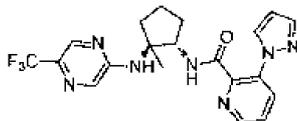
Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 80 мг, 0,31 ммоль) и 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 8; 76 мг, 0,37 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (0-50% этилацетат/керосин), после чего растирали в пентан/диэтиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,36 (с, 3H), 1,53-1,75 (м, 3H), 1,87-2,02 (м, 2H), 2,17-2,30 (м, 1H), 4,60-4,63 (м, 1H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,46-7,56 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,80-7,87 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,99

(с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,54-8,63 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 450.

Пример 85. N-[(1S,2S)-2-Метил-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(1H-пиазол-1-ил)пиадин-2-карбоксамид

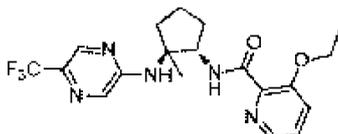


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиадин-2-карбоксамид (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 80 мг, 0,31 ммоль) и 3-(1H-пиазол-1-ил)пиадин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1521232-19-8; 70 мг, 0,37 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50-100% этилацетат/керосин затем 0-10% метанол/этилацетат), после чего хроматографией с обращенной фазой (С 18 диоксид кремния, 0-100% вода (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,33 (с, 3H), 1,54-1,78 (м, 3H), 1,83-2,04 (м, 2H), 2,18-2,31 (м, 1H), 4,64-4,78 (м, 1H), 6,43-6,51 (м, 1H), 7,61-7,71 (м, 3H), 7,91 (с, 1H), 8,06-8,13 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,58-8,63 (м, 1H), 8,64-8,70 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 86. 3-Этокси-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-пиадин-2-карбоксамид

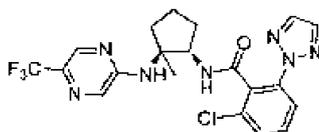


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиадин-2-карбоксамид (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 80 мг, 0,31 ммоль) и 3-этоксипиадин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 103878-09-7; 51 мг, 0,31 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), после чего хроматографией с обращенной фазой (С18 диоксид кремния, 0-100% вода (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,24-1,34 (м, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,54-1,78 (м, 3H), 1,85-1,96 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 2,22-2,36 (м, 1H), 4,05-4,14 (м, 2H), 4,69-4,77 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,12-8,17 (м, 1H), 8,30-8,46 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 410.

Пример 87. 2-Хлор-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

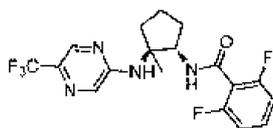


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиадин-2-карбоксамид (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 63 мг, 0,24 ммоль) и 2-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 15; 65 мг, 0,29 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% этилацетат/керосин), после чего растирали с диэтиловый эфир/пентан с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,43 (с, 3H), 1,44-1,57 (м, 1H), 1,68-2,18 (м, 4H), 2,52-2,67 (м, 1H), 4,45-4,58 (м, 1H), 6,06-6,16 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,75 (с, 2H), 7,83 (уш с, 1H), 7,89-8,01 (м, 1H), 8,25 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 466.

Пример 88. 2,6-Дифтор-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

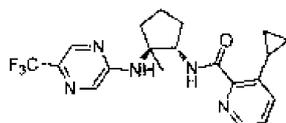


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 63 мг, 0,24 ммоль) и 2,6-дифторбензойной кислоты (CAS номер 385-00-2; 46 мг, 0,29 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% этилацетат/керосин), после чего хроматографией с обращенной фазой (С18 диоксид кремния, 0-100% вода (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,39 (с, 3H), 1,50-1,87 (м, 4H), 1,98-2,15 (м, 1H), 2,30-2,44 (м, 1H), 4,80-4,90 (м, 1H), 7,12-7,22 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,00-8,06 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,69-8,76 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 401.

Пример 89. 3-Циклопропил-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]пиридин-2-карбоксамида

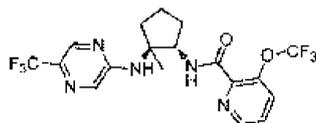


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 48 мг, 0,15 ммоль), 3-циклопропилпиридин-2-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 16; 33 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (0,077 мл, 0,55 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин), после чего с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-2,5% метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0,58-0,80 (м, 2H), 1,05-1,17 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,61-2,08 (м, 4H), 2,12-2,24 (м, 1H), 2,63 (с, 1H), 3,28-3,43 (м, 1H), 4,46-4,59 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,78-7,89 (м, 2H), 8,23-8,33 (м, 2H), 8,33-8,38 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 406.

Пример 90. N-[(1S,2S)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-карбоксамида

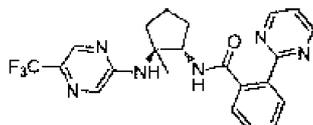


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 48 мг, 0,15 ммоль), 3-(трифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1221171-81-8; 42 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (0,077 мл, 0,55 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,38 (с, 3H), 1,60-2,04 (м, 4H), 2,14-2,27 (м, 1H), 2,56-2,70 (м, 1H), 4,46-4,62 (м, 1H), 7,48-7,62 (м, 2H), 7,74-7,80 (м, 1H), 7,83-7,89 (м, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,54-8,60 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 450.

Пример 91. N-[(1S,2S)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид



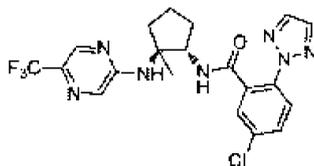
Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 48 мг, 0,15 ммоль), 2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 400892-62-8; 41 мг, 0,20 ммоль) и

триэтиламина (0,077 мл, 0,55 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), после чего хроматографией с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% водой (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,45 (с, 3H), 1,48-1,57 (м, 1H), 1,72-1,99 (м, 3H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,63-2,70 (м, 1H), 4,46-4,58 (м, 1H), 6,16-6,26 (м, 1H), 7,14-7,22 (м, 1H), 7,49-7,70 (м, 4H), 7,87 (с, 1H), 8,09-8,17 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,64-8,70 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 443.

Пример 92. 5-Хлор-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

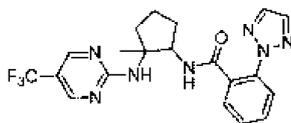


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксиамида (Пример 77) из (1S,2S)-1-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 90 мг, 0,35 ммоль) и 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 38a; CAS номер 1293284-54-4; 93 мг, 0,42 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин), после чего перекристаллизацией из диэтиловый эфир/пентан с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 1,37 (с, 3H), 1,51-1,77 (м, 3H), 1,8 6-2,04 (м, 2H), 2,19-2,31 (м, 1H), 4,63-4,66 (м, 1H), 7,57-7,76 (м, 3H), 7,81-7,88 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,58-8,68 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 466.

Пример 93. N-(2-Метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

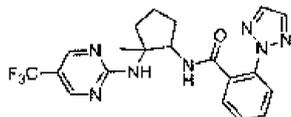


Получали согласно методике для N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 82) из N-{{2-амино-2-метилциклопентил}-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 26; 200 мг, 0,70 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 69034-12-4; 141 мг, 0,77 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), после чего хроматографией с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% водой (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 1,33 (с, 3H), 1,58-1,74 (м, 3H), 1,84-2,01 (м, 2H), 2,25-2,34 (м, 1H), 4,42-4,51 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,81-7,85 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,54-8,66 (м, 2H) и 8,68-8,73 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 94. N-(2-Метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

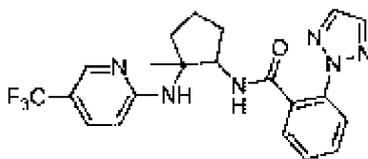


Получали согласно методике для N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 93) из N-(2-амино-2-метилциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 26; 200 мг, 0,70 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 69034-12-4; 141 мг, 0,77 ммоль), за исключением того, что ее затем хирально разделяли, используя SFC (ацетонитрил с диэтиламинным модификатором, колонка Lux A2), с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 1,34 (с, 3H), 1,58-1,77 (м, 3H), 1,84-2,03 (м, 2H), 2,25-2,36 (м, 1H), 4,42-4,53 (м, 1H), 7,50-7,61 (м, 2H), 7,62-7,70 (м, 1H), 7,81-7,85 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 8,54-8,67 (м, 2H), 8,68-8,73 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 95. N-(2-Метил-2-{{5-трифторметил}пиридин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

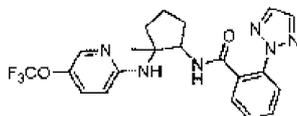


Получали согласно методике для N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 82) из N-{{2-амино-2-метилциклопентил}-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 26; 95 мг, 0,30 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 52334-81-3; 100 мг, 0,55 ммоль), за исключением того, что ее нагревали при 140°C на протяжении 17 ч и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,34 (с, 3Н), 1,37-1,51 (м, 1Н), 1,68-1,90 (м, 2Н), 1,90-2,00 (м, 1Н), 2,02-2,14 (м, 1Н), 2,39-2,52 (м, 1Н), 4,37-4,47 (м, 1Н), 6,19 (уш с, 1Н), 6,34-6,55 (м, 1Н), 6,92-7,23 (м, 1Н), 7,44-7,56 (м, 2Н), 7,57-7,69 (m, 2Н), 7,76 (с, 2Н), 7,78-7,84 (м, 1Н), 8,24 (с, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 431.

Пример 96. N-(2-Метил-2-{{5-(трифторметокси)пиридин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

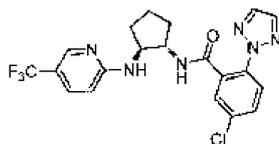


Раствор N-(2-амино-2-метилциклопентил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 26; 150 мг, 0,47 ммоль), 2-бром-5-(трифторметокси)пиридина (CAS номер 888327-36-4; 118 мг, 0,49 ммоль), BINAP (29 мг, 0,047 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (21,34 мг, 0,023 ммоль) и трет-бутоксид натрия (63 мг, 0,65 ммоль) в сухом толуоле (1,6 мл) закрывали, вакуумировали и промывали азотом. Реакционную смесь нагревали при 140°C на протяжении 17 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-70% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,31 (с, 3Н), 1,45-1,78 (м, 3Н), 1,80-2,14 (м, 3Н), 4,39-4,50 (м, 1Н), 6,39-6,47 (м, 1Н), 6,78 (с, 1Н), 7,35-7,44 (м, 1Н), 7,49-7,59 (м, 2Н), 7,59-7,70 (м, 1Н), 7,77-7,85 (м, 1Н), 7,92-8,02 (м, 3Н), 8,47-8,58 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 447.

