

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091668** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.03.09

(54) **ИНГИБИТОРЫ КАЛЛИКРЕИНА ПЛАЗМЫ ЧЕЛОВЕКА**

(31) **61/949,808; 61/981,515**

(72) Изобретатель:

(32) **2014.03.07; 2014.04.18**

Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,

(33) **US**

У Миньвань, Чинтаредди Венкат Р.,

(62) **201691803; 2015.03.09**

Кумар В. Сатиш, Чжан Вэйхэ (US)

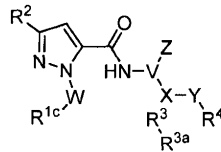
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения формулы (I)



(I) ,

описанные в настоящей заявке, и их фармацевтически приемлемые соли. Соединения представляют собой ингибиторы калликреина плазмы. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, и способы, включающие применение соединений и композиций согласно настоящему изобретению, для лечения и предотвращения заболеваний и состояний, характеризующихся нежелательной активностью калликреина плазмы.

A2

202091668

202091668

A2

ИНГИБИТОРЫ КАЛЛИКРЕИНА ПЛАЗМЫ ЧЕЛОВЕКА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №61/949808, поданной 7 марта 2014 года; и предварительной заявки на патент США №61/981515, поданной 18 апреля 2014 года; содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылок.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сериновые протеазы составляют самую крупную и наиболее подробно изученную группу протеолитических ферментов. Они являются ключевыми для широкого диапазона разнообразных физиологических процессов, таких как коагуляция крови, фибринолиз, активация комплемента, воспроизведение, расщепление и высвобождение физиологически-активных пептидов. Начальным эпизодом многих из указанных жизненно-важных процессов является расщепление одной пептидной связи или нескольких пептидных связей в белке или пептидах-предшественниках. Последовательные реакции или каскады ограниченного протеолиза задействованы при свертывании крови, фибринолизе и активации комплемента. Можно контролировать, а также усиливать биологические сигналы, инициирующие указанные каскады. Аналогично, контролируемый протеолиз может выключать или инактивировать белки или пептиды посредством расщепления отдельных связей.

Калликреины представляют собой подгруппу сериновых протеаз. У человека калликреин плазмы (*KLKB1*) не имеет известных гомологов, при этом тканевые пептидазы, связанные с калликреином (*KLK*), кодируют семейство, состоящее из пятнадцати близкородственных сериновых протеаз. Калликреин плазмы участвует в ряде путей, относящихся к внутреннему пути коагуляции, воспалению и системе комплемента.

Коагуляция представляет собой процесс, при котором в крови образуются тромбы, например, для остановки кровотечения. Физиология коагуляции является сложной и к настоящему времени до конца не известна, так как она включает два отдельных исходных пути, которые сливаются в конечный общий путь, приводящий к образованию тромбов. В конечном общем пути происходит конверсия протромбина в тромбин, который в свою очередь превращает фибриноген в фибрин, причем последний является основным строительным блоком для перекрестно-сшитых полимеров фибрина, которые образуют

гемостатическую пробку. Что касается двух исходных путей, предшествующих конечному общему пути, то первый известен как путь контактной активации или внутренний путь, а другой известен как путь тканевых факторов или внешний путь.

Внутренний путь начинается с образования первичного комплекса коллагена под действием высокомолекулярного кининогена (ВМК), прекалликреина и FXII (фактор XII; фактор Хагемана). Прекалликреин превращается в калликреин, происходит активация FXII с образованием FXIIa. Затем FXIIa превращает фактор XI (FXI) в FXIa, и FXIa в свою очередь активирует фактор IX (FIX), который совместно со своим кофактором FVIIIa образует «теназный» комплекс, который активирует фактор X (FX) с образованием FXa. FXa отвечает за конверсию протромбина в тромбин в конечном общем пути.

Прекалликреин, неактивный предшественник калликреина плазмы, синтезируется в печени и циркулирует в плазме в форме, связанной с ВМК, или в качестве свободного зимогена. Прекалликреин расщепляется под действием активированного фактора XII (FXIIa) и высвобождает активированный калликреин плазмы (РК). Активированный калликреин плазмы проявляет активность эндопептидазы в отношении пептидных связей аргинина (предпочтительно) и лизина. Затем РК вырабатывает дополнительное количество FXIIa в обратной петле, который в свою очередь активирует фактор XI (FXI) с образованием FXIa, тем самым происходит включение в основной путь. Несмотря на то, что начальная активация внутреннего пути происходит под действием небольшого количества FXIIa, активирующего небольшое количество РК, последующая активация в обратной петле FXII под действием РК контролирует уровень активации внутреннего пути и, следовательно, последующую коагуляцию. Hathaway, W. E., et al. (1965) *Blood* 26:521-32.

Активированный калликреин плазмы также расщепляет ВМК, высвобождая тем самым высокоактивный сосудорасширяющий пептид брадикинин. Он также может расщеплять ряд неактивных белков-предшественников с образованием активных продуктов, таких как плазмин (из пламиногена) и урокиназа (из проурокиназы). Плазмин, регулятор коагуляции, обеспечивает протеолитическое расщепление фибрина в продукты разложения фибрина, которые подавляют активное образование фибрина.

Существуют клинические доказательства того, что пациенты, страдающие от острого инфаркта миокарда (ИМ), находятся в состоянии гиперкоагуляции (увеличенное образование тромбов). Парадоксально, но указанная способность к гиперкоагуляции только усиливается при проведении фибринолитической терапии. Повышенную

выработку тромбина, определяемую по уровню тромбина-антитромбина III (ТАТ), наблюдают у пациентов, которым проводят указанное лечение, по сравнению с уже высокими уровнями, наблюдаемыми у пациентов, которым вводят только гепарин. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33. Предполагается, что увеличение уровня тромбина связано с активацией внутреннего пути, опосредованной плазмином, посредством прямой активации FXII под действием плазмина.

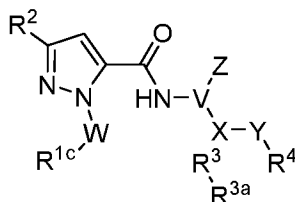
Гиперкоагуляция, вызванная фибринолизом, не только приводит к повышенному уровню реокклюзии, но также по меньшей мере отчасти отвечает за невозможность полного фибринолиза сгустка (тромба), что является основным недостатком фибринолитической терапии (Keeley, E. C. et al. (2003) *Lancet* 361: 13-20). Другой проблемой фибринолитической терапии является сопутствующий повышенный риск интракраниального кровоизлияния. Menon, V. et al. (2004) *Chest* 126:549S-575S; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) *Lancet* 343:311-22. Таким образом, вспомогательная антикоагулянтная терапия, которая не увеличивает риск кровотечения, но подавляет образование нового тромбина, может обладать повышенной эффективностью.

Таким образом, существует потребность в разработке ингибиторов РК, которые могут смещать баланс фибринолиза/тромбоза в закрывающемся тромбе в сторону растворения, за счет чего происходит ускорение реперфузии и также подавление состояния гиперкоагуляции, что тем самым предотвращает повторное образование тромба и реокклюзию сосуда.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложены соединения, фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы, подходящие для ингибирования калликреина плазмы и лечения или предотвращения заболеваний и состояний, связанных с калликреином плазмы. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли являются подходящими ингибиторами калликреина плазмы человека.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой I:



(I)

где:

V представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

W представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(галоген), -C[(C₁-C₈)алкил], -C[(C₄-C₈)карбоциклилалкил], -C[(C₁-C₈)замещенный алкил], -C[(C₂-C₈)алкенил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкенил], -C[(C₂-C₈)алкинил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкинил], -C[арил(C₁-C₈)алкил], C(O)N, CH₂N, N, C(O), P(O), -O-, S(O)N или S(O)₂N; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(галоген), -C[(C₁-C₈)алкил], -C[(C₄-C₈)карбоциклилалкил], -C[(C₁-C₈)замещенный алкил], -C[(C₂-C₈)алкенил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкенил], -C[(C₂-C₈)алкинил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкинил] или -C[арил(C₁-C₈)алкил], то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -

$\text{OC(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SCH}_2\text{R}^4$ или $-\text{SR}^4$, где $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильный фрагмент в $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил)- R^4 является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, арила, арилокси, амина, амино $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{C(O)NH}_2$, циано, $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^a\text{R}^b$, $(\text{CH}_2)_r\text{C(O)R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C(=NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NHC(=NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^aR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ -алкила, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$, $\text{S(O)}_p\text{R}^a$, $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, NHCH_2R^a , OCH_2R^a , SCH_2R^a , $\text{NH(CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$, $\text{O(CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$ и $\text{S(CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$; или в качестве альтернативы Z представляет собой 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^{1c} представляет собой галоген, амино $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, циано, $-\text{C(=NH)NH}_2$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил- CONR^aR^b , $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, формил, ацил, $-\text{NH}_2$, $-\text{C(=NH)NH(OH)}$, $-\text{C(=NH)NH(C(O)O-(C}_1\text{-C}_6)$ алкил), $-\text{C(=NH)NH(C(O)O-(C}_1\text{-C}_6)$ -галогеналкил), $-\text{C(=NH)NH(C(O)S-(C}_1\text{-C}_6)$ алкил), $-\text{C(=NH)NH(C(O)(OCH(C}_1\text{-C}_6)$ -алкил) $\text{OC(O)(C}_1\text{-C}_6)$ алкил), необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

R^2 представляет собой галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ фторалкил, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Si(CH}_3)_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C(O)OH}$, циано или фенил;

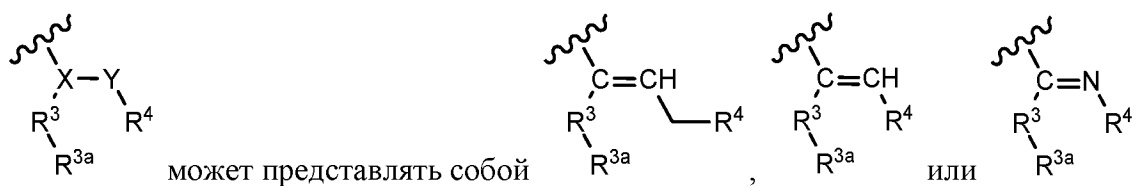
R^3 , если присутствует, представляет собой $-\text{NH-}$, $-\text{O-}$, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, арила, арилокси, амина, амино $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{C(O)NH}_2$, циано, $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^a\text{R}^b$, $(\text{CH}_2)_r\text{C(O)R}^a$, $\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C(=NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NHC(=NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^aR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ -алкила, $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$, $\text{S(O)}_p\text{R}^a$, $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, NHCH_2R^a , OCH_2R^a , SCH_2R^a , $\text{NH(CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$, $\text{O(CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$ или $\text{S(CH}_2)_2(\text{CH}_2)_r\text{R}^a$; или в качестве альтернативы R^{3a} представляет собой 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^4 представляет собой водород, гидроксильную, необязательно замещенную (C_1-C_6)алкильную, необязательно замещенную (C_3-C_8)циклоалкильную, гетероциклическую (C_1-C_6)алкильную, (C_3-C_8)циклоалкильную (C_1-C_6)алкильную, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкиль)ОН$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкиль)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6)алкиль, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6)алкиль, $-CH_2S(C_1-C_6)алкиль$, амино или циано; или $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NR^a-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H, (C_1-C_8)алкиль, (C_2-C_8)алкениль, (C_2-C_8)алкиниль, арил (C_1-C_8)алкиль, (C_3-C_8)карбоциклилалкиль, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ или $-SO_2NR^cR^d$;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой H, (C_1-C_8)алкиль, (C_2-C_8)алкениль, (C_2-C_8)алкиниль, (C_4-C_8)карбоциклилалкиль, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)алкиль$, $-S(O)_n(C_1-C_8)алкиль$ или арил (C_1-C_8)алкиль; или если R^c и R^d присоединены к общему атому азота, то они могут образовывать 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где атом углерода в указанном гетероциклическом кольце может быть необязательно заменен на -O-, -S- или $-NR^a-$;



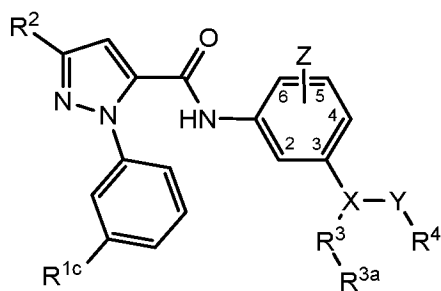
n равен 2 или 3;

r независимо в каждом случае равен 0, 1, 2 или 3;

p независимо в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

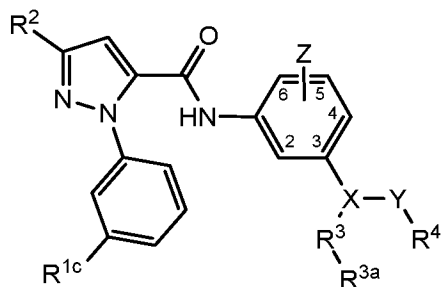
любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой II:



(II)

В определенных вариантах реализации соединения представлено формулой III:



(III)

где:

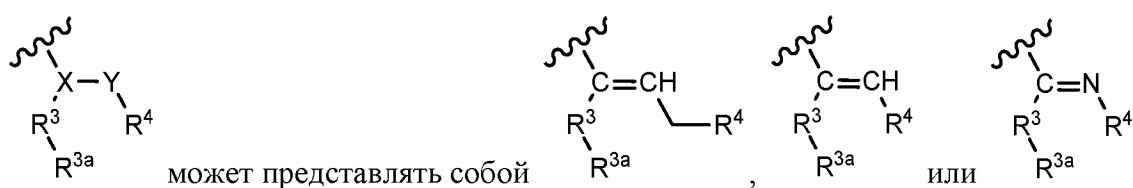
X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; -Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

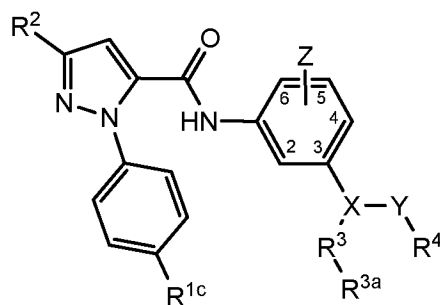
R^{1c} представляет собой галоген, аминок(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R^4 представляет собой водород, гидроксильную, необязательно замещенную (C_1-C_6)алкильную, необязательно замещенную (C_3-C_8)циклоалкильную, гетероциклическую (C_1-C_6)алкильную, (C_3-C_8)циклоалкильную (C_1-C_6)алкильную, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкиль)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкиль)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6)алкиль, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6)алкиль, $-CH_2S(C_1-C_6)алкиль$, аминный или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X в указанном фениле; и

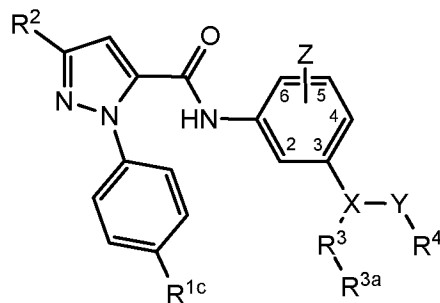


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой IV:



(IV)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой V:



(V)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкиль)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$;

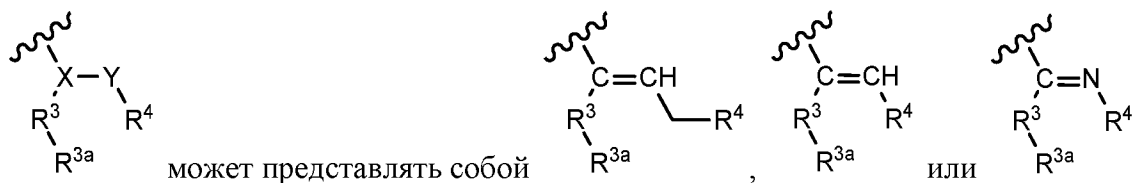
$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C_1-C_6) алкил, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арил, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкил, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2NH_2$ или (C_3-C_8) циклоалкил;

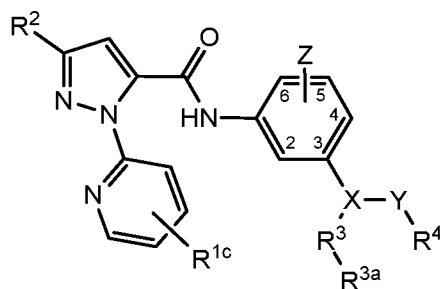
R^{1c} представляет собой галоген, амино (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-SO_2CH_3$, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкила и $-SO_2NH_2$;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) -циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)\text{алкил})OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)\text{алкил})_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) -алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)$ -алкил, амино или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и

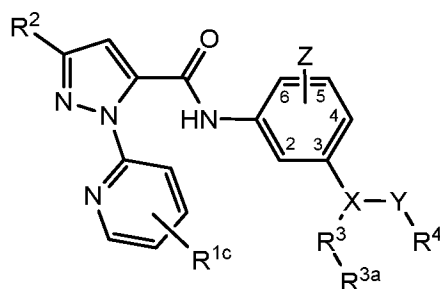


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой VI:



(VI)

В определенных вариантах реализации соединения представлено формулой VII:



(VII)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-;

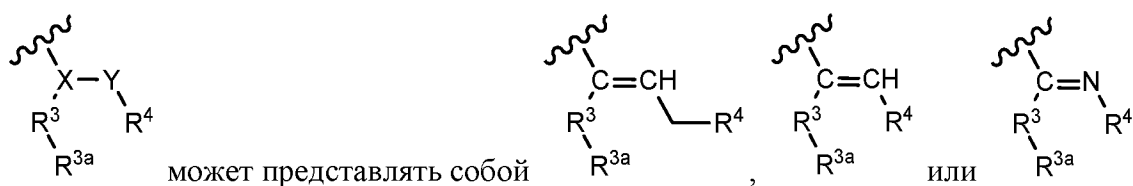
-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

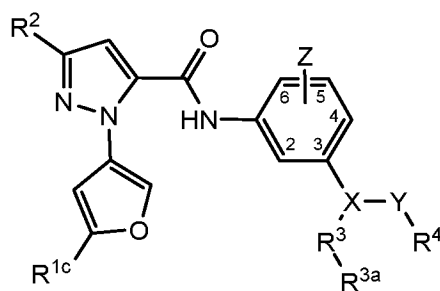
R^{1c} представляет собой галоген, amino(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R^4 представляет собой водород, гидроксильную, необязательно замещенную (C_1-C_6)алкильную, необязательно замещенную (C_3-C_8)циклоалкильную, гетероциклическую (C_1-C_6)алкильную, (C_3-C_8)циклоалкильную (C_1-C_6)алкильную, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкил)ОН$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6)алкильный, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6)алкильный, $-CH_2S(C_1-C_6)алкил$, амино или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле; и

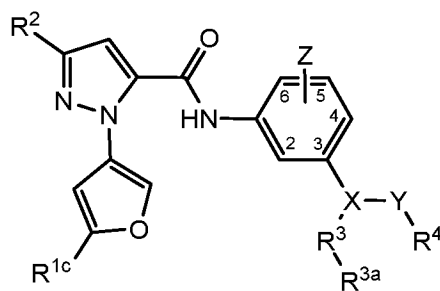


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой VIII:



(VIII)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой IX:



(IX)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкил)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$;

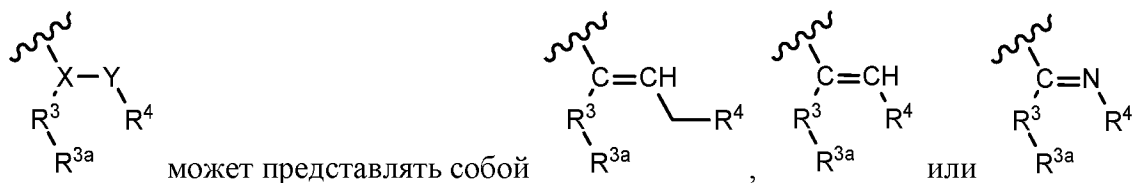
$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C_1-C_6) алкил, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арил, арилокси, амина, аминао (C_1-C_6) алкил, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2NH_2$ или (C_3-C_8) циклоалкил;

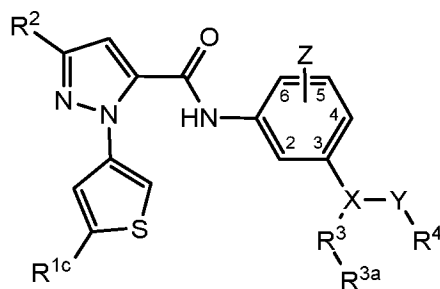
R^{1c} представляет собой галоген, аминао (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-SO_2CH_3$, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амина, аминао (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкила и $-SO_2NH_2$;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) -циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)\text{алкил})OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)\text{алкил})_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) -алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)$ -алкил, амина или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и

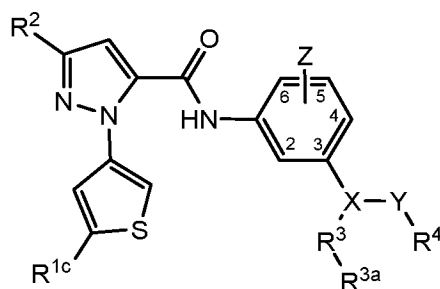


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой X:



(X)

В определенных вариантах реализации соединения представлено формулой XI:



(XI)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-;

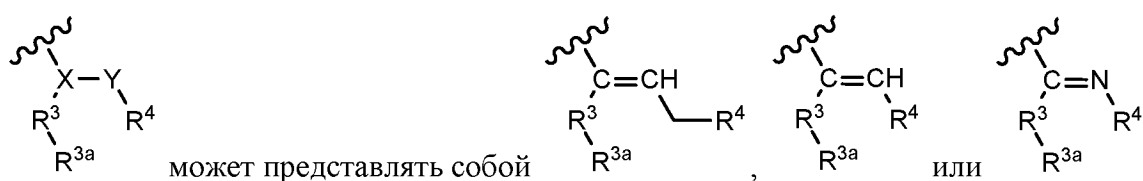
-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

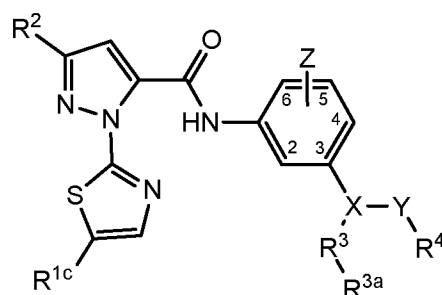
R^{1c} представляет собой галоген, amino(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R^4 представляет собой водород, гидроксиль, необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8)циклоалкил, гетероциклический (C_1-C_6)алкил, (C_3-C_8)-циклоалкил (C_1-C_6)алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкил)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6)-алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6)алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)$ -алкил, амина или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле; и

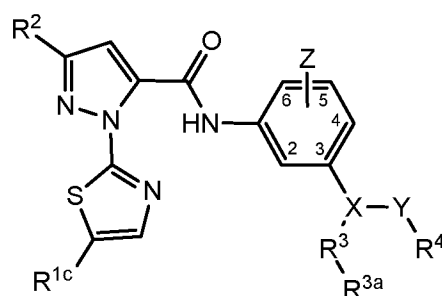


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XII:



(XII)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XIII:



(XIII)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкил)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$;

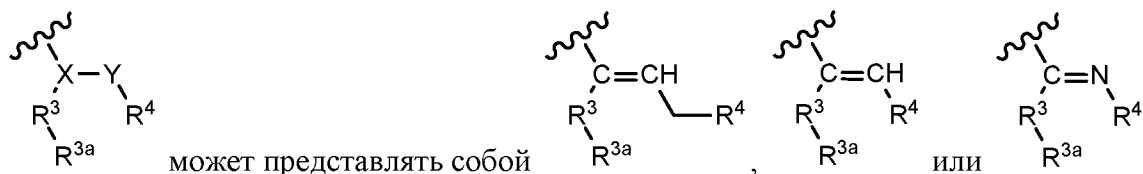
$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидроксильный, (C_1-C_6) алкил, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арил, арилокси, амина, амина (C_1-C_6) алкил, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)\text{алкил}$, $-SO_2(C_1-C_6)\text{алкил}$, $-SO_2NH_2$ или (C_3-C_8) циклоалкил;

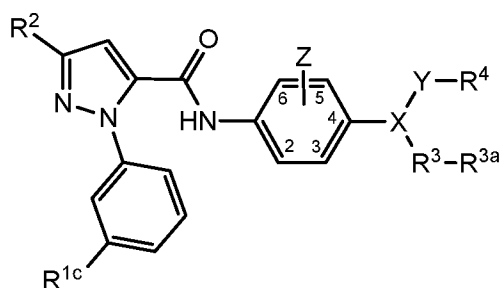
R^{1c} представляет собой галоген, амина (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-SO_2CH_3$, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильного, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амина, амина (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)\text{алкила}$, $-SO_2(C_1-C_6)\text{алкила}$ и $-SO_2NH_2$;

R^4 представляет собой водород, гидроксильный, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)\text{алкил})OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)\text{алкил})_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)\text{-алкил}$, амина или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и

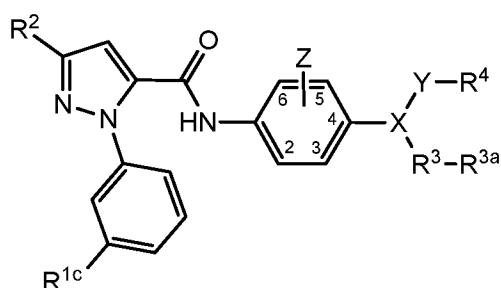


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XIV:



(XIV)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XV:



(XV)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-;

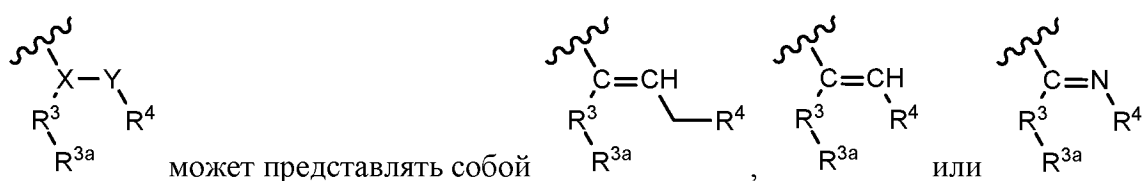
-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