Пример 97. 5-Хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

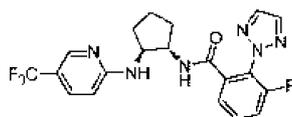


К раствору [(1S,2S)-1-N-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 50 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (Промежуточное соединение 38а; CAS номер 1293284-54-4; 45 мг, 0,204 ммоль), ТВТУ (78 мг, 0,245 ммоль) и DIPEA (40 мг, 0,306 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч и затем разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические части промывали водой (25 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-45% этилацетат/н-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,50-1,60 (м, 4Н), 1,66-2,08 (м, 2Н), 4,03-4,10 (м, 1Н), 4,18-4,22 (м, 1Н), 6,65-6,67 (м, 1Н), 7,33-7,35 (м, 1Н), 7,43-7,44 (м, 1Н), 7,62-7,70 (м, 2Н), 7,80-7,82 (м, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 8,29 (с, 1Н), 8,53-8,55 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 451.

Пример 98. 3-Фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

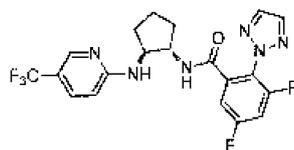


Получали согласно методике для 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 97) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 50 мг, 0,20 ммоль) и 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1293284-51-1; 42 мг, 0,20 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,41-1,44 (м, 2H), 1,61-1,68 (м, 2H), 1,89-2,03 (м, 2H), 3,93-3,96 (м, 1H), 4,02-4,06 (м, 1H), 6,59-6,62 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,59-7,68 (м, 3H), 8,01 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 435.

Пример 99. 3,5-Дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

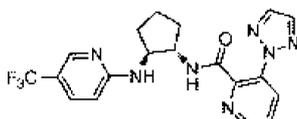


Получали согласно методике для 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 97) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 50 мг, 0,20 ммоль) и 3,5-дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 40а; 46 мг, 0,20 ммоль), за исключением того, что очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% этилацетат/н-гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,41-1,48 (м, 2H), 1,61-1,69 (м, 2H), 1,88-1,93 (м, 2H), 3,91-3,96 (м, 1H), 4,04-4,08 (м, 1H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 2H), 7,62-7,64 (м, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 8,02 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,56-8,58 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 453.

Пример 100. 3-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-циклопентил]пиридин-2-карбоксамид

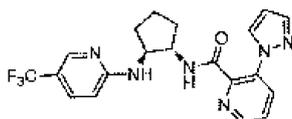


Получали согласно методике для 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 97) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 50 мг, 0,20 ммоль) и 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 39 мг, 0,20 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,46-1,77 (м, 4H), 2,01-2,09 (м, 2H), 4,07-4,21 (м, 2H), 6,65-6,67 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,71-7,73 (м, 1H), 8,04 (с, 2H), 8,23-8,28 (м, 2H), 8,66-8,68 (м, 1H), 8,68-8,76 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 418.

Пример 101. 3-(1H-Пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-циклопентил]пиридин-2-карбоксамид

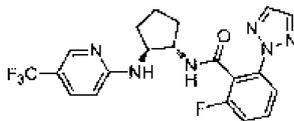


Получали согласно методике для 5-Хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 97) из (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 50 мг, 0,20 ммоль) и 3-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1521232-19-8; 38 мг, 0,20 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,41-1,71 (м, 4H), 1,99-2,05 (м, 2H), 4,11-4,23 (м, 2H), 6,35-6,36 (м, 1H), 6,64-6,66 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 1H), 7,63-7,68 (м, 3H), 7,96-7,96 (м, 1H), 8,08-8,10 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,57-8,58 (м, 1H), 8,80-8,82 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 417.

Пример 102. 2-Фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

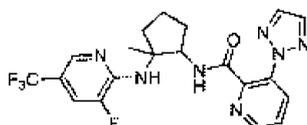


К раствору (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 1; 1,09 г, 3,87 ммоль) в ДХМ (13 мл) добавляли 2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (CAS номер 1186050-58-7; 0,802 г, 3,87 ммоль), DIPEA (2,027 мл, 11,61 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ол (0,579 г, 4,26 ммоль) и EDC (0,816 г, 4,26 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 17 ч и затем разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и перекристаллизовали из IPA с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,41-1,59 (м, 2Н), 1,59-1,76 (м, 2Н), 1,95-2,10 (м, 2Н), 4,06-4,20 (м, 2Н), 6,68 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,29-7,41 (м, 2Н), 7,57-7,66 (м, 2Н), 7,71-7,75 (м, 1Н), 8,00 (с, 2Н), 8,25-8,28 (м, 1Н), 8,63 (д, J=6,8 Гц, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 435.

Пример 103. N-(2-{{3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-2-метилциклопентил)-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

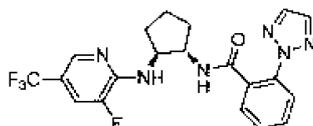


Раствор 1-N-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1-метилциклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 28; 57 мг, 0,21 ммоль), 3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 51 мг, 0,27 ммоль), EDC (51 мг, 0,27 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ола (36 мг, 0,27 ммоль) и триэтиламина (0,086 мл, 0,62 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакцию затем разбавляли ДХМ (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,47 (с, 3Н), 1,62-1,74 (м, 1Н), 1,78-1,89 (м, 2Н), 1,91-2,01 (м, 1Н), 2,15-2,26 (м, 1Н), 2,68-2,78 (м, 1Н), 4,45-4,55 (м, 1Н), 7,23-7,28 (м, 1Н), 7,38 (уш с, 1Н), 7,41-7,49 (м, 1Н), 7,61-7,66 (м, 1Н), 8,08-8,11 (м, 1Н), 8,13 (с, 1Н) и 8,65-8,70 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 450.

Пример 105. N-[(1S,2S)-2-{{3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

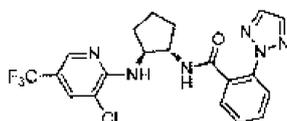


Раствор N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 100 мг, 0,33 ммоль), 2,3-дифтор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 89402-42-6; 65 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (42 мг, 0,33 ммоль) в сухом ДМСО (1,1 мл) подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 1 ч. Реакцию фильтровали через вату и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,41-1,77 (м, 4Н), 1,91-2,15 (м, 2Н), 4,17-4,40 (м, 2Н), 7,32-7,44 (м, 2Н), 7,44-7,54 (м, 1Н), 7,54-7,66 (м, 1Н), 7,68-7,81 (м, 2Н), 7,82-7,92 (м, 2Н), 8,14-8,22 (м, 1Н), 8,35-8,46 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 435.

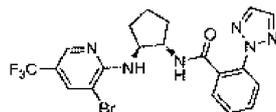
Пример 106. N-[(1S,2S)-2-{{3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 105) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 100 мг, 0,33 ммоль) и 3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 72537-17-8; 71 мг, 0,36 ммоль), за исключением того, что ее затем еще очищали, используя колоночную хроматографию (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,46-1,63 (м, 2H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,91-2,5 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 1H), 4,15-4,25 (м, 1H), 4,26-4,39 (м, 1H), 7,17-7,20 (м, 1H), 7,38-7,45 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,95-7,99 (м, 1H), 8,32-8,37 (гп, 1H), 8,48 (д, J=7,6 Гц, 1H).  
МС ЭС<sup>+</sup>: 451.

Пример 107. N-[(1S,2S)-2-{{3-Бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

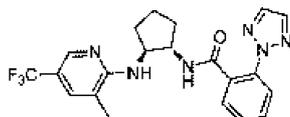


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 105) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 100 мг, 0,33 ммоль) и 3-бром-2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (CAS номер 71701-92-3; 93 мг, 0,36 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,40-1,62 (м, 2H), 1,62-1,78 (м, 2H), 1,91-2,03 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 1H), 4,08-4,19 (м, 1H), 4,27-4,39 (м, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,75-7,79 (м, 1H), 7,81 (с, 2H), 8,08-8,12 (м, 1H), 8,36-8,40 (м, 1H), 8,47-8,50 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 495, 497.

Пример 108. N-[(1S,2S)-2-{{3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

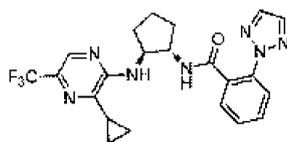


Смесь N-[(1S,2S)-2-{{3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 107; 67 мг, 0,14 ммоль), метилбороновой кислоты (CAS номер 13061-96-6; 24 мг, 0,41 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (16 мг, 0,014 ммоль) и карбоната калия (вод. 2 М, 271 мкл, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (450 мкл) закрывали, вакуумировали и промывали азотом и затем подвергали действию микроволнового излучения при 140°C на протяжении 30 мин. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,38-1,51 (м, 1H), 1,52-1,62 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 2H), 1,91-2,03 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,14-2,27 (м, 1H), 4,06-4,18 (м, 1H), 4,21-4,33 (м, 1H), 6,60-6,64 (м, 1H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,71-7,80 (м, 3H), 8,19-8,22 (м, 1H), 8,49-8,52 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 431.

Пример 109. N-[(1S,2S)-2-{{3-Циклопропил-5-(трифторметил)пирозин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

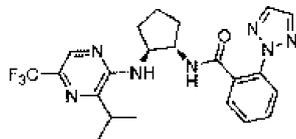


Смесь N-[(1S,2S)-2-{{3-хлор-5-(трифторметил)пирозин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 29; 170 мг, 0,38 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (CAS номер 411235-57-9; 97 мг, 1,13 ммоль), карбоната калия (вод. 2 М, 752 мкл, 1,51 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (44 мг, 0,038 ммоль) в 1,4-диоксане (1,3 мл) закрывали, промывали и вакуумировали азотом и затем подвергали действию микроволнового излучения при 120°C на протяжении 1 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,81-0,89 (м, 1H), 0,89-1,05 (м, 3H), 1,45-1,64 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,96-2,07 (м, 1H), 2,10-2,23 (м, 2H), 4,15-4,25 (м, 1H), 4,29-4,40 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,57-7,64 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 1H), 7,81 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,50-8,53 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 458.

Пример 110. N-[(1S,2S)-2-{{3-(Пропан-2-ил)-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

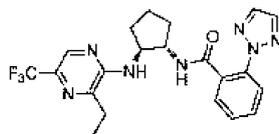


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-циклопропил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 109) из N-[(1S,2S)-2-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 29; 170 мг, 0,38 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (CAS номер 126726-62-3; 190 мг, 1,13 ммоль), за исключением того, что ее затем растворяли в метаноле (1,4 мл) и к ней затем добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги) (15 мг, 0,014 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,11-1,15 (м, 3H), 1,14-1,17 (м, 3H), 1,42-1,63 (м, 2H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,93-2,05 (м, 1H), 2,10-2,22 (м, 1H), 3,11-3,22 (м, 1H), 4,14-4,26 (м, 1H), 4,30-4,41 (м, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,36-7,43 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 7,73-7,82 (м, 3H), 8,27 (с, 1H), 8,48-8,51 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 460.

Пример 111. N-[(1S,2S)-2-{{3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

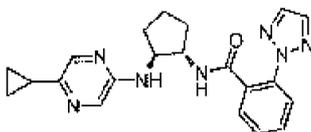


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-циклопропил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 109) из N-[(1S,2S)-2-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 29; 170 мг, 0,38 ммоль) и 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS номер 75927-49-0; 174 мг, 1,13 ммоль), за исключением того, что ее затем растворяли в метаноле (1,4 мл) и к ней затем добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги) (15 мг, 0,014 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,15-1,19 (м, 3H), 1,42-1,65 (м, 2H), 1,64-1,77 (м, 2H), 1,93-2,05 (м, 1H), 2,10-2,22 (м, 1H), 2,55-2,70 (м, 2H), 4,12-4,23 (м, 1H), 4,28-4,40 (м, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,72-7,80 (м, 3H), 8,28 (с, 1H), 8,51-8,55 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 446.

Пример 112. N-[(1S,2S)-2-{{5-Циклопропилпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



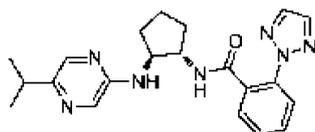
Смесь N-[(1S,2S)-2-{{5-бромпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида и N-[(1S,2S)-2-{{5-хлорпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточные соединения 30a и 30b; 100 мг, 0,23 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (CAS номер 411235-57-9; 60 мг, 0,70 ммоль), карбоната натрия (вод. 2 М, 350 мкл, 0,70 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (27 мг, 0,023 ммоль) в 1,4-диоксане (778 мкл) закрывали, вакуумировали и промывали азотом и затем подвергали действию микроволнового излучения при 100°C на протяжении 1 ч. К ней затем добавляли еще циклопропилбороновую кислоту (CAS номер 411235-57-9; 60 мг, 0,70 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (27 мг, 0,023 ммоль). Реакцию закрывали, вакуумировали и промывали азотом и снова подвергали действию микроволнового излучения при 140°C на протяжении 20 мин. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным соле-

вым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты) и еще очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0,77-0,92 (м, 4H), 1,40-1,60 (м, 2H), 1,68-1,94 (м, 3H), 2,14-2,29 (м, 2H), 3,80-3,91 (м, 1H), 3,99-4,10 (м, 1H), 6,65-6,73 (м, 1H), 7,43-7,59 (м, 4H), 7,64 (с, 2H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 1H) и 7,84 (уш с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 390.

Пример 113. N-[(1S,2S)-2-{{5-(Пропан-2-ил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

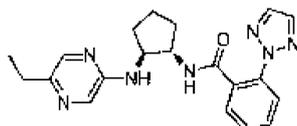


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{5-циклопропилпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 112) из N-[(1S,2S)-2-{{5-бромпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида и N-[(1S,2S)-2-{{5-хлорпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточные соединения 30a и 30b; 100 мг, 0,23 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (CAS номер 126726-62-3; 165 мг, 0,98 ммоль), за исключением того, что очищали только с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем растворяли в этаноле (2,5 мл). К ней затем добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги) (26 мг, 0,025 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,13-1,20 (м, 6H), 1,37-1,57 (м, 2H), 1,58-1,72 (м, 2H), 1,93-2,07 (м, 2H), 2,81-2,91 (м, 1H), 3,95-4,09 (м, 2H), 6,72-6,78 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,80-7,82 (м, 1H), 7,92-7,93 (м, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,35-8,39 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 392.

Пример 114. N-[(1S,2S)-2-{{5-Этилпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

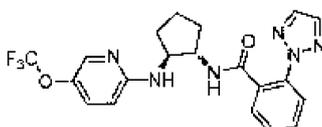


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{5-циклопропилпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 112) из N-[(1S,2S)-2-{{5-бромпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида и N-[(1S,2S)-2-{{5-хлорпиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточные соединения 30a и 30b; 100 мг, 0,23 ммоль) и 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS номер 75927-49-0; 151 мг, 0,98 ммоль), за исключением того, что очищали только с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем растворяли в этаноле (1,4 мл). К ней затем добавляли палладий на угле (10 мас.%, 50% влаги) (15 мг, 0,014 ммоль) и полученную смесь перемешивали с баллоном с водородом на протяжении 2 ч. Реакцию фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,17-1,25 (м, 3H), 1,42-1,67 (м, 2H), 1,68-1,94 (м, 3H), 2,15-2,29 (м, 2H), 2,59-2,68 (м, 2H), 3,95 (уш с, 1H), 4,02-4,13 (м, 1H), 6,77 (уш с, 1H), 7,43-7,69 (м, 6H), 7,74-7,80 (м, 1H) и 8,07 (уш с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 378.

Пример 115. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметокси)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

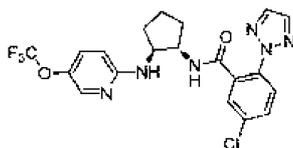


Смесь N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 75 мг, 0,24 ммоль), 2-бром-5-(трифторметокси)пиридина (CAS номер 888327-36-4; 59 мг, 0,24 ммоль), BINAP (15 мг, 0,024 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (11 мг, 0,012 ммоль) и трет-бутоксид натрия (33 мг, 0,34 ммоль) в сухом толуоле (2,4 мл) закрывали, вакуумировали и промывали азотом и нагревали при 110°C на протяжении 17 ч. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой, промывали водой, насыщенным солевым раствором, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,37-1,58 (м, 2H), 1,59-1,73 (м, 2H), 1,92-2,08 (м, 2H), 3,96-4,08 (м, 2H), 6,58-6,65 (м, 1H), 6,81-6,90 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 2H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 7,74-7,81 (м, 1H), 7,93-8,01 (м, 3H), 8,33-8,42 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 433.

Пример 117. 5-Хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{5-(трифторметокси)пиридин-2-ил}амино]циклопентилбензамид

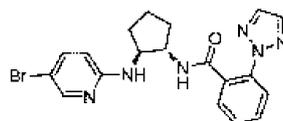


Раствор N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 31; 120 мг, 0,35 ммоль), 2-бром-5-(трифторметокси)пиридина (CAS номер 888327-36-4; 127 мг, 0,53 ммоль) и трет-бутоксид калия (118 мг, 1,05 ммоль) в толуоле (10 мл) дегазировали в атмосфере азота на протяжении 15 мин. К ней затем добавляли BINAP (22 мг, 0,035 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (32 мг, 0,035 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали на протяжении 15 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C на протяжении 15 ч и затем разбавляли водой, фильтровали через диатомовую землю (получали из коммерческого источника под торговой маркой "Celite") и экстрагировали этилацетатом. Органические части промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-2,5% метанол/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d) δ м.д. 1,42-1,57 (м, 2H), 1,64-1,67 (м, 2H), 1,96-2,04 (м, 2H), 4,00-4,07 (м, 2H), 6,60-6,63 (м, 1H), 6,91-6,92 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 2H), 7,67-7,70 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,99-8,01 (м, 3H), 8,56-8,57 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 468.

Пример 118. N-[(1S,2S)-2-[(5-Бромпиридин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

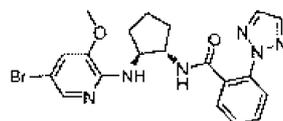


Смесь N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 300 мг, 0,98 ммоль), 5-бром-2-хлорпиридина (CAS номер 53939-30-3; 225 мг, 1,17 ммоль), трет-бутоксид натрия (150 мг, 1,56 ммоль), BINAP (24 мг, 0,039 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (18 мг, 0,019 ммоль) в толуоле (4 мл) нагревали при 85°C на протяжении ночи. Смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (2×20 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,40-1,52 (м, 2H), 1,66-1,88 (м, 2H), 2,08-2,30 (м, 2H), 3,72-3,90 (м, 1H), 3,94-4,12 (м, 1H), 5,00-5,19 (м, 1H), 6,34-6,45 (м, 1H), 6,59-6,79 (м, 1H), 7,39-7,61 (м, 4H), 7,66 (с, 2H), 7,73-7,79 (м, 1H), 7,92-7,96 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 427, 429.

Пример 119. N-[(1S,2S)-2-[(5-Бром-3-метоксипиридин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



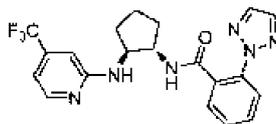
Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-[(5-бромпиридин-2-ил)амино]циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 118) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида

ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 300 мг, 0,98 ммоль) и 5-бром-2-хлор-3-метоксипиридина (CAS номер 286947-03-3; 260 мг, 1,17 ммоль), за исключением того, что после нагревания на протяжении ночи к ней затем добавляли еще 5-бром-2-хлор-3-метоксипиридин (CAS номер 286947-03-3; 260 мг, 1,17 ммоль), трет-бутоксид натрия (150 мг, 1,56 ммоль), BINAP (24 мг, 0,039 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (18 мг, 0,019 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C на протяжении 3 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,43-1,52 (м, 1H), 1,55-1,60 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 1H), 2,29-2,40 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,84-3,94 (м, 1H), 3,97-4,09 (м, 1H), 5,23-5,30 (м, 1H), 6,90-6,94 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 3H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,73-7,78 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 457, 459.