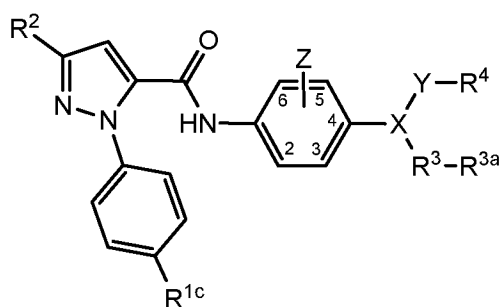
R^{1c} представляет собой галоген, аминок(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R^4 представляет собой водород, гидроксильную, необязательно замещенную (C_1-C_6)алкильную, необязательно замещенную (C_3-C_8)циклоалкильную, гетероциклическую (C_1-C_6)алкильную, (C_3-C_8)циклоалкильную (C_1-C_6)алкильную, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкиль)ОН$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкиль)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6)алкиль, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6)алкиль, $-CH_2S(C_1-C_6)алкиль$, амина или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и

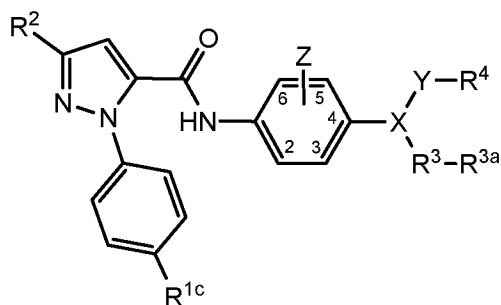


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XVI:



(XVI)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XVII:



(XVII)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкиль)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$;

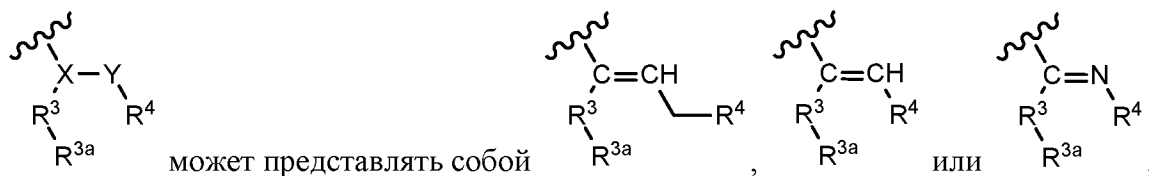
$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C_1-C_6) алкил, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арил, гидрокси, амина, амина (C_1-C_6) алкил, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2NH_2$ или (C_3-C_8) циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амина (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-SO_2CH_3$, формил, ацил или необязательно замещенный арил; и

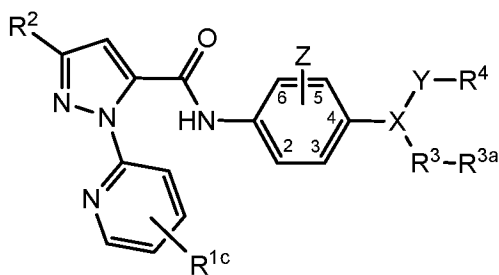
R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амина, амина (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкила и $-SO_2NH_2$;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) -циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)\text{алкил})OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)\text{алкил})_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) -алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)$ -алкил, амина или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и



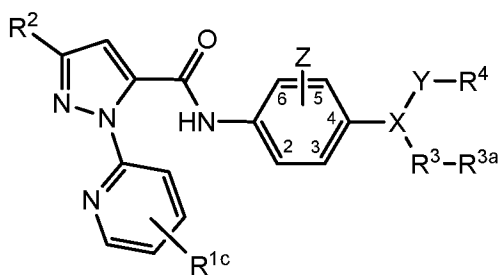
любой хиральный центр может иметь R -, S - стереохимическую конфигурацию или смесь R - и S -.

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XVIII:



(XVIII)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XIX:



(XIX)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-;

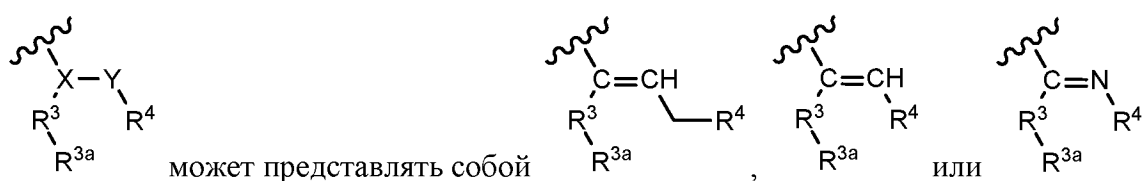
-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

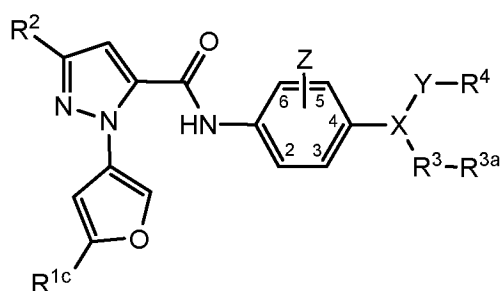
R^{1c} представляет собой галоген, amino(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил; и

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R^4 представляет собой водород, гидроксильную, необязательно замещенную (C_1-C_6)алкильную, необязательно замещенную (C_3-C_8)циклоалкильную, гетероциклическую (C_1-C_6)алкильную, (C_3-C_8)циклоалкильную (C_1-C_6)алкильную, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкиль)ОН$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкиль)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6)алкиль, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6)алкиль, $-CH_2S(C_1-C_6)алкиль$, амина или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле; и

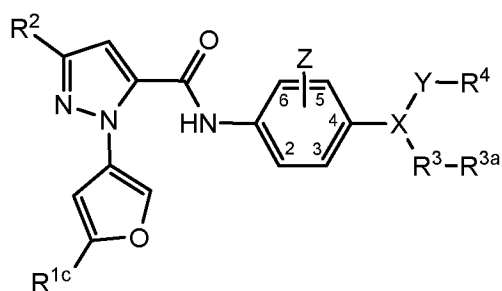


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XX:



(XX)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XXI:



(XXI)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкиль)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$;

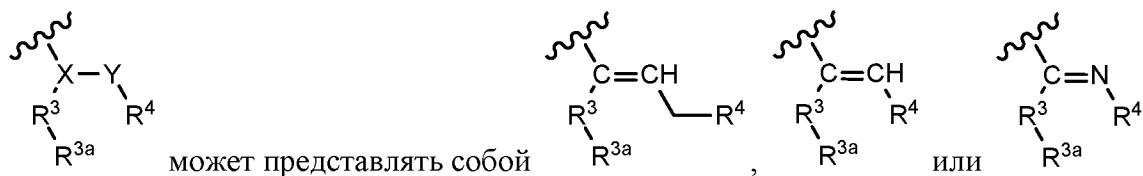
$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C_1-C_6) алкил, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арил, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкил, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2NH_2$ или (C_3-C_8) циклоалкил;

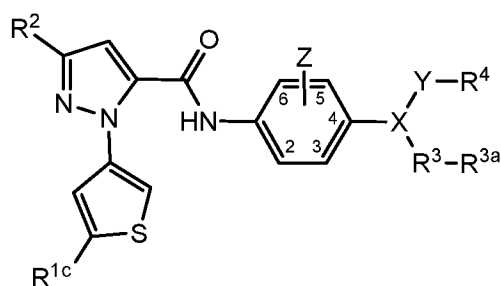
R^{1c} представляет собой галоген, амино (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-SO_2CH_3$, формил, ацил или необязательно замещенный арил; и

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкила и $-SO_2NH_2$;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) -циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)\text{алкил})OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)\text{алкил})_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) -алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)$ -алкил, амино или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и

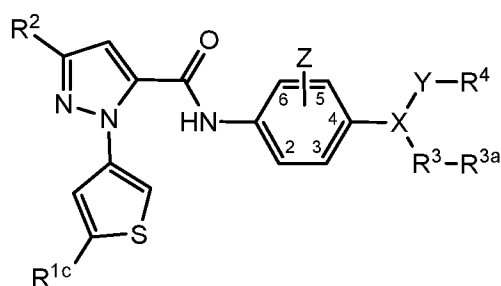


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XXII:



(XXII)

В определенных вариантах реализации соединения представлено формулой XXIII:



(XXIII)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-;

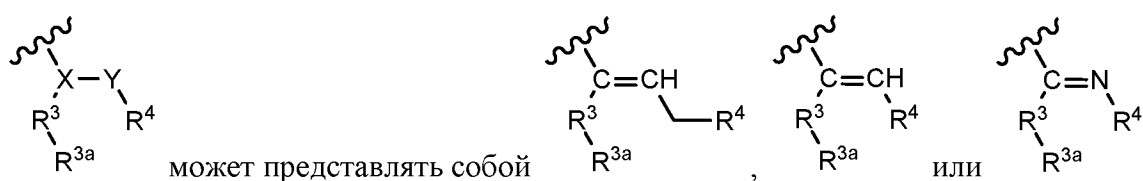
-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

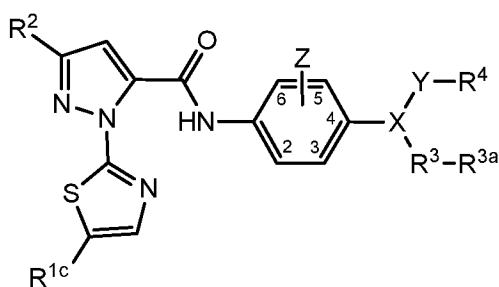
R^{1c} представляет собой галоген, amino(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил; и

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, amino, amino(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R^4 представляет собой водород, гидроксильную, необязательно замещенную (C_1-C_6)алкильную, необязательно замещенную (C_3-C_8)циклоалкильную, гетероциклическую (C_1-C_6)алкильную, (C_3-C_8)циклоалкильную (C_1-C_6)алкильную, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкиль)ОН$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкиль)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6)алкиль, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6)алкиль, $-CH_2S(C_1-C_6)алкиль$, амина или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и

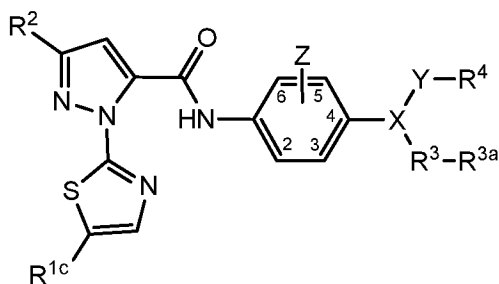


В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XXIV:



(XXIV)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XXV:



(XXV)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкиль)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$;

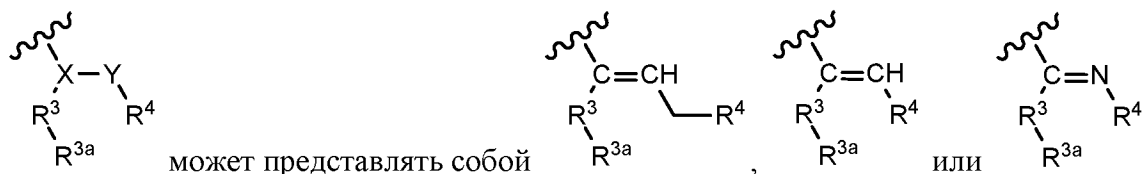
$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидроксильный, (C_1-C_6) алкил, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арил, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкил, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)\text{алкил}$, $-SO_2(C_1-C_6)\text{алкил}$, $-SO_2NH_2$ или (C_3-C_8) циклоалкил;

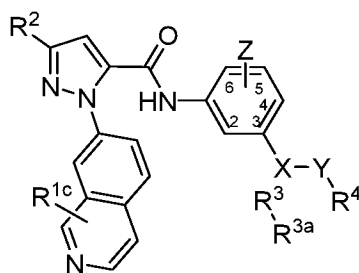
R^{1c} представляет собой галоген, амино (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-SO_2CH_3$, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильного, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)\text{алкила}$, $-SO_2(C_1-C_6)\text{алкила}$ и $-SO_2NH_2$;

R^4 представляет собой водород, гидроксильный, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)\text{алкил})OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)\text{алкил})_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)\text{-алкил}$, амино или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z , с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X , содержащегося при указанном фениле; и



В других вариантах реализации соединение представлено формулой XXVI:



(XXVI)

где:

X представляет собой CH, C(OH), -C(NH₂) или -C(NR^aR^b);

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил, -NH₂ или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂; и

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил,

может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликреина плазмы. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения тем самым заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликреина плазмы. В одном из вариантов реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью калликреина плазмы, выбрано из группы, состоящей из инсульта, воспаления, реперфузионного повреждения, острого инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, состояния, вызванного фибринолитическим лечением, стенокардии, отека, ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека, сепсиса, артрита, кровотечения, потери крови во время сердечно-легочного шунтирования, воспалительной болезни кишечника, сахарного диабета, ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической макулярной дегенерации, возрастного отека желтого пятна, возрастной макулярной дегенерации, пролиферативной ретинопатии, нейропатии, гипертензии, отека мозга, повышенного выделения альбумина, макроальбуминурии и нефропатии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Сообщалось, что ингибиторы калликреина плазмы можно применять в способах терапии и композициях, подходящих для применения для устранения или ослабления различных форм ишемии, включая, но не ограничиваясь ими, периоперационную потерю крови, ишемию головного мозга, проявление системного воспалительного ответа и/или реперфузионное повреждение, например, реперфузионное повреждение, связанное с ишемией головного мозга или фокальной ишемией головного мозга. Периоперационная потеря крови возникает в результате инвазивных хирургических процедур, которые приводят к контактной активации компонентов комплемента и систем коагуляции/фибринолиза. Ингибиторы калликреина можно применять для ослабления или