Пример 121. 2-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

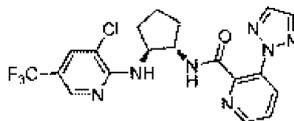


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{5-бромпиридин-2-ил}амино}]циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 118) из N-[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 200 мг, 0,65 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (CAS номер 175205-81-9; 147 мг, 0,650 ммоль), за исключением того, что ее нагревали до 140°C на протяжении 17 ч с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,38-1,59 (м, 2H), 1,60-1,73 (м, 2H), 1,92-2,10 (м, 2H), 3,96-4,15 (м, 2H), 6,71 (д, J=5,20 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,03-7,11 (м, 1H), 7,39-7,54 (м, 2H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,73-7,80 (м, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,17 (д, J=5,20 Гц, 1H), 8,33-8,43 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 417.

Пример 122. N-[(1S,2S)-2-{{3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}]циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

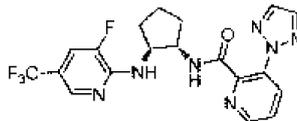


Раствор (1S,2S)-1-N-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 33; 100 мг, 0,32 ммоль), 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 66 мг, 0,35 ммоль), EDC (91 мг, 0,47 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (65 мг, 0,47 ммоль) и триэтиламина (0,132 мл, 0,95 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разделяли между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,49-1,73 (м, 2H), 1,80-1,91 (м, 2H), 2,26-2,44 (м, 2H), 4,11-4,21 (м, 1H), 4,26-4,37 (м, 1H), 6,04-6,12 (м, 1H), 7,54-7,60 (м, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,97-8,02 (м, 1H), 8,07-8,14 (м, 1H), 8,21-8,25 (м, 1H), 8,62-8,66 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 452.

Пример 123. N-[(1S,2S)-2-{{3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}]циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

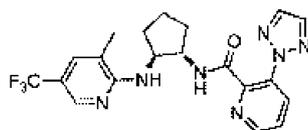


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}]циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 122) из (1S,2S)-1-N-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 34; 100 мг, 0,33 ммоль) и 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 66 мг, 0,35 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,48-1,73 (м, 2H), 1,77-1,93 (м, 2H), 2,23-2,47 (м, 2H), 4,11-4,21 (м, 1H), 4,26-4,35 (м, 1H), 5,75-5,84 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,55-7,62 (м, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,97-8,03 (м, 1H), 8,03-8,09 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,61-8,66 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 436.

Пример 124. N-[(1S,2S)-2-{{3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

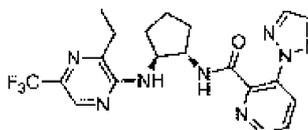


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 122) из (1S,2S)-1-N-[[3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 35; 100 мг, 0,34 ммоль) и 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 71 мг, 0,37 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,34-1,55 (м, 1H), 1,57-1,79 (м, 3H), 1,94-2,10 (м, 4H), 2,15-2,28 (м, 1H), 4,15-4,37 (м, 2H), 6,52-6,65 (м, 1H), 7,42-7,58 (м, 1H), 7,67-7,78 (м, 1H), 7,87 (с, 2H), 8,15-8,31 (м, 2H), 8,60-8,72 (м, 1H), 8,77-8,89 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 125. N-[(1S,2S)-2-{{3-Этил-5-(трифторметил)пирозин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

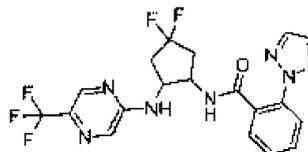


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 122) из (1S,2S)-1-N-[[3-этил-5-(трифторметил)пирозин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 41; 266 мг, 0,86 ммоль) и 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 179 мг, 0,94 ммоль), за исключением того, что дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 5-100% вода (с 0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,20-1,27 (м, 3H), 1,39-1,52 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 2H), 2,18-2,29 (м, 1H), 2,42-2,59 (м, 3H), 4,00-4,11 (м, 1H), 4,26-4,37 (м, 1H), 6,38-6,47 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,70 (с, 2H), 7,75-7,83 (м, 1H), 7,97-8,02 (м, 1H), 8, 15 (с, 1H), 8,61-8,67 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 447.

Пример 126. N-(4,4-Дифтор-2-{{5-(трифторметил)пирозин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

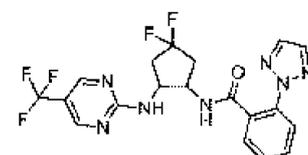


В сосуд для микроволновки загружали N-(2-амино-4,4-дифторциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорид (Промежуточное соединение 42; 65 мг, 0,19 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пирозин (CAS номер 799557-87-2; 38 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (99 мкл, 0,57 ммоль) в сухом ДМСО (630 мкл). Реакцию подвергали обработке микроволновым излучением при 140°C на протяжении 30 мин. Реакцию разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 2,00-2,22 (м, 2H), 2,56-2,76 (м, 2H), 4,35-4,53 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,93 (с, 2H), 8,05-8,08 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,62-8,69 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 454.

Пример 127. N-(4,4-Дифтор-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

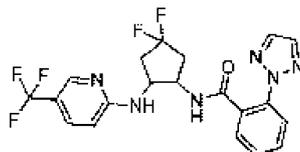


К раствору N-(2-амино-4,4-дифторциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 42; 120 мг, 0,39 ммоль) в сухом ДМСО (1,2 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (CAS номер 69034-12-4; 70 мг, 0,384 ммоль) и DIPEA (183 мкл, 1,047 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закрытом сосуде при 140°C на протяжении 17 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), затем хирально разделяли, используя SFC (система Waters prep30/MS, используя 20% изопропанол, Daicel AD 10 мм в д×250 мм длина колонок при 30 мл/мин, 40°C и 100 бар) с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 2,06-2,25 (м, 2H), 2,56-2,70 (м, 2H), 4,42-4,59 (м, 2H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,93 (с, 2H), 8,20-8,24 (м, 1H), 8,60-8,70 (м, 3H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 454.

Пример 128. N-(4,4-Дифтор-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

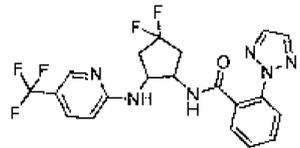


К раствору N-(2-амино-4,4-дифторциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 42; 120 мг, 0,349 ммоль) в сухом ДМСО (1,2 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (CAS номер 52334-81-3; 70 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (183 мкл, 1,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закрытом сосуде при 140°C на протяжении 17 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (основной диоксид кремния, 0-100% этилацетат в керосин) и затем хирально разделяли, используя SFC (система Waters prep30/MS, используя 10% этанол, Daicel AD 10 мм в д×250 мм длина колонок при 30 мл/мин, 40°C и 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 2,02-2,23 (м, 2H), 2,73-2,94 (м, 2H), 4,23-4,39 (м, 2H), 5,90 (уш с, 1H), 6,56-6,63 (м, 1H), 6,84-6,96 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 2H), 7,53-7,67 (м, 4H), 7,78-7,83 (м, 1H), 8,21 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 453.

Пример 129. N-(4,4-Дифтор-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

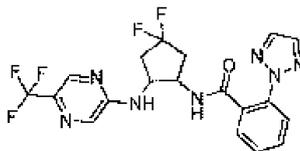


Получали согласно методике для N-(4,4-дифтор-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 128) из N-(2-амино-4,4-дифторциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 42; 120 мг, 0,349 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 52334-81-3; 70 мг, 0,38 ммоль) и ее затем хирально разделяли, используя SFC, с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 2,01-2,22 (м, 2H), 2,74-2,92 (м, 2H), 4,25-4,39 (м, 2H), 6,06 (уш с, 1H), 6,54-6,65 (м, 1H), 6,81-6,94 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 2H), 7,54-7,67 (м, 4H), 7,77-7,83 (м, 1H), 8,20 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 453.

Пример 130. N-(4,4-Дифтор-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид



Способ 1.

Получали согласно методике для N-(4,4-дифтор-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Пример 126) из N-(2-амино-4,4-дифторциклопентил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида гидрохлорида (Промежуточное соединение 42; 65 мг, 0,19 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (CAS номер 799557-87-2; 38 мг, 0,21 ммоль) и ее

затем хирально разделяли, используя SFC (система Waters prep30/MS, используя 16% изопропанол, Phenomenex Lux-C-4 10 мм вд×250 мм длина колонок при 30 мл/мин, 40°C и 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,98-2,27 (м, 2H), 2,58-2,78 (м, 2H), 4,32-4,57 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,58-7,69 (м, 1H), 7,75-7,84 (м, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,03-8,12 (м, 1H), 8,16-8,29 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,67 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 454.

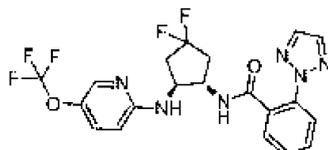
Способ 2.

К смеси 4,4-дифтор-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 45; 35 мг, 0,12 ммоль) в сухом ДХМ (400 мкл) добавляли 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (CAS номер 1001401-62-2; 28 мг, 0,15 ммоль), EDC (71 мг, 0,37 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (51 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (65 мкл, 0,37 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 72 ч и затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремний, 0-100% этилацетат в керосине) и затем хирально разделяли, используя SFC (система Waters prep30/MS, используя 16% изопропанол, Phenomenex Lux-C-4 10 мм вд×250 мм длина колонок при 30 мл/мин, 40°C и 100 бар), с получением указанного в заголовке соединения как одного энантиомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,98-2,27 (м, 2H), 2,58-2,78 (м, 2H), 4,32-4,57 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,58-7,69 (м, 1H), 7,75-7,84 (м, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,03-8,12 (м, 1H), 8,16-8,29 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,67 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 454.

Пример 131. N-[(1S,2S)-4,4-Дифтор-2-{{5-(трифторметокси)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

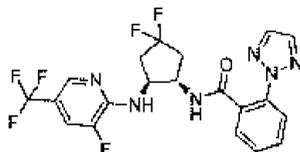


К раствору N-[(1S,2S)-2-амино-4,4-дифторциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 46; 50 мг, 0,16 ммоль) в сухом толуоле (1,6 мл) добавляли 2-бром-5-(трифторметокси)пиридин (CAS номер 888327-36-4; 40 мг, 0,17 ммоль), BINAP (10 мг, 0,016 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (8 мг, 8,74 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (22 мг, 0,23 ммоль). Реакцию помещали в атмосферу азота, закрывали и нагревали при 120°C на протяжении 17 ч, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-70% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,87-2,22 (м, 2H), 2,53-2,78 (м, 2H), 4,23-4,43 (м, 2H), 6,52-6,66 (м, 1H), 7,07-7,16 (м, 1H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,45-7,53 (м, 2H), 7,57-7,64 (м, 1H), 7,77-7,82 (м, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,00-8,06 (м, 1H), 8,58-8,66 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 469.

Пример 132. N-[(1S,2S)-4,4-Дифтор-2-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

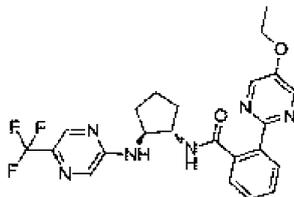


В сосуд для микроволновки загружали N-[(1S,2S)-2-амино-4,4-дифторциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид (Промежуточное соединение 46; 50 мг, 0,15 ммоль), 2,3-дифтор-5-(трифторметил)пиридин (CAS номер 89402-42-6; 29 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (26 мкл, 0,15 ммоль) в сухом ДМСО (485 мкл). Реакционную смесь подвергали обработке микроволновым излучением при 120°C на протяжении 30 мин, затем разделяли между этилацетатом и водой. Органические части промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-60% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 2,06-2,28 (м, 2H), 2,53-2,76 (м, 2H), 4,46-4,69 (м, 2H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), 7,74-7,85 (м, 2H), 7,89 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,60-8,68 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 471.

Пример 135. 2-(5-Этоксипиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамид

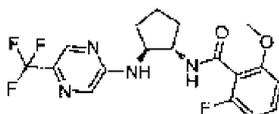


Раствор (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 116 мг, 0,41 ммоль), 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 47; 100 мг, 0,41 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (84 мг, 0,61 ммоль), EDC (118 мг, 0,61 ммоль) и триэтиламина (0,171 мл, 1,23 ммоль) в сухом ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 4 ч. Реакцию разделяли между ДХМ и водой, фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода с 0,1% аммиак) и затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода, содержащая 0,1 муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,40-1,43 (м, 3H), 1,46-1,91 (м, 4H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,35-2,44 (м, 1H), 3,86-4,06 (м, 3H), 4,25-4,34 (м, 1H), 6,38-6,42 (м, 1H), 6,67-6,72 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 3H), 7,83-7,87 (м, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 3H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 473.

Пример 136. 2-Фтор-6-метокси-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]-бензамид

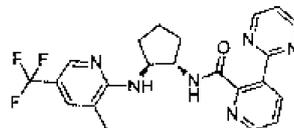


Раствор (1S,2S)-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 14; 14 мг, 0,05 ммоль), 2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (CAS номер 137654-21-8; 8,5 мг, 0,05 ммоль), TOTU (20 мг, 0,06 ммоль) и 4-метилморфолина (0,008 мл, 0,075 ммоль) в ДМФ (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч. Реакцию затем разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (элюировали ацетонитрил/вода с 0,1% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,51-1,67 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 2H), 2,20-2,32 (м, 1H), 2,32-2,43 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 4,05-4,17 (м, 1H), 4,28-4,45 (м, 1H), 6,20 (уш с, 1H), 6,35-6,53 (м, 1H), 6,66-6,76 (м, 2H), 7,24-7,36 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,21 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 399.

Пример 137. N-[(1S,2S)-2-{{3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

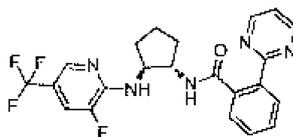


К раствору 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 155 мг, 0,77 ммоль), DIPEA (0,27 мл, 1,54 ммоль) и (1S,2S)-1-N-[3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 35; 200 мг, 0,68 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ацетонитриле (5 мл) добавляли NATU (293 мг, 0,77 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 16 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (0,1% муравьиной кислоты)/ацетонитрил) и затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 5-95% водой (0,05% аммиак)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,41-1,55 (м, 1H), 1,59-1,77 (м, 3H), 1,99 (с, 3H), 2,00-2,11 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 1H), 4,12-4,35 (м, 2H), 6,60-6,68 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,59-7,67 (м, 1H), 8,15-8,26 (м, 2H), 8,62-8,71 (м, 3H), 8,78-8,86 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 443.

Пример 138. N-[(1S,2S)-2-{{3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид

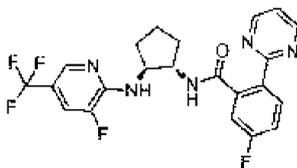


Получали согласно методике для 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 135) из (1S,2S)-1-N-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 34: 263 мг, 1,00 ммоль) и 2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 400892-62-8; 200 мг, 1,00 ммоль), за исключением того, что реакцию завершали в ее концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) и затем очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (0,05% аммиак)/метанол) и растирали с ДХМ/керосин. Продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (0,1% аммиака)/ацетонитрил с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,49-1,66 (м, 2H), 1,73-1,92 (м, 2H), 2,29-2,48 (м, 2H), 4,09-4,30 (м, 2H), 5,80-5,97 (м, 1H), 6,68-6,80 (м, 1H), 6,99-7,11 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,40-7,58 (м, 3H), 7,95-8,03 (м, 1H), 8,03-8,10 (м, 1H), 8,54-8,65 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 446.

Пример 139. 5-Фтор-N-[(1S,2S)-2-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид

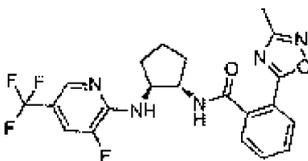


Получали согласно методике для 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 135) из (1S,2S)-1-N-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 34: 200 мг, 0,76 ммоль) и 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1293284-57-7; 166 мг, 0,76 ммоль), за исключением того, что реакцию завершали и концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (0,05% аммиака)/метанол), затем с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% этилацетат/керосин) и затем растирали с ДХМ/керосин с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.д. 1,50-1,66 (м, 2H), 1,77-1,94 (м, 2H), 2,27-2,46 (м, 2H), 4,05-4,23 (м, 2H), 5,64-5,81 (м, 1H), 6,89-6,98 (м, 1H), 7,02-7,7 (м, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 8,09-8,17 (м, 1H), 8,56-8,62 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 464.

Пример 140. N-[(1S,2S)-2-{{3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамид

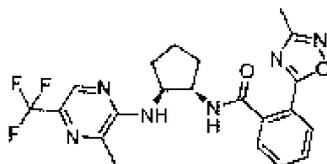


Получали согласно методике для 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 135) из (1S,2S)-1-N-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 34: 450 мг, (CAS номер 475105-77-2; 349 мг, 1,71 ммоль), за исключением того, что реакцию завершали и разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобную фритту. Органические части непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>)  $\delta$  м.д. 1,57-1,72 (м, 2H), 1,82-1,94 (м, 2H), 2,27-2,46 (м, 5H), 4,10-4,37 (м, 2H), 5,69-5,82 (м, 1H), 7,18-7,27 (м, 1H), 7,28-7,37 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,53-7,64 (м, 2H), 7,88-8,00 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 450.

Пример 141. 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{3-метил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамид

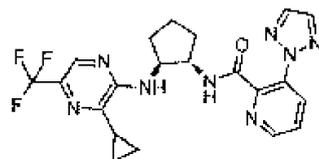


Получали согласно методике для 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 135) из (1S,2S)-1-N-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 23; 452 мг, 1,74 ммоль) и 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойной кислоты (CAS номер 475105-77-2; 355 мг, 1,74 ммоль), за исключением того, что реакцию после завершения разделяли между ДХМ и насыщенный раствор бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобную фритту. Органические части непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) и затем перекристаллизовали из МТВЕ/гептан с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,48-1,70 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,26-2,37 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,49-2,62 (м, 1H), 3,98-4,12 (м, 1H), 4,38-4,52 (м, 1H), 6,43-6,52 (м, 1H), 6,65-6,74 (м, 1H), 7,50-7,65 (м, 3H), 7,97-8,05 (м, 1H), 8,12 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 447.

Пример 142. N-[(1S,2S)-2-{{3-Циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиазин-2-карбоксамид

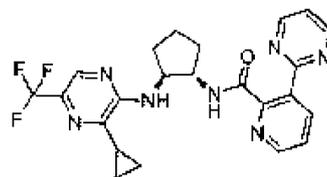


Получали согласно методике для 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 135) из (1S,2S)-1-N-[[3-циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1, 2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 48; 105 мг, 0,33 ммоль) и 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 74 мг, 0,39 ммоль), за исключением того, что после обработки органические части непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ, затем метанолом и 2 М аммиаком в метаноле и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,79-1,05 (м, 4H), 1,45-1,80 (м, 4H), 2,00-2,24 (м, 3H), 4,24-4,43 (м, 2H), 7,48-7,54 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,90 (с, 2H), 8,18-8,21 (м, 1H), 8,22-8,26 (м, 1H), 8,65-8,69 (м, 1H), 8,72-8,83 (м, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 459.

Пример 143. N-[(1S,2S)-2-{{3-Циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиазин-2-карбоксамид

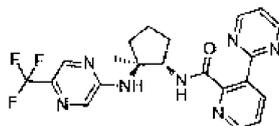


Получали согласно методике для 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиазин-2-ил}амино}циклопентил]бензамида (Пример 135) из (1S,2S)-1-N-[[3-циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ил]циклопентан-1, 2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 48; 105 мг, 0,33 ммоль) и 3-(пиримидин-2-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 79 мг, 0,39 ммоль), за исключением того, что после обработки органические части непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ, затем метанолом и 2 М аммиаком в метаноле и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0,81-1,03 (м, 4Н), 1,47-1,59 (м, 1Н), 1,63-1,79 (м, 3Н), 2,02-2,15 (м, 2Н), 2,16-2,26 (м, 1Н), 4,28-4,39 (м, 2Н), 7,34-7,38 (м, 1Н), 7,53-7,59 (м, 1Н), 7,61-7,66 (м, 1Н), 8,19-8,21 (м, 1Н), 8,22-8,26 (м, 1Н), 8,64-8,68 (м, 1Н), 8,68-8,71 (м, 2Н), 8,72-8,77 (м, 1Н).

МС ЭС $^+$ : 470.