предотвращения периоперационной потери крови и системного воспалительного ответа у пациентов, которым проводят инвазивные хирургические процедуры, в частности кардиоторакальную хирургию. Ингибиторы калликрейна также можно применять для ослабления или предотвращения ишемии головного мозга и инсульта и/или реперфузионного повреждения, связанного с ишемией головного мозга. Они также могут предотвращать неврологические и когнитивные расстройства, связанные с инсультом, потерей крови и ишемией головного мозга, например, явления, которые не связаны с хирургическим вмешательством. Дополнительные примеры применения ингибиторов калликрейна включают детскую сердечную хирургию, трансплантацию легкого, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и ортотопическую трансплантацию печени, при которых требуется ослабление или предотвращение инсульта, а также ослабление или предотвращение инсульта во время аорта-коронарного шунтирования (АКШ) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Определения

Термин «алкил», используемый в настоящем описании, является общепринятым в данной области техники и относится к насыщенным алифатическим группам, включая линейные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, циклоалкильные группы, замещенные алкилом, и алкильные группы, замещенные циклоалкилом. В определенных вариантах реализации линейный или разветвленный алкил содержит примерно 30 атомов углерода в цепи или менее (например, C_1 - C_{30} в случае линейной цепи, C_3 - C_{30} в случае разветвленной цепи) или в качестве альтернативы примерно 20 атомов или менее. В одном из вариантов реализации термин «алкил» относится к C_1 - C_{10} линейной алкильной группе. В одном из вариантов реализации термин «алкил» относится к C_1 - C_6 линейной алкильной группе. В одном из вариантов реализации термин «алкил» относится к C_3 - C_{12} разветвленной алкильной группе. В одном из вариантов реализации термин «алкил» относится к C_3 - C_8 разветвленной алкильной группе. Циклоалкилы содержат от примерно 3 до примерно 10 атомов углерода в кольцевой структуре и в качестве альтернативы примерно 5, 6 или 7 атомов углерода в кольцевой структуре.

Термин «гетероцикл», используемый в настоящем описании, относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включая, но не ограничиваясь ими, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые могут быть полностью насыщенными или могут содержать один или более ненасыщенных фрагментов, для недопущения неверного толкования степень ненасыщенности не

соответствует ароматической системе колец, и содержат от 3 до 12 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. Например, примеры гетероциклических колец, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения, включают: азиридирил, азиририл, оксиранил, тиририл, тииренил, диоксиририл, диазиририл, азетил, оксетанил, оксетил, тиетанил, тиетил, диазетидирил, диоксетанил, диоксетенил, дитиетанил, дитиетил, фурил, диоксаланил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, триазинил, изотиазолил, изоксазолил, тиофенил, пиразолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидирил, приазинил, триазинил, тетразинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, пиридопиразинил, бензоксазолил, бензотиофенил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксадиазолил, бензтиадиазолил, индолил, бензтриазолил, нафтиридирил, азепины, азетидирил, морфолинил, оксопиперидирил, оксопирролидирил, пиперазинил, пиперидирил, пирролидирил, хинуклидирил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил и тетрагидрофуранил.

Термин «гетероатом» является общепринятым в данной области техники и включает атомы любых элементов, отличающиеся от углерода или водорода. Иллюстративные гетероатомы включают бор, азот, кислород, фосфор, серу и селен и в качестве альтернативы кислород, азот или серу.

Термин «циклоалкилалкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильной группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами.

Термин «гетероциклоалкилалкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т.е. гетероциклильными) группами.

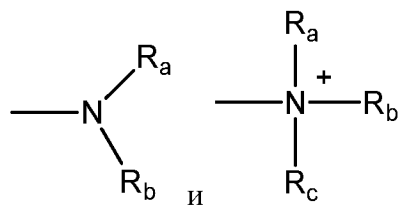
Термин «алкенил», используемый в настоящем описании, обозначает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованную в результате удаления двух атомов водорода. Типовые примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил.

Термин «алкинил», используемый в настоящем описании, обозначает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Типовые примеры алкинилов

включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

Термин «алкилен» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к двухвалентному радикалу, полученному в результате удаления двух атомов водорода в алкильной группе, такой как определено выше. В одном из вариантов реализации алкилен относится к дизамещенному алкану, т.е. к алкану, замещенному по двум положениям заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), циано и т.д. То есть, в одном из вариантов реализации «замещенный алкил» представляет собой «алкилен».

Термин «амино» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к незамещенным и замещенным аминам, например, к фрагменту, который может быть представлен общими формулами:



где каждый R_a , R_b и R_c независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, $-(CH_2)_x-R_d$, или R_a и R_b совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре; R_d представляет собой арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или полициклил; и x равен нулю или представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 8. В определенных вариантах реализации только один из R_a и R_b может представлять собой карбонил, например, R_a , R_b и атом азота, взятые вместе, не образуют имид. В других вариантах реализации каждый R_a и R_b (и необязательно R_c) независимо представляет собой водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_x-R_d$. В одном из вариантов реализации термин «амино» относится к $-NH_2$.

Термин «ацил» представляет является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к любой группе или радикалу вида $RCO-$, где R представляет собой какую-либо органическую группу, например, алкил, арил,

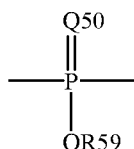
гетероарил, аралкил и гетероаралкил. Типовые ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

Термин «аминоалкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильной группе, замещенной одной или более аминогруппами. В одном из вариантов реализации термин «аминоалкил» относится к аминотетильной группе.

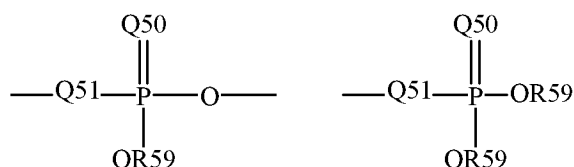
Термин «аминоацил» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к ацильной группе, замещенной одной или более аминогруппами.

Термин «аминотионил», используемый в настоящем описании, относится к аналогу аминацила, в котором атом O в RC(O)- заменен на серу, и, таким образом, имеет формулу RC(S)-.

Термин «фосфорил» является общепринятым в данной области техники и в общем случае может быть представлен формулой:



где Q50 представляет собой S или O, и R59 представляет собой водород, низший алкил или арил; например, -P(O)(OMe)- или -P(O)(OH)₂. При использовании в качестве заместителя, например, в алкиле, фосфорильная группа в фосфорилалкиле может быть представлена общей формулой:



где каждый Q50 и R59 независимо является таким, как определено выше, и Q51 представляет собой O, S или N; например, -O-P(O)(OH)OMe или -NH-P(O)(OH)₂. Если Q50 представляет собой S, то фосфорильный фрагмент представляет собой «фосфоротиоат».

Термин «аминофосфорил», используемый в настоящем описании, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной аминогруппой, такой как определено в настоящем описании; например, -P(O)(OH)NMe₂.

Термин «карбонил», используемый в настоящем описании, относится к -C(O)-.

Термин «тиокарбонил», используемый в настоящем описании, относится к -C(S)-.

Термин «алкилфосфорил», используемый в настоящем описании, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой, такой как определено в настоящем описании; например, $-P(O)(OH)Me$.

Термин «алкилтио», используемый в настоящем описании, относится к алкил-S-

Термин «арил» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к моноциклическим, бициклическим и полициклическим ароматическим углеводородным группам, например, к бензолу, нафталину, антрацену и пирену. Ароматическое кольцо может быть замещено по одному или более положениям кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), циано и т.д. Термин «арил» также включает полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец (кольца представляют собой «конденсированные кольца»), где по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматический углеводород, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. В одном из вариантов реализации термин «арил» относится к фенильной группе.

Термин «гетероарил» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к моноциклической, бициклической и полициклической ароматической группе, содержащей один или более гетероатомов в кольцевой структуре, например, к пирролу, фурану, тиофену, имидазолу, оксазолу, тиазолу, триазолу, пиразолу, пиридину, пиразину, пиридазину и пиримидину и т.д. «Гетероарил» может быть замещен по одному или более положениям кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), циано и т.д. Термин «гетероарил» также включает полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими

для двух соседних колец (кольца представляют собой «конденсированные кольца»), где по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическую группу, содержащую один или более гетероатомов в кольцевой структуре, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы.

Термин «аралкил» или «арилалкил» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «гетероаралкил» или «гетероарилалкил» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

Термин «алкокси», используемый в настоящем описании, обозначает алкильную группу, такую как определено в настоящем описании, присоединенную к исходному фрагменту молекулы через атом кислорода. Типовые примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин «арилокси», используемый в настоящем описании, обозначает арильную группу, такую как определено в настоящем описании, присоединенную к исходному фрагменту молекулы через атом кислорода.

Термин «гетероарилокси», используемый в настоящем описании, обозначает гетероарильную группу, такую как определено в настоящем описании, присоединенную к исходному фрагменту молекулы через атом кислорода.

Термин «карбоциклил», используемый в настоящем описании, обозначает моноциклический или полициклический (например, бициклический, трициклический и т.д.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который является полностью насыщенным или содержит одну или более ненасыщенных связей, при этом, для недопущения неверного толкования степень ненасыщенности не соответствует ароматической системе колец (например, фенилу). Примеры карбоциклильных групп включают 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3-циклогексил, 1-циклогексенил и 2-циклопентенилметил.

Термин «циано» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к -CN.

Термин «фторалкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильной группе, такой как определено в настоящем описании, где некоторые или все атомы водорода заменены на атомы фтора.

Термин «галоген» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин «гидрокси» является общепринятым в данной области техники и при использовании в настоящем описании относится к -OH.

Определенные соединения, содержащиеся в композициях согласно настоящему изобретению, могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению также могут быть оптически активными. Настоящее изобретение охватывает все указанные соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, их рацемические смеси и другие смеси, включенные в объем изобретения. Кроме того, асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Подразумевается, что все указанные изомеры, а также их смеси, включены в объем настоящего изобретения.

Если, например, желательным является конкретный энантиомер соединения согласно настоящему изобретению, то его можно получать при помощи способа асимметрического синтеза или путем превращения с использованием хирального вспомогательного вещества, где получаемую диастереомерную смесь разделяют и проводят отщепление вспомогательной группы для обеспечения чистых целевых энантиомеров. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амина, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, получают диастереомерные соли с соответствующей(-им) оптически активной(-ым) кислотой или основанием, после чего разделяют полученные таким образом диастереомеры при помощи фракционной кристаллизации или способов хроматографии, хорошо известных в данной области техники, а затем выделяют чистые энантиомеры.

Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включают скрытое условие, касающееся того, что замещение происходит в соответствии с разрешенной валентностью замещаемого атома и заместителя, и замещение обеспечивает стабильное соединение, которое, например, не претерпевает самопроизвольное превращение, такое как

перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, отщепление, или не вступает другие взаимодействия.

Подразумевается, что термин «замещенный» также включает все разрешенные заместители органических соединений. В широком аспекте разрешенные заместители включают ациклические и циклические разветвленные и неразветвленные карбоциклические и гетероциклические ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, заместители, описанные выше в настоящей заявке. Соответствующие органические соединения содержат один или более разрешенных заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными. Для задач настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водород в качестве заместителя и/или любые разрешенные заместители органических соединений, описанные в настоящей заявке, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Подразумевается, что настоящее изобретение не ограничено каким-либо образом разрешенными заместителями органических соединений.

Для задач изобретения химические элементы определены согласно Периодической таблице элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67-е изд., 1986-87, форзац.

Другие химические термины, приведенные в настоящем описании, используют в традиционном значении, приведенном в The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ред. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки. Если отсутствуют иные определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значение, общепринятое специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем описании, включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлороводородную, бромоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоокислоту, бензолсульфоокислоту, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоокислоту и другие кислоты. Формы фармацевтически приемлемых солей могут включать формы, где отношение молекул, составляющих соль, отличается от

1:1. Например, соль может содержать более чем одну молекулу неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы хлороводородной кислоты на молекулу соединения формулы I. В другом примере соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы соединения формулы I на молекулу винной кислоты.

Термины «носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в настоящем описании, относятся к разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу или наполнителю, совместно с которым проводят введение соединения или получают состав, предназначенный для введения. Неограничивающие примеры указанных фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, солевой раствор и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный оксид кремния, мочевины и т.д. Кроме того, можно применять вспомогательные добавки, стабилизаторы, загустители, смазывающие агенты, вкусоароматические добавки и красители. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, E.W. Martin, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Термин «лечить», используемый в настоящем описании обозначает предотвращение, остановку или замедление прогрессирования или устранение заболевания или состояния у субъекта. В одном из вариантов реализации «лечить» обозначает остановку или замедление прогрессирования или устранение заболевания или состояния у субъекта. В одном из вариантов реализации «лечить» обозначает ослабление по меньшей мере одного объективного проявления заболевания или состояния у субъекта.

Термин «эффективное количество», используемый в настоящем описании, относится к количеству, которое является достаточным для обеспечения целевого биологического действия.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем описании, относится к количеству, которое является достаточным для обеспечения целевого терапевтического действия.