Пример 144. N-[(1S,2S)-2-Метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

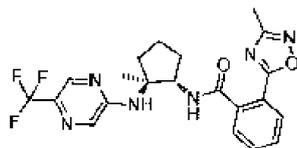


Раствор (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 50 мг, 0,192 ммоль), 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 46 мг, 0,231 ммоль), триэтиламина (80 мкл, 0,576 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ола (34 мг, 0,250 ммоль) и EDC (48 мг, 0,250 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакцию разделяли между ДХМ (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (20 мл) и объединенные органические растворы фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,42 (с, 3Н), 1,64-1,99 (м, 4Н), 2,13-2,23 (м, 1Н), 2,52-2,60 (м, 1Н), 4,41-4,49 (м, 1Н), 7,30-7,34 (м, 1Н), 7,55-7,67 (м, 4Н), 8,8-8,12 (м, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,64-8,67 (м, 1Н), 8,73-8,76 (м, 2Н).

МС ЭС $^+$ : 444.

Пример 145. 2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид

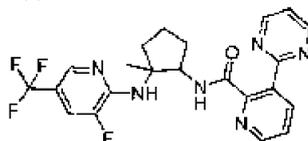


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (Пример 144) из (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 190 мг, 0,73 ммоль) и 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойной кислоты (CAS номер 475105-77-2; 179 мг, 0,88 ммоль). После обработки неочищенный материал непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ и концентрировали в вакууме. Вещество затем перекристаллизовали из МТВЕ с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,41 (с, 3Н), 1,50-1,63 (м, 1Н), 1,72-2,04 (м, 3Н), 2,10-2,24 (м, 1Н), 2,31 (с, 3Н), 2,56-2,66 (м, 1Н), 4,46-4,65 (м, 1Н), 6,34-6,52 (м, 1Н), 7,59-7,74 (м, 4Н), 7,82 (уш с, 1Н), 8,01-8,09 (м, 1Н), 8,21-8,31 (м, 1Н).

МС ЭС $^+$ : 447.

Пример 146. N-(2-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино}-2-метилциклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

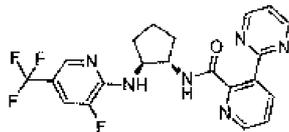


К раствору 1-N-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1-метилциклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 28; 0,225 г, 0,81 ммоль) и 4-метилморфолина (0,134 мл, 1,217 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли TOTU (0,399 г, 1,23 ммоль) и 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновую кислоту (CAS номер 1228431-21-7; 0,163 г, 0,81 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 1 ч и затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным солевым раствором. Органические части сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и очищали с помощью SCX хроматографии (2 М аммиака в метаноле). Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% метанол/ДХМ) и затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 5-95% водой (0,05% аммиак)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,45 (с, 3Н), 1,65-1,98 (м, 5Н), 2,52-2,59 (м, 1Н), 4,38-4,48 (м, 1Н), 7,36-7,41 (м, 1Н), 7,64-7,70 (м, 2Н), 7,78-7,83 (м, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,34-8,39 (м, 1Н), 8,67-8,73 (м, 3Н), 8,94-9,00 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 461.

Пример 147. N-[(1S,2S)-2-{{3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

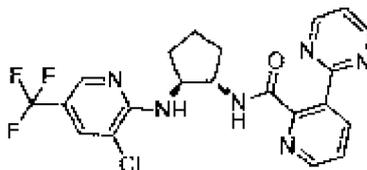


Раствор (1S,2S)-1-N-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 34; 379 мг, 1,44 ммоль), 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 290 мг, 1,44 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (34 мг, 0,250 ммоль) (294 мг, 2,16 ммоль), EDC (415 мг, 2,16 ммоль) и триэтиламина (0,604 мл, 4,32 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 16 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические части фильтровали через гидрофобные фритты и непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (0,1% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,42-1,74 (м, 2H), 1,76-1,94 (м, 2H), 2,21-2,33 (м, 1H), 2,33-2,49 (м, 1H), 4,06-4,34 (м, 2H), 5,93 (уш с, 1H), 7,18-7,34 (м, 2H), 7,47-7,58 (м, 1H), 7,94-8,04 (м, 1H), 8,11-8,31 (м, 2H), 8,57-8,67 (м, 1H), 8,66-8,76 (м, 2H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 447.

Пример 148. N-[(1S,2S)-2-{{3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

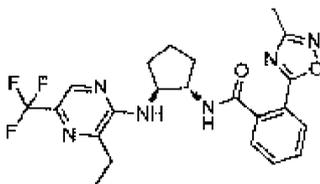


Раствор (1S,2S)-1-N-[3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 33; 327 мг, 1,03 ммоль), 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 250 мг, 1,24 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (211 мг, 1,55 ммоль), EDC (297 мг, 1,55 ммоль) и триэтиламина (0,432 мл, 3,10 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Реакцию разделяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% этилацетат/керосин) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 5-95% водой (0,05% аммиак)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,44-1,57 (м, 1H), 1,63-1,78 (м, 3H), 1,95-2,10 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 1H), 4,27-4,36 (м, 2H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,61-7,66 (м, 1H), 7,95-7,97 (м, 1H), 8,21-8,24 (м, 1H), 8,34-8,37 (м, 1H), 8,64-8,67 (м, 1H), 8,69-8,72 (м, 3H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 463, 465.

Пример 149. N-[(1S,2S)-2-{{3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамид

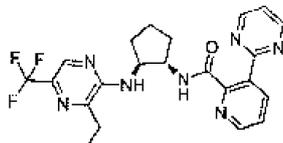


Раствор (1S,2S)-1-N-[3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 41; 450 мг, 1,64 ммоль), 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойной кислоты (CAS номер 475105-77-2; 335 мг, 1,64 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (335 мг, 2,46 ммоль), EDC (472 мг, 2,46 ммоль) и триэтиламина (0,687 мл, 4,92 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 16 ч. Реакцию разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобные фритты и непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% вода (0,1% аммиак)/ацетонитрил) и перекристаллизовали из МТВЕ/гептан с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР-(400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,25-1,32 (м, 3H), 1,55-1,96 (м, 4H), 2,14-2,28 (м, 4H), 2,32-2,44 (м, 1H), 2,64-2,75 (м, 2H), 4,23-4,34 (м, 1H), 4,40-4,51 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,61-7,71 (м, 2H), 7,99-8,06 (м, 1H), 8,11 (с, 1H).

МС ЭС $^+$ : 461.

Пример 150. N-[(1S,2S)-2-{{3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

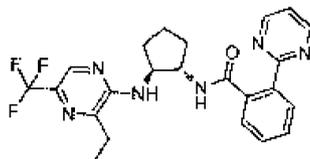


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида (Пример 149) из (1S,2S)-1-N-[3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин гидрохлорида (Промежуточное соединение 41; 450 мг, 1,64 ммоль) и 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 330 мг, 1,64 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР-(400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,18-1,28 (м, 3H), 1,54-1,95 (м, 4H), 2,17-2,30 (м, 1H), 2,32-2,45 (м, 1H), 2,49-2,70 (м, 2H), 4,23-4,42 (м, 2H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,62-7,71 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,28-8,35 (м, 1H), 8,62-8,75 (м, 3H).

МС ЭС $^+$ : 458.

Пример 151. N-[(1S,2S)-2-{{3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)бензамид

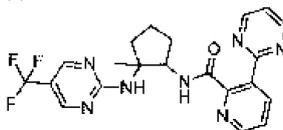


Получали согласно методике для N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида (Пример 149) из (1S,2S)-1-N-[3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин гидрохлорида (Промежуточное соединение 41; 450 мг, 1,64 ммоль) и 2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 400892-62-8; 328 мг, 1,64 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,19-1,29 (м, 3H), 1,52-1,96 (м, 4H), 2,12-2,23 (м, 1H), 2,29-2,44 (м, 1H), 2,47-2,71 (м, 2H), 4,16-4,28 (м, 1H), 4,28-4,42 (м, 1H), 7,11-7,20 (м, 1H), 7,40-7,47 (м, 1H), 7,50-7,64 (м, 2H), 8,00-8,06 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,50-8,59 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 457.

Пример 153. N-(2-Метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

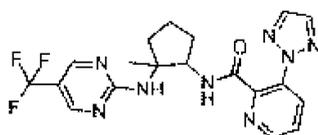


Раствор 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 80 мг, 0,40 ммоль), 1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]циклопентан-1,2-диамин (Промежуточное соединение 50; 103 мг, 0,40 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (81 мг, 0,60 ммоль), EDC (114 мг, 0,60 ммоль) и DIPEA (0,208 мл, 1,19 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 4 дней. Реакцию разбавляли ДХМ (5 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл), фильтровали через гидрофобные фритты и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (С 18 диоксид кремния, 5-95% вода (0,05% аммиака)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,40 (с, 3H), 1,61-1,84 (м, 3H), 1,87-2,00 (м, 2H), 2,29-2,42 (м, 1H), 4,43-4,54 (м, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,34-8,39 (м, 1H), 8,51-8,66 (м, 2H), 8,68-8,71 (м, 1H), 8,72-8,75 (м, 2H), 8,80-8,86 (м, 1H).

МС ЭС $^+$ : 444.

Пример 154. N-(2-Метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

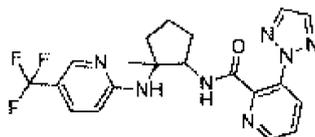


Получали согласно методике для N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 153) из 1-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 50; 150 мг, 0,58 ммоль) и 3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 110 мг, 0,58 ммоль) и затем растирали с гептаном с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,36 (с, 3Н), 1,62-1,79 (м, 3Н), 1,88-2,05 (м, 2Н), 2,24-2,35 (м, 1Н), 4,47-4,58 (м, 1Н), 7,72-7,76 (м, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 8,04 (с, 2Н), 8,30-8,34 (м, 1Н), 8,53-8,67 (м, 2Н), 8,68-8,72 (м, 1Н), 8,86-8,92 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 433.

Пример 155. N-2-(Метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

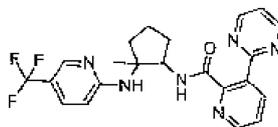


Получали согласно методике для N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 153) из 1-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 51; 85 мг, 0,33 ммоль), 3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1252907-86-0; 75 мг, 0,33 ммоль) и триэтиламина (0,14 мл, 0,98 ммоль), за исключением того, что ее затем перекристаллизовали из диизопропилового эфира/пентана и затем растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,44 (с, 3Н), 1,59-1,73 (м, 1Н), 1,74-2,05 (м, 3Н), 2,13-2,27 (м, 1Н), 2,49 (уш с, 1Н), 4,43-4,52 (м, 1Н), 6,33 (уш с, 1Н), 6,85 (уш с, 1Н), 7,39-7,52 (м, 2Н), 7,60-7,66 (м, 1Н), 7,84 (с, 2Н), 8,07-8,12 (м, 1Н), 8,25 (уш с, 1Н), 8,65-8,70 (м, 1Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 432.