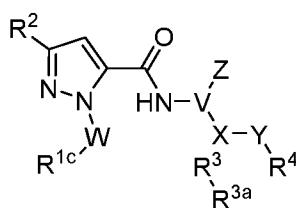
Термин «ингибировать», используемый в настоящем описании, обозначает снижение на поддающееся объективному измерению количество или уровень. В различных вариантах реализации «ингибировать» обозначает снижение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95 процентов по сравнению с соответствующим контролем. В

одном из вариантов реализации «ингибировать» обозначает снижение на 100 процентов, т.е. остановку или устранение.

Термин «субъект», используемый в настоящем описании, относится к млекопитающему. В различных вариантах реализации субъект представляет собой мышь, крысу, кролика, кошку, собаку, свинью, овцу, лошадь, корову или примата, отличного от человека. В одном из вариантов реализации субъект представляет собой человека.

Соединения

Согласно некоторым аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой I:



(I)

где:

V представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

W представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил;

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(галоген), -C[(C₁-C₈)алкил], -C[(C₄-C₈)карбоциклилалкил], -C[(C₁-C₈)замещенный алкил], -C[(C₂-C₈)алкенил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкенил], -C[(C₂-C₈)алкинил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкинил], -C[арил(C₁-C₈)алкил], C(O)N, CH₂N, N, C(O), P(O), -O-, S(O)N или S(O)₂N; при условии, что:

если X представляет собой CH, то Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(галоген), -C[(C₁-C₈)алкил], -C[(C₄-C₈)карбоциклилалкил], -C[(C₁-C₈)замещенный алкил], -C[(C₂-C₈)алкенил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкенил], -C[(C₂-C₈)алкинил], -C[(C₂-C₈)замещенный алкинил],

алкинил], $-C[(C_2-C_8)\text{замещенный алкинил}]$ или $-C[\text{арил}(C_1-C_8)\text{алкил}]$, то $-Y-R^4$ присутствует;

если X представляет собой $C(O)N$, то $-Y-R^4$ представляет собой H; или $-Y-R^4$ представляет собой H, и $-R^3-R^{3a}$ представляет собой H;

если X представляет собой CH_2N , то $-Y-R^4$ представляет собой (C_1-C_6) алкил;

если X представляет собой N, то $-Y-R^4$ представляет собой H, или Y и R^4 оба присутствуют; и

если X представляет собой $C(O)$ или $-O-$, то $-Y-R^4$ отсутствует;

$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амина, аминао (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2NH_2$, (C_3-C_8) циклоалкила, $(CH_2)_rOR^a$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^aR^b$, $(CH_2)_rC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $NHC(=NR^a)NR^cR^d$, NR^aR^b , $SO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2-(C_1-C_6)$ -алкила, $NR^aSO_2R^a$, $S(O)_pR^a$, $(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^a$, OCH_2R^a , SCH_2R^a , $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ и $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; или в качестве альтернативы Z представляет собой 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^{1c} представляет собой галоген, аминао (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-C(=NH)NH_2$, $-CONR^aR^b$, $-(C_1-C_6)\text{алкил}-CONR^aR^b$, $-SO_2CH_3$, формил, ацил, $-NH_2$, $-C(=NH)NH(OH)$, $-C(=NH)NH(C(O)O-(C_1-C_6)\text{алкил})$, $-C(=NH)NH(C(O)O-(C_1-C_6)\text{-галогеналкил})$, $-C(=NH)NH(C(O)S-(C_1-C_6)\text{алкил})$, $-C(=NH)NH(C(O)(OCH(C_1-C_6)\text{-алкил})OC(O)(C_1-C_6)\text{алкил})$, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

R^2 представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_1-C_6) фторалкил, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-C(O)OH$, циано или фенил;

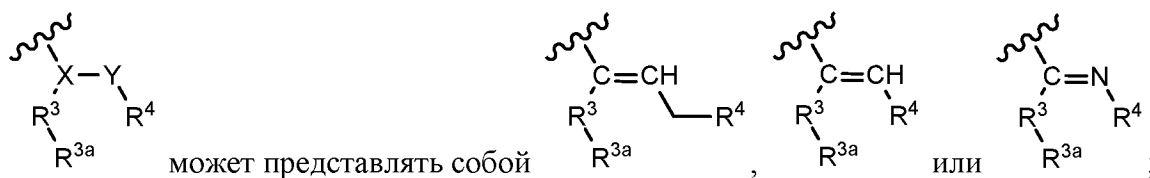
R^3 , если присутствует, представляет собой $-NH-$, $-O-$, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амина, амино (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2NH_2$, (C_3-C_8) циклоалкила, $(CH_2)_rOR^a$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^aR^b$, $(CH_2)_rC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $NHC(=NR^a)NR^cR^d$, NR^aR^b , $SO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2-(C_1-C_6)$ -алкила, $NR^aSO_2R^a$, $S(O)_pR^a$, $(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^a$, OCH_2R^a , SCH_2R^a , $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ или $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; или в качестве альтернативы R^{3a} представляет собой 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

R^4 представляет собой водород, гидроксид, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) -циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)$ алкил)ОН, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) -алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)$ -алкил, амина или циано; или $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NR^a-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, арил (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_8) карбоциклилалкил, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ или $-SO_2NR^cR^d$;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой H, (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, (C_4-C_8) карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)$ алкил, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ алкил или арил (C_1-C_8) алкил; или, если R^c и R^d присоединены к общему атому азота, то они могут образовывать 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где атом углерода в указанном гетероциклическом кольце может быть необязательно заменен на $-O-$, $-S-$ или $-NR^a-$;



n равен 2 или 3;

г независимо в каждом случае равен 0, 1, 2 или 3;

р независимо в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

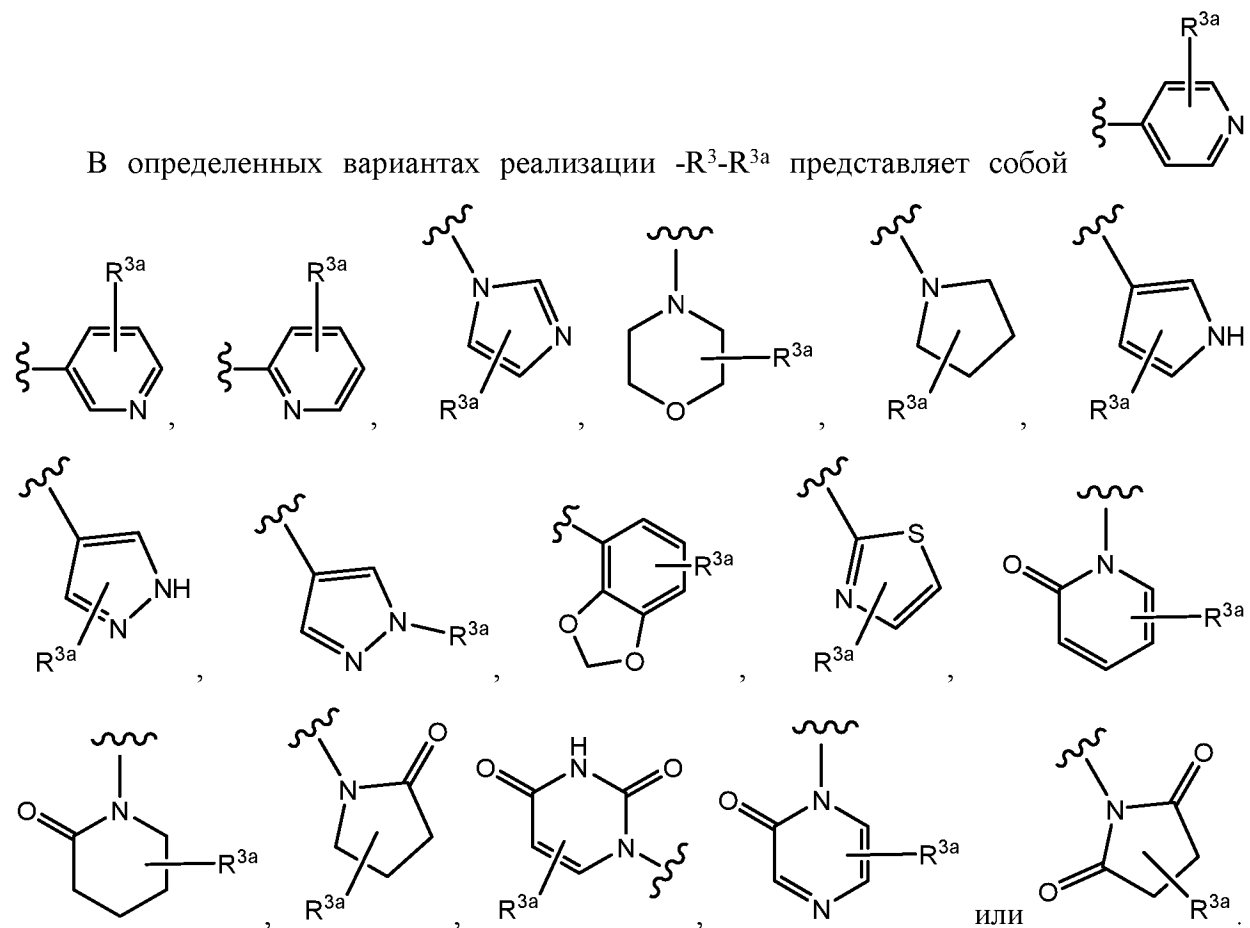
В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

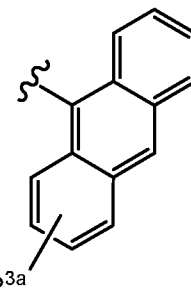
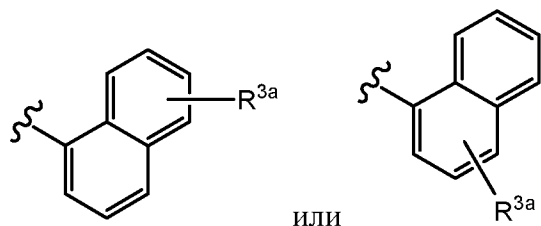
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

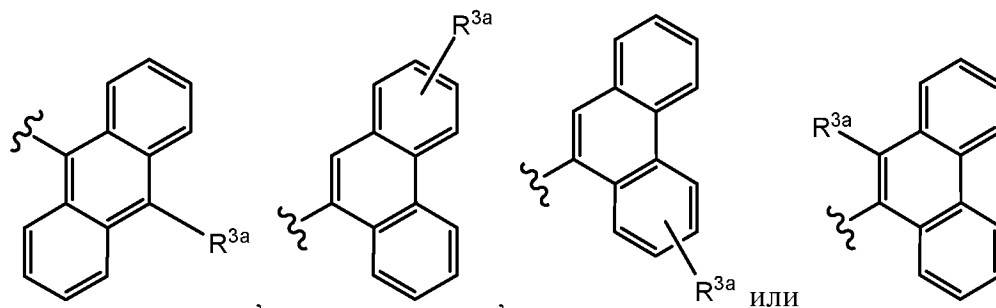
В определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.



В определенных вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой



В определенных вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой R^{3a} ,



В определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

В определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой $-OH$ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой $-NH_2$ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой $-CN$ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

В определенных вариантах реализации Z отсутствует.

В определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

В определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

В определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C_3-C_8)циклоалкил.

В определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

В определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

В определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

В определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой $-SO_2CH_3$.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CH_3$ или $-CF_3$.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CF_3$.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

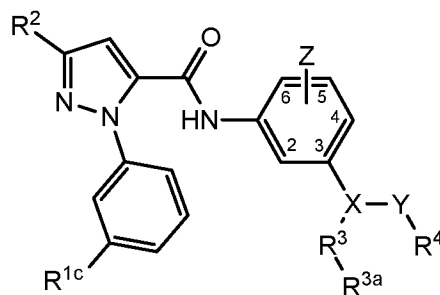
В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

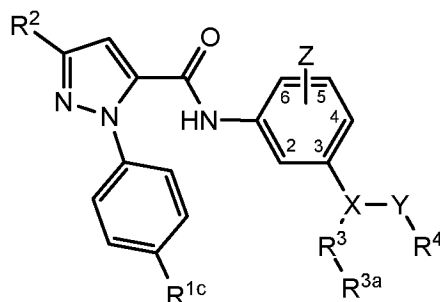
В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой II:



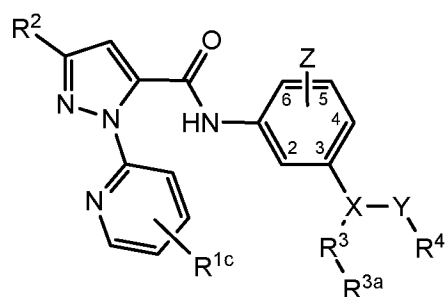
(II)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой IV:



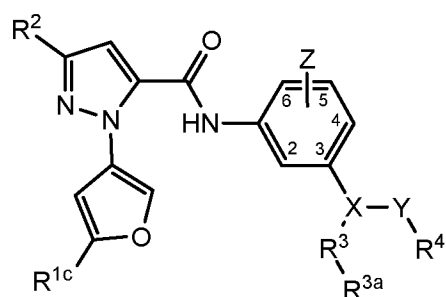
(IV)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой VI:



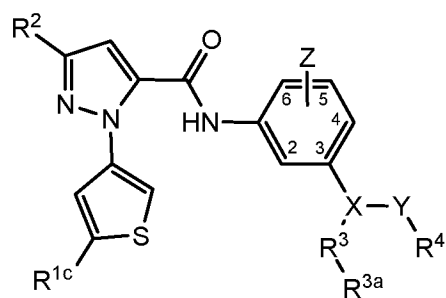
(VI)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой VIII:



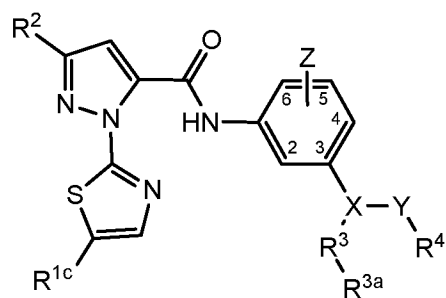
(VIII)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой X:



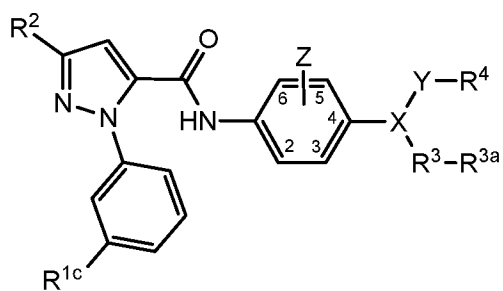
(X)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XII:



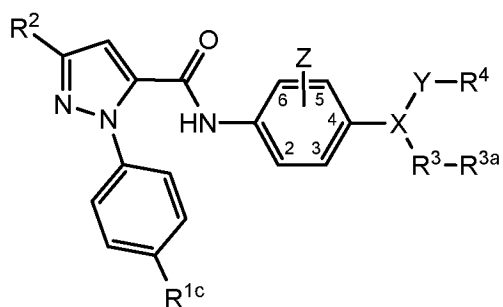
(XII)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XIV:



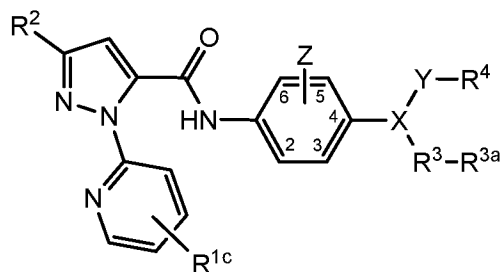
(XIV)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XVI:



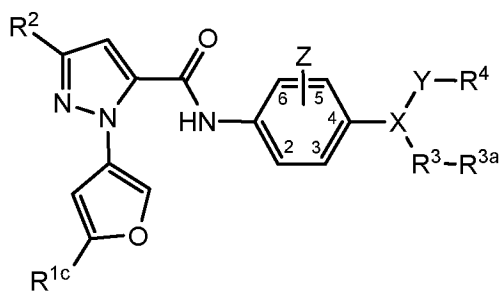
(XVI)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XVIII:



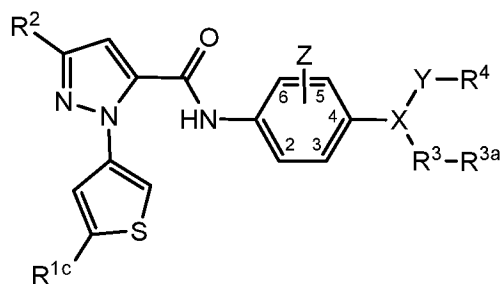
(XVIII)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XX:



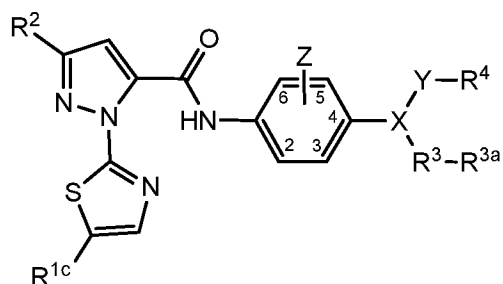
(XX)

В определенных вариантах реализации соединение представлено формулой XXII:



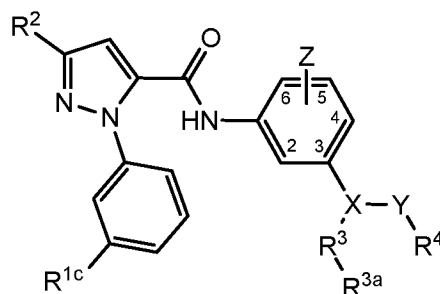
(XXII)

В определенных вариантах реализации соединения представлено формулой XXIV:



(XXIV)

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой III:



(III)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, аминок(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

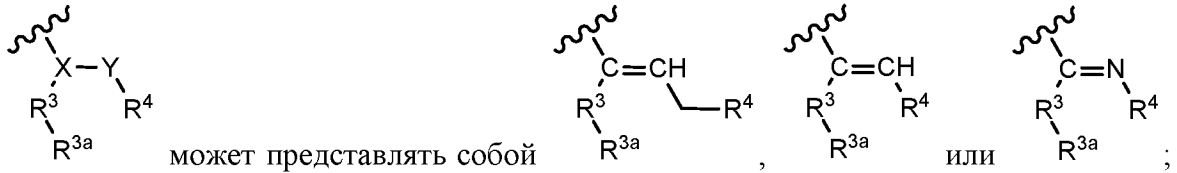
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

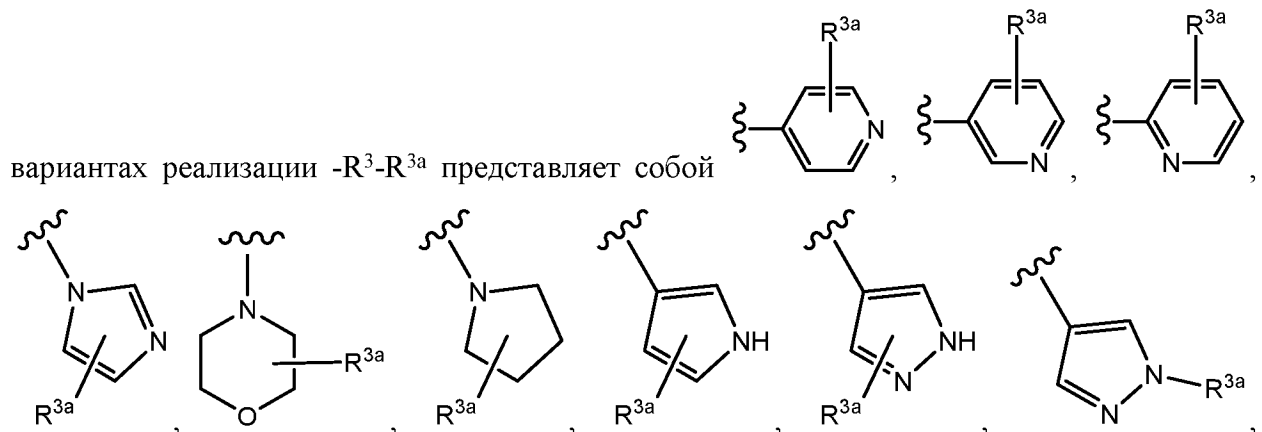
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

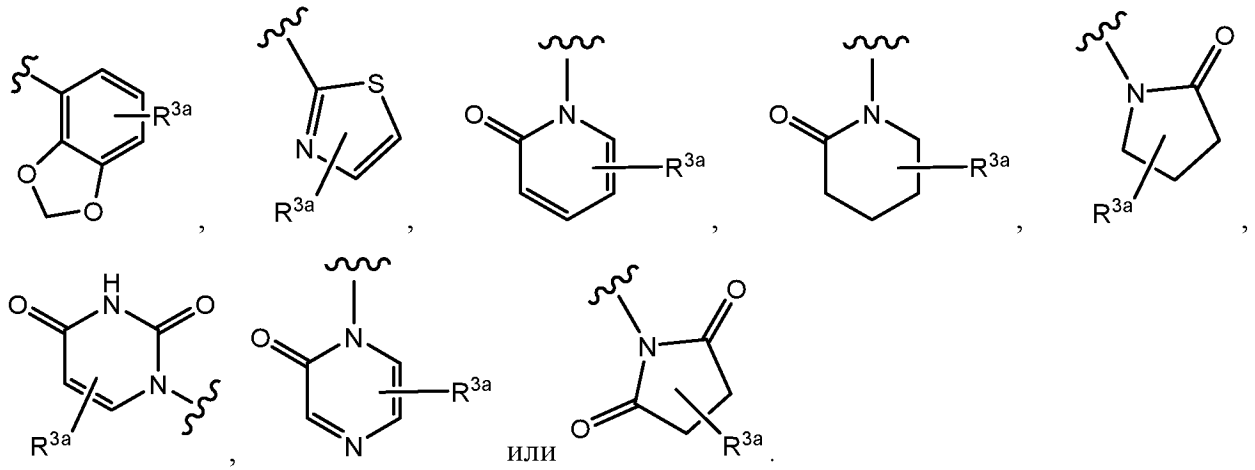
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

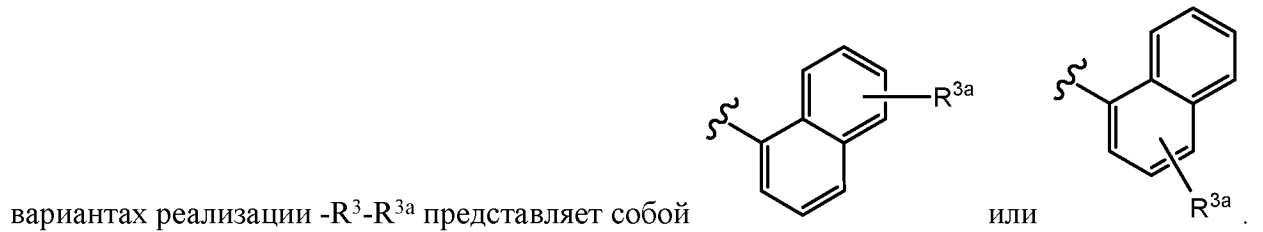
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