Пример 156. N-(2-Метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

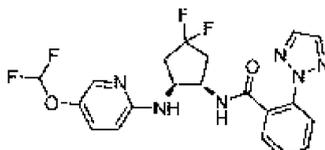


Получали согласно методике для N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (Пример 153) из 1-метил-1-N-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 51; 91 мг, 0,35 ммоль), 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS номер 1228431-21-7; 85 мг, 0,42 ммоль) и триэтиламина (0,147 мл, 1,06 ммоль), за исключением того, что после обработки органические части непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ, затем 2 М аммиаком в метаноле и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (С18 диоксид кремния, 5-100% вода (0,05% аммиака)/ацетонитрил), затем перекристаллизовали из МТВЕ/гептан с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,44 (с, 3Н), 1,60-1,74 (м, 1Н), 1,75-2,02 (м, 3Н), 2,12-2,23 (м, 1Н), 2,47-2,58 (м, 1Н), 4,38-4,48 (м, 1Н), 6,23 (уш с, 1Н), 6,97 (уш с, 1Н), 7,24-7,29 (м, 1Н), 7,40-7,47 (м, 1Н), 7,53-7,60 (м, 2Н), 8,08-8,12 (м, 1Н), 8,25 (уш с, 1Н), 8,63-8,66 (м, 1Н), 8,71-8,75 (м, 2Н).

МС ЭС<sup>+</sup>: 443.

Пример 157. N-[(1S,2S)-2-{{5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил}амино}-4,4-дифторциклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид

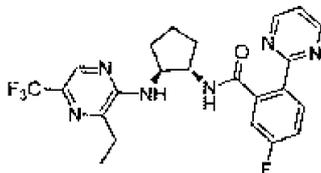


К раствору N-[(1S,2S)-2-амино-4,4-дифторциклопентил]-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (Промежуточное соединение 46; 100 мг, 0,33 ммоль) в сухом толуоле (3 мл) добавляли 2-бром-5-(дифторметокси)пиримидин (CAS номер 845827-14-7; 89 мг, 0,33 ммоль), BINAP (20 мг, 0,033 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (15 мг, 0,016 ммоль) и трет-бутоксид натрия (44 мг, 0,46 ммоль). Реакцию помещали в атмосферу азота, закрывали и нагревали при 110°C на протяжении 2,5 ч, затем фильтровали через тиольный картридж, элюировали этилацетатом и водой. Фильтрат разбавляли еще этилацетатом и водой и затем разделяли. Органические части промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью коло-

ночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% этилацетат/керосин), затем растирали с гептаном и диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,88-2,23 (м, 2H), 2,71-2,95 (м, 2H), 4,07-4,32 (м, 2H), 6,19-6,69 (м, 2H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,23-7,31 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 2H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,75-7,82 (м, 2H).  
МС ЭС $^+$ : 451.

Пример 158. N-[(1S,2S)-2-{[3-Этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензамид

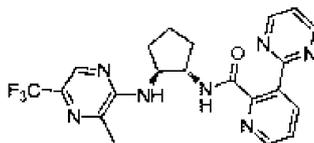


К раствору 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 1293284-57-7; 53 мг, 0,24 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (33 мг, 0,24 ммоль), EDC (46,3 мг, 0,241 ммоль) и триэтиламина (0,067 мл, 0,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли (1S,2S)-1-N-[3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорид (Промежуточное соединение 41; 50 мг, 0,161 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 88 ч и затем разделяли между ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия, пропускали через гидрофобную фритту. Органические части непосредственно загружали на катионно/анионный смешанный картридж, элюировали ДХМ и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 0-100% ацетонитрил/вода с 0,1% аммиака). Получаемый водный слой концентрировали в вакууме и экстрагировали ДХМ. Органические части концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,18-1,29 (м, 3H), 1,55-1,73 (м, 2H), 1,77-1,90 (м, 2H), 2,07-2,26 (м, 1H), 2,29-2,41 (м, 1H), 2,45-2,72 (м, 2H), 4,16-4,42 (м, 2H), 6,99-7,05 (м, 1H), 7,08-7,20 (м, 2H), 7,22-7,36 (м, 1H), 8,03-8,18 (м, 2H), 8,42-8,57 (м, 2H).

МС ЭС $^+$ : 475.

Пример 159. N-[(1S,2S)-2-[3-Метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

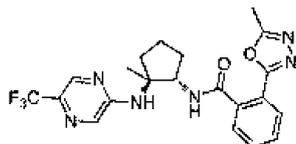


К раствору (1S,2S)-1-N-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина гидрохлорида (Промежуточное соединение 23; 100 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли 3-пиримидин-2-илпиридин-2-карбовоную кислоту (CAS номер 1228431-21-7; 81 мг, 0,40 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол (69 мг, 0,51 ммоль), EDC (97 мг, 0,51 ммоль) и триэтиламин (0,14 мл, 1,01 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении 18 ч и затем разделяли между водой и ДХМ, пропускали через гидрофобную фритту. Органические части концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% этилацетат/керосин) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДХМ- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1,42-1,54 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H), 1,86-1,97 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,21-2,31 (м, 1H), 2,52-2,64 (м, 1H), 3,95-4,09 (м, 1H), 4,26-4,42 (м, 1H), 6,66-6,76 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,52-7,62 (м, 1H), 7,98-8,8 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,64-8,72 (м, 3H).

МС ЭС $^+$ : 444.

Пример 160. 2-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино}циклопентил]бензамид



Раствор 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензойной кислоты (CAS номер 898289-64-0; 82 мг, 0,40 ммоль), (1S,2S)-1-метил-1-N-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]циклопентан-1,2-диамина (Промежуточное соединение 25; 80 мг, 0,31 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ола (54 мг, 0,40 ммоль), EDC (77 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (0,13 мл, 0,92 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 72 ч. Реакцию разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, пропускали через гидрофобные фритты, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 диоксид кремния, 5-100% ацето-

нитрил/вода с 0,05% аммиака) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДХМ-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,51-1,65 (м, 1H), 1,71-1,92 (м, 2H), 1,94-2,05 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,49-2,53 (м, 3H), 2,55-2,65 (м, 1H), 4,55-4,64 (м, 1H), 6,46-6,58 (м, 1H), 7,51 (уш с, 1H), 7,59-7,67 (м, 3H), 7,90-7,95 (м, 1H), 7,96-7,99 (м, 1H), 8,23 (с, 1H).

МС ЭС<sup>+</sup>: 447.

### 3. Биологическая эффективность соединений изобретения

Активность антагониста орексина определяли путем измерения изменения внутриклеточного уровня кальция с применением Ca<sup>2+</sup>-чувствительного флуоресцентного красителя. Изменения сигнала флуоресценции контролировали с помощью технологии Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR™), доступной от Molecular Devices, LLC, США. Опосредованное орексином увеличение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> легко обнаруживали при активации с помощью орексина-А. За 24 ч до анализа клетки RBL-2H3, стабильно экспрессирующие либо орексиновый рецептор 1 человека, либо орексиновый рецептор 2 человека, высевали в среду для культивирования клеток в черные 384-луночные планшеты с прозрачным дном (коммерчески доступные от Corning Inc., США) и выращивали на протяжении ночи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. В день анализа среду для культивирования клеток удаляли, а к клеткам загружали Calcium 5 Dye (коммерчески доступный от Molecular Devices, LLC, США) в течение 1 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Исследуемые соединения (в 10 точках кривых концентрация-эффект, для которых логарифм отношения соседних значений равен 10 мкМ) добавляли к клеткам за 15 мин до добавления орексина-А во все лунки, чтобы достигнуть конечной концентрации, которая производит максимальный ответ примерно на 80%. Определяли значения IC<sub>50</sub> исходя из десяти точек кривых концентрация-эффект. Кривые получали с применением среднего значения от двух лунок для каждой точки данных. Полученные результаты представлены в таблице.

Результаты.

Номер примера	Человеческий орексин 1R IC <sub>50</sub> (нМ)	Человеческий орексин 2R IC <sub>50</sub> (нМ)
1	240	>10,000
2	870	>10,000
3	58	>10,000
4	520	>10,000
5	270	>10,000
6	51	>10,000
7	51	>10,000
8	110	>10,000
9	340	>10,000
10	59	>10,000
11	170	>10,000
12	65	>10,000
13	99	>10,000
14	89	>10,000

## 033758

15	49	>10,000
16	54	>10,000
17	53	>10,000
18	57	>10,000
19	757	6105
20	875	>10,000
21	576	6421
22	665	6160
23	792	3800
24	766	>10,000
25	472	>10,000
26	622	>10,000
27	726	2000
28	776	>10,000
29	279	>10,000
30	370	>10,000
31	122	>10,000
32	32	>10,000
33	890	>10,000
34	523	>10,000
35	693	>10,000
36	207	>10,000
37	340	>10,000
38	49	>10,000
39	81	>10,000
40	35	>10,000
41	644	>10,000
42	261	>10,000
43	289	>10,000
44	199	>10,000
45	241	>10,000
46	172	>10,000
47	445	>10,000
48	88	>10,000
49	367	>10,000
50	80	>10,000
51	301	>10,000
52	69	>10,000
53	93	>10,000
54	950	>10,000
55	761	>10,000
56	166	>10,000
57	38	>10,000
58	934	>10,000

## 033758

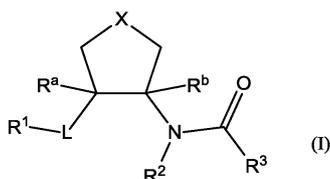
59	161	>10,000
60	852	>10,000
61	321	>10,000
62	457	>10,000
63	450	>10,000
64	57	>10,000
65	797	>10,000
66	180	>10,000
67	891	>10,000
68	297	1610
69	321	>10,000
70	678	>10,000
71	792	7600
72	479	>10,000
73	248	>10,000
74	308	>10,000
75	279	>10,000
76	33	>10,000
77	12	>10,000
78	19	>10,000
79	35	>10,000
80	35	>10,000
81	7	>10,000
82	21	7541
83	2500	1400
84	22	>10,000
85	18	>10,000
86	129	>10,000
87	8	>10,000
88	166	>10,000
89	140	>10,000
90	68	>10,000
91	6	>10,000
92	8	5569
93	35	>10,000
94	28	>10,000
95	19	1067
96	86	1356
97	122	>10,000
98	160	>10,000
99	153	>10,000
100	128	>10,000
101	310	>10,000
102	46	>10,000

## 033758

103	8	7897
105	39	>10,000
106	29	>10,000
107	27	>10,000
108	24	>10,000
109	21	>10,000
110	43	3549
111	34	>10,000
112	476	>10,000
113	67	>10,000
114	997	>10,000
115	175	>10,000
117	406	>10,000
118	368	>10,000
119	22	7800
121	822	>10,000
122	32	>10,000
123	18	>10,000
124	21	>10,000
125	14	>10,000
126	119	>10,000
127	68	>10,000
128	33	>10,000
129	633	8753
130	77	>10,000
131	39	>10,000
132	12	>10,000
135	94	>10,000
136	830	>10,000
137	34	>10,000
138	30	>10,000
139	32	>10,000
140	35	>10,000
141	62	>10,000
142	12	8827
143	49	>10,000
144	13	>10,000
145	11	>10,000
146	7	>10,000
147	24	>10,000
148	19	>10,000
149	25	>10,000
150	43	>10,000
151	29	>10,000
153	66	>10,000
154	42	>10,000
155	8	>10,000
156	11	>10,000
157	236	>10,000
158	5	>10,000
159	25	>10,000
160	29	>10,000

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы



где  $R^1$  представляет собой 6-членную гетероарильную группу, содержащую один или два кольцевых атома азота, где гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкила и  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

L представляет собой связь,  $CH_2$ , O или  $NR^{12}$ ;

$R^a$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ -алкильную группу;

$R^b$  представляет собой атом водорода;

X представляет собой  $CH_2$  или  $CF_2$ ;

$R^2$  представляет собой атом водорода или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильную группу;

$R^3$  представляет собой фенильную группу или пиридиновую группу, все необязательно замещены по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $-NR^8R^9$ ,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила или 5- или 6-членной гетероарильной группы, где один, два, три или четыре кольцевых атома гетероарильной группы представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из атомов азота, кислорода и серы, и где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_1$ - $C_6$ -алкокси;

$R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, являющийся атомом азота, к которому присоединены  $R^8$  и  $R^9$ ; и

$R^{12}$  представляет собой атом водорода или метильную группу, или энантиомер или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой 6-членную гетероарильную группу, содержащую один или два кольцевых атома азота, где гетероарильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкила.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой 6-членную гетероарильную группу, выбранную из пиридина, пиримидина и пиазина, все из которых необязательно замещены, как определено в п.1.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой группу, выбранную из:

- (i) 4-(трифторметил)пиридин-2-ила,
- (ii) 5-(трифторметил)пиридин-2-ила,
- (iii) 5-(трифторметокси)пиридин-2-ила,
- (iv) 6-(трифторметил)пиридин-2-ила,
- (v) 6-(трифторметил)пиридин-3-ила,
- (vi) 5-хлорпиридин-2-ила,
- (vii) 5-бромпиридин-2-ила,
- (viii) 3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ила,
- (ix) 3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ила,
- (x) 3-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-ила,
- (xi) 5-бром-3-метоксипиридин-2-ила,
- (xii) 3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ила,
- (xiii) 5-(трифторметил)пиримидин-2-ила,
- (xiv) 5-этилпиримидин-2-ила,
- (xv) 5-(трифторметил)пиазин-2-ила,
- (xvi) 5-хлорпиазин-2-ила,
- (xvii) 5-(этил)пиазин-2-ила,
- (xviii) 5-(циклопропил)пиазин-2-ила,
- (xix) 5-(изопропил)пиазин-2-ила,
- (xx) 3-метил-5-(трифторметил)пиазин-2-ила,
- (xxi) 3-этил-5-(трифторметил)пиазин-2-ила,
- (xxii) 3-циклопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ила и
- (xxiii) 3-изопропил-5-(трифторметил)пиазин-2-ила.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что X представляет собой  $\text{CH}_2$ .

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что L представляет собой NH.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $\text{R}^2$  представляет собой атом водорода.

8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что  $\text{R}^3$  представляет собой пиридинил, который необязательно замещен, как определено в п.1.

9. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что  $\text{R}^3$  представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из фтора, хлора,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкокси или 5- или 6-членной гетероарильной группы, где гетероарильная группа сама по себе необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкила и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -алкокси.

10. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что  $\text{R}^3$  представляет собой группу, выбранную из:

- (i) 2-хлорфенила,
- (ii) 2,6-дифторфенила,
- (iii) 2,6-дихлорфенила,
- (iv) 2,6-диметоксифенила,
- (v) 2-этокси-5-метилфенила,
- (vi) 2-фтор-6-метоксифенила,
- (vii) 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (viii) 5-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенила,
- (ix) 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (x) 5-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенила,
- (xi) 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xii) 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенила,
- (xiii) 2-(пиримидин-2-ил)фенила,
- (xiv) 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)фенила,
- (xv) 2-(1H-пиразол-1-ил)фенила,
- (xvi) 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенила,
- (xvii) 2-(пиримидин-2-ил)-5-фторфенила,
- (xviii) 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xix) 2-метокси-5-метилфенила,
- (xx) 2-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxi) 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенила,
- (xxii) 5-трифторметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxiii) 2-фтор-6-(пиразол-1-ил)фенила,
- (xxiv) 5-фтор-2-(пиразол-1-ил)фенила,
- (xxv) 5-метил-2-(пиразол-1-ил)фенила,
- (xxvi) 2-бром-6-метоксифенила,
- (xxvii) 2-метокси-6-(пиразол-1-ил)фенила,
- (xxviii) 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxix) 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxx) 5-трифторметил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенила,
- (xxxi) 5-хлор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенила,
- (xxxii) 2,3-дифтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxxiii) 5-циклопропил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxxiv) 5-хлор-2-(пиразол-1-ил)фенила,
- (xxxv) 3,5-дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxxvi) 2-(дифторметил)фенила,
- (xxxvii) 2-(трифторметил)фенила,
- (xxxviii) 3,6-дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенила,
- (xxxix) 2-циклопропил-6-фторфенила,
- (xl) 2-(5-этоксипиримидин-2-ил)фенила,
- (xli) 3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ила,
- (xlii) 3-этокси-6-метилпиридин-2-ила,
- (xliii) 3-(пиразол-1-ил)пиридин-2-ила,
- (xliv) 3-(пиперидин-1-ил)пиридин-2-ила,
- (xlv) 3-(трифторметокси)пиридин-2-ила,
- (xlvi) 3-(этокси)пиридин-2-ила,
- (xlvii) 3-(циклопропил)пиридин-2-ила,

(xlviii) 3-бромпиридин-2-ила и  
 (xlix) 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ила.  
 11. Соединение формулы (I), как определено в п.1, выбранное из группы, состоящей из  
 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 N-[(1S,2S)-2-{{5-этилпиримидин-2-ил}амино} циклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-  
 ил)бензамида;  
 N-[(1S,2S)-2-{{5-хлорпиридин-2-ил}амино} циклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-  
 ил)бензамида;  
 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 N-[(1S,2S)-2-{{5-хлорпиразин-2-ил}амино} циклопентил]-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-  
 ил)бензамида;  
 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино} циклопентил]-  
 бензамида;  
 2-(пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино} циклопентил]-  
 бензамида;  
 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]-  
 бензамида;  
 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино} циклопентил]-  
 бензамида;  
 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}окси} циклопентил]-  
 бензамида;  
 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси} циклопентил]-  
 бензамида;  
 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси} циклопентил]бензамида;  
 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил} циклопентил)бензамида;  
 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил} циклопентил)бензамида;  
 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил} циклопентил)-  
 бензамида;  
 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 3-бром-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]пиридин-2-  
 карбоксамида;  
 2-этокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 3-этокси-6-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]пиридин-2-  
 карбоксамида;  
 2-(1H-пиразол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 2,6-дифтор-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 2,6-диметокси-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]-  
 бензамида;  
 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-  
 циклопентил]бензамида;  
 2-метокси-5-метил-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 2-(пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]бензамида;  
 5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино} циклопентил]-





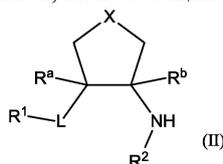


2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамида;  
 N-(2-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}-2-метилциклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 N-[(1S,2S)-2-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 N-[(1S,2S)-2-{{3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида;  
 N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-2-(пиримидин-2-ил)-бензамида;  
 N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 N-(2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}амино}циклопентил)-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-карбоксамид;  
 N-[(1S,2S)-2-{{5-(дифторметокси)пиридин-2-ил}амино}-4,4-дифторциклопентил]-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;  
 N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-5-фтор-2-(пиримидин-2-ил)бензамида;  
 N-[(1S,2S)-2-{{3-метил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(пиримидин-2-ил)-пиридин-2-карбоксамид;  
 2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(1S,2S)-2-метил-2-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}-циклопентил]бензамида,

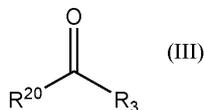
их энантимеров и фармацевтически приемлемых солей любого из упомянутых выше.

12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой N-[(1S,2S)-2-{{3-этил-5-(трифторметил)пиразин-2-ил}амино}циклопентил]-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в одном из предшествующих пунктов, включающий взаимодействие соединения формулы

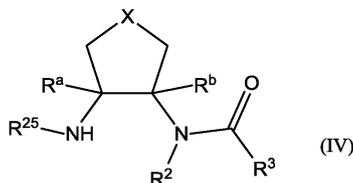


где L, X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено в формуле (I), с соединением формулы



где R<sup>20</sup> представляет собой атом галогена или гидроксильную группу и R<sup>3</sup> является таким, как определено в формуле (I), или его солью.

14. Способ получения соединения формулы (I), когда L представляет собой NH или N(CH<sub>3</sub>), или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в одном из предшествующих пунктов, включающий взаимодействие соединения формулы



где R<sup>25</sup> представляет собой атом водорода или метильную группу и X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как определено в формуле (I),

с соединением формулы



где  $LG^1$  представляет собой уходящую группу и  $R^1$  является таким, как определено в формуле (I).

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-12 вместе с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