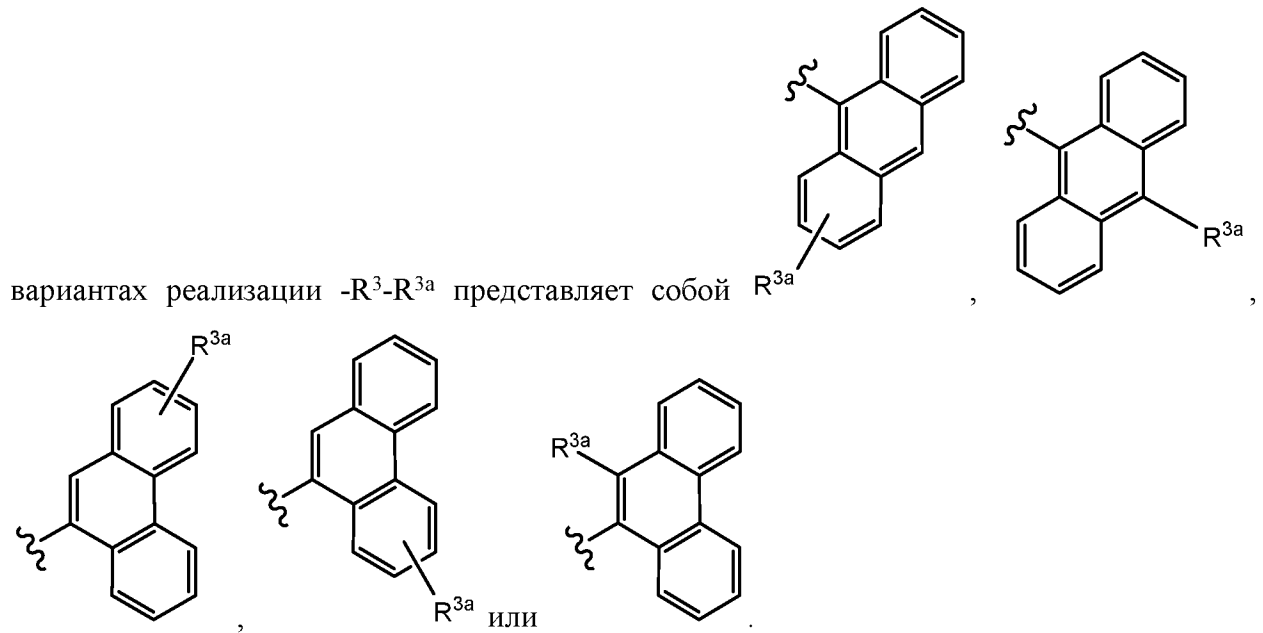




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

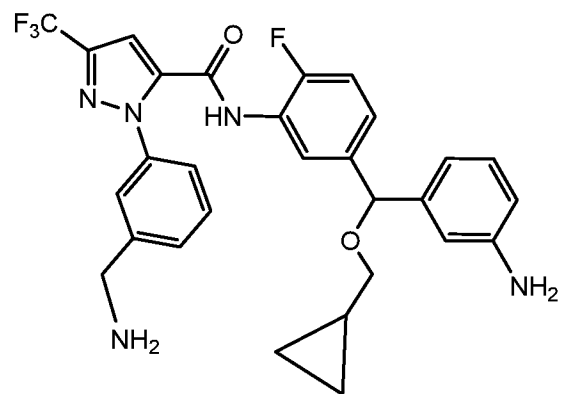
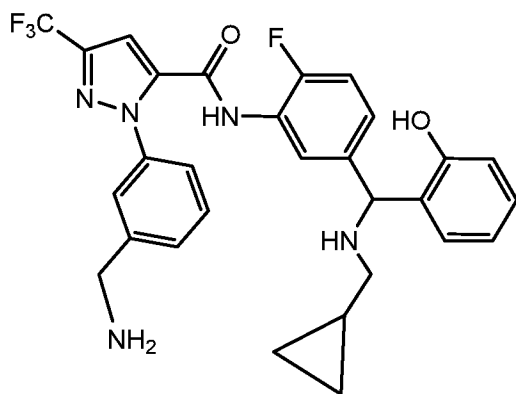
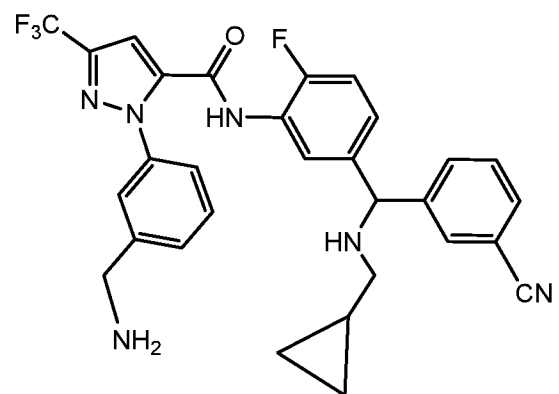
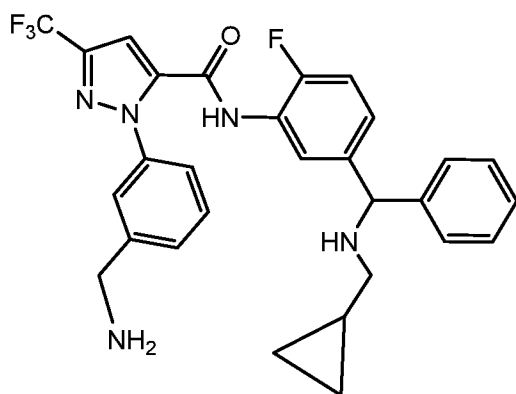
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

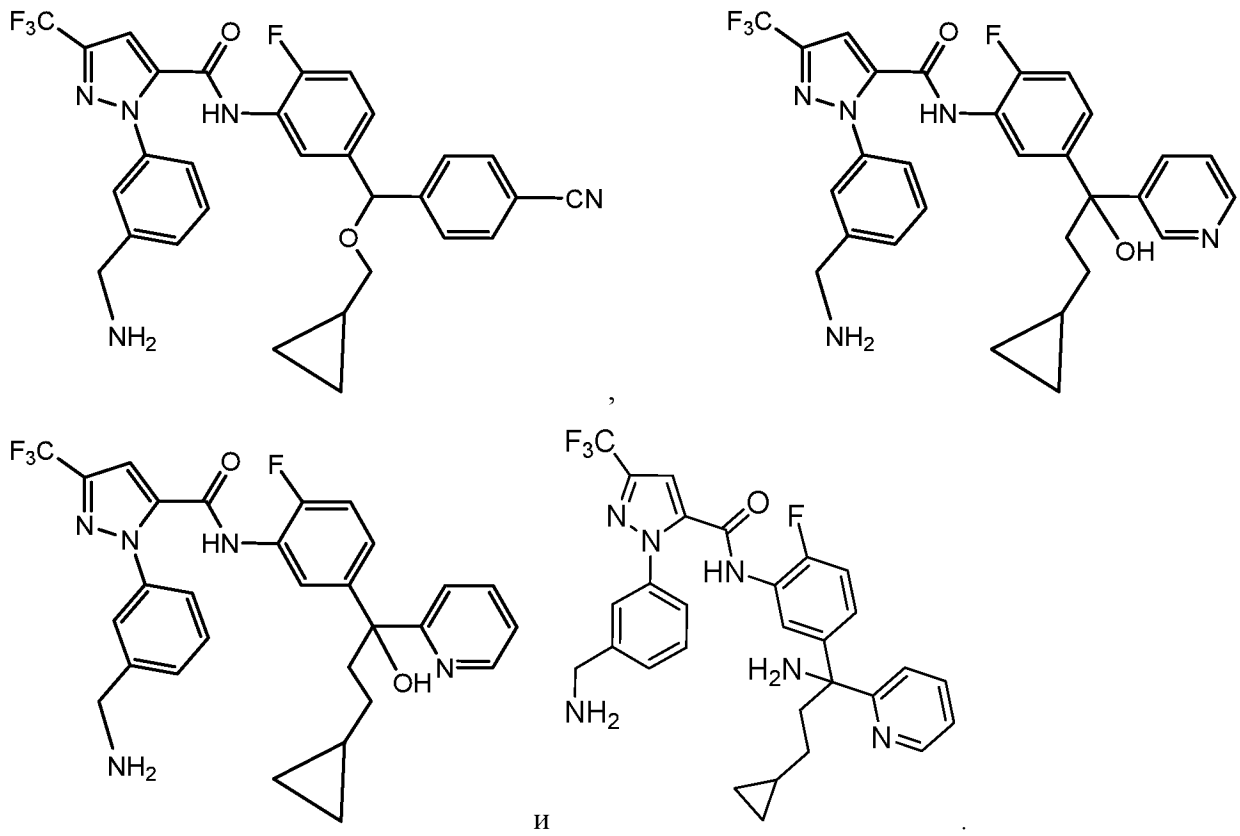
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

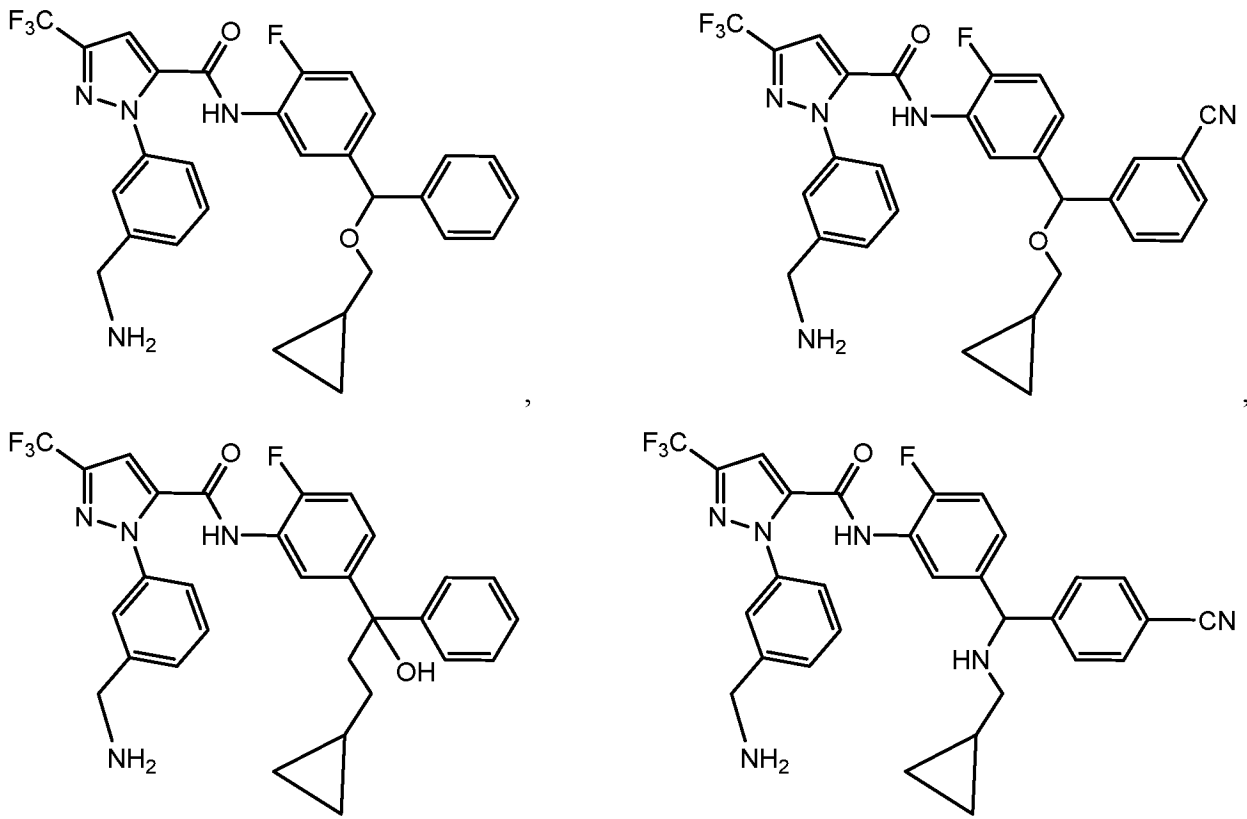
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

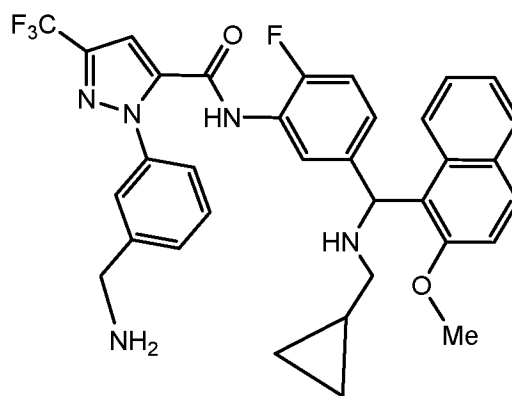
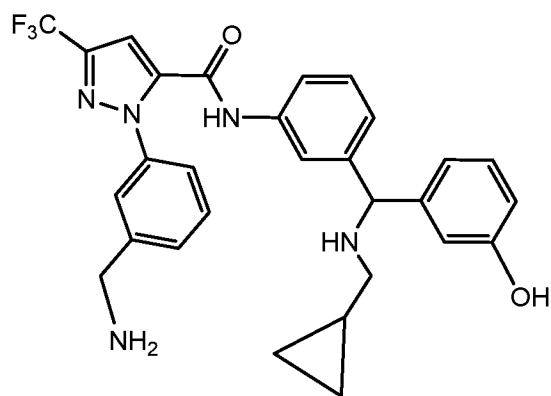
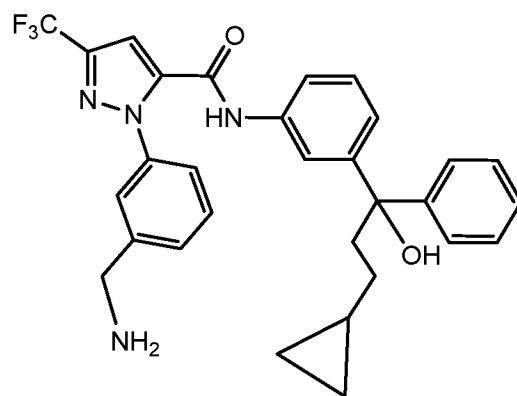
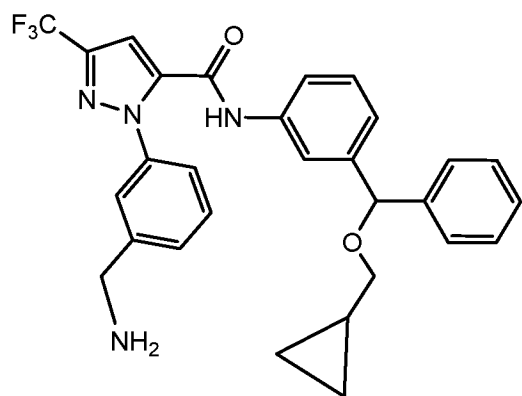
В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:





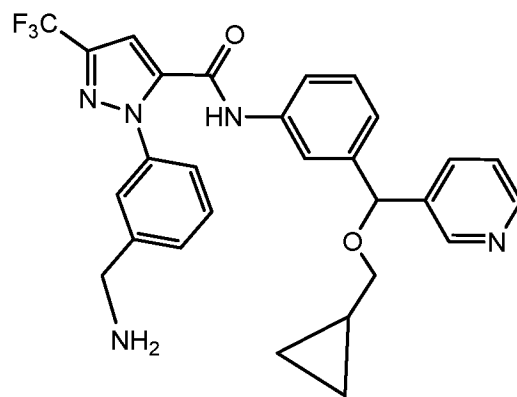
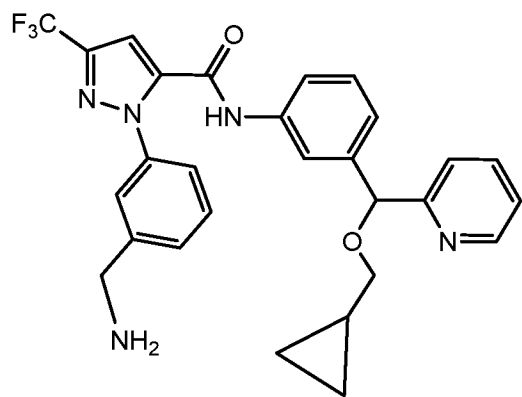
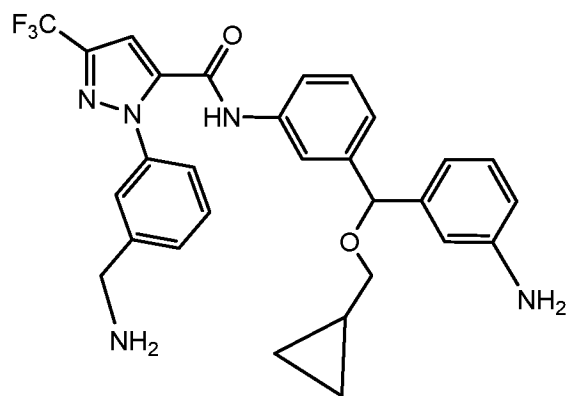
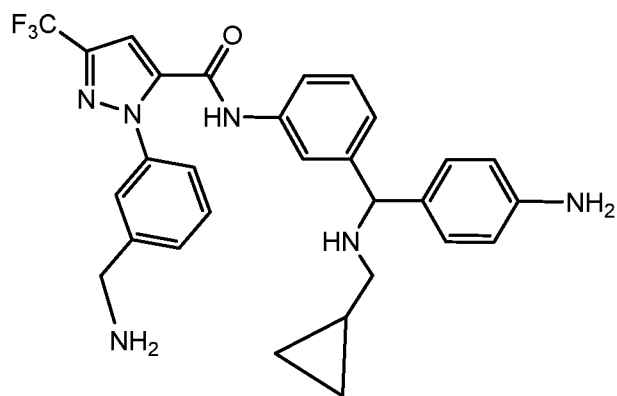
В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:

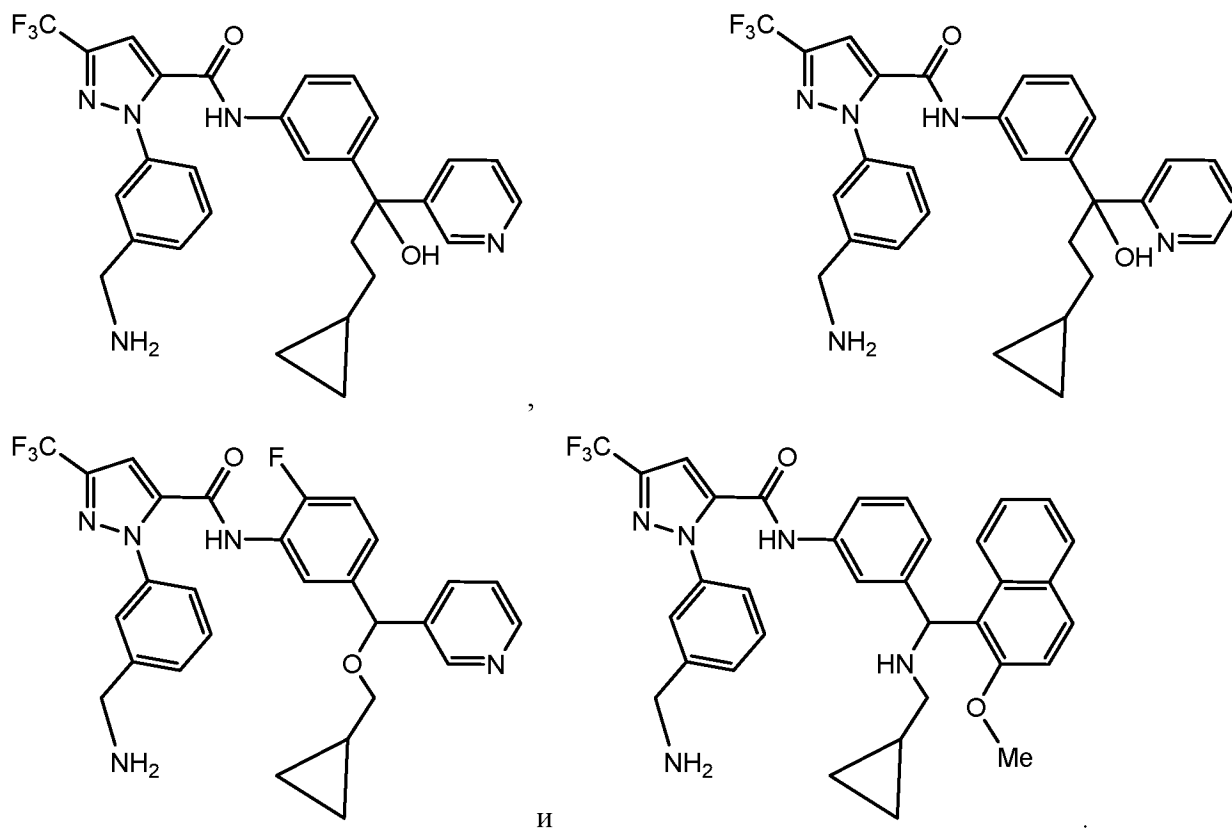




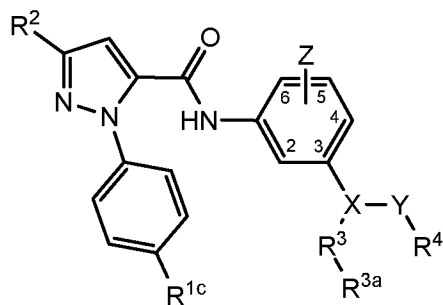
и

В определенных вариантах реализации соединения выбрано из группы, состоящей из:





Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой V:



(V)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

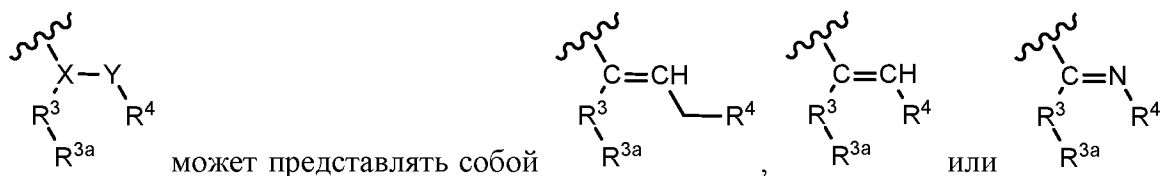
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амина или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

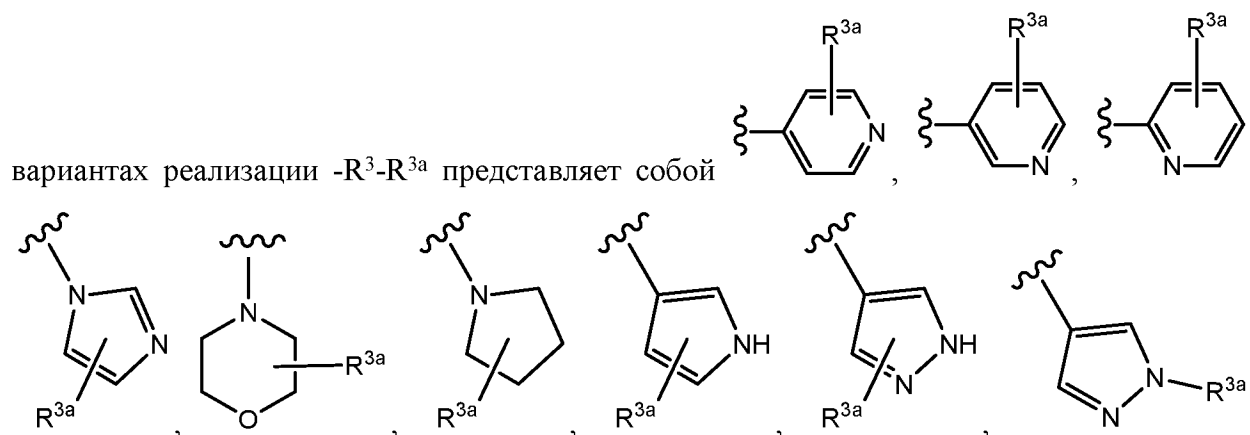
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

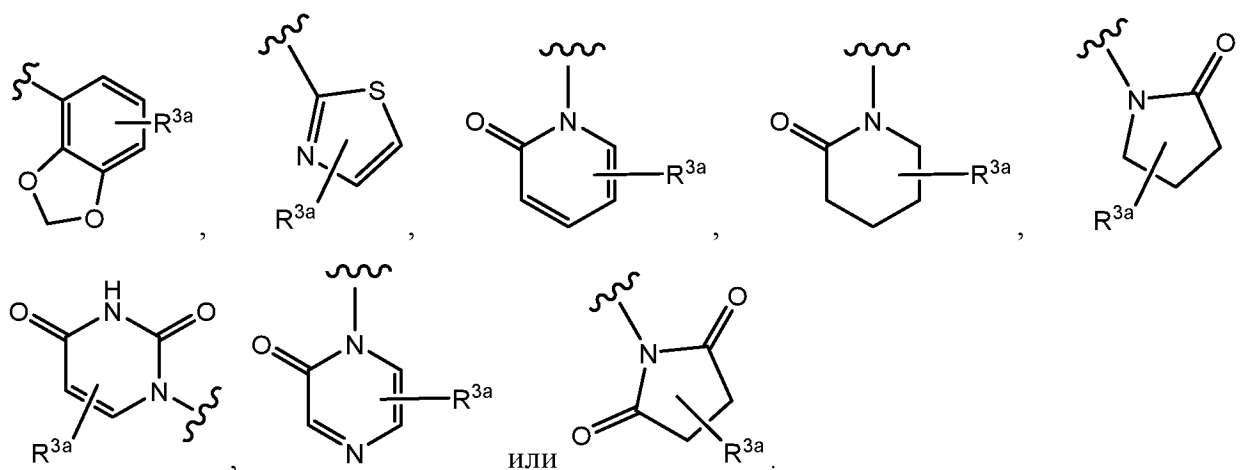
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

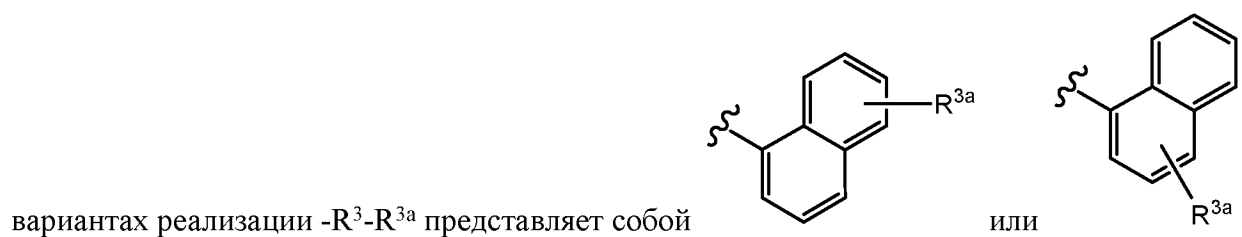
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

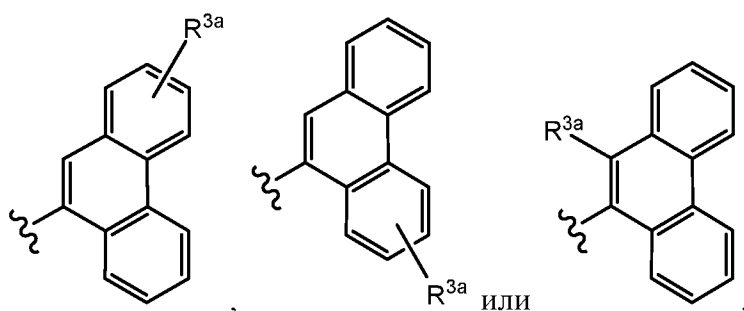
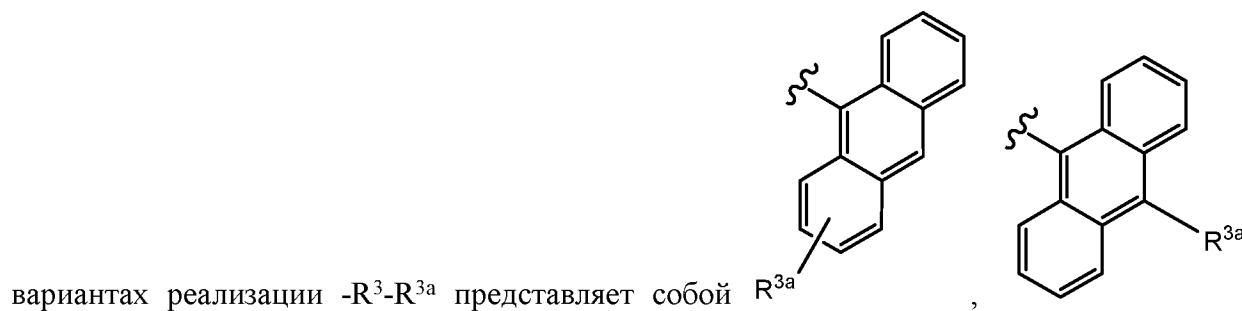




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

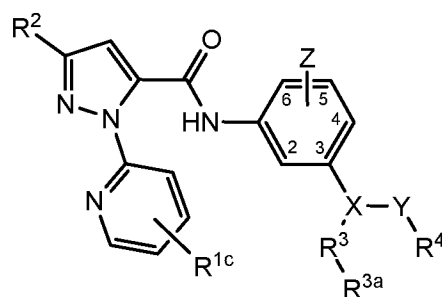
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно другим аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой VII:



(VII)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкил)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$; при условии, что:

если X представляет собой CH , то $-Y-R^4$ представляет собой $-H$ или $-OH$, или Y и R^4 оба присутствуют;

если X представляет собой $C(OH)$ или $C(O(C_1-C_6)алкил)$, то $-Y-R^4$ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

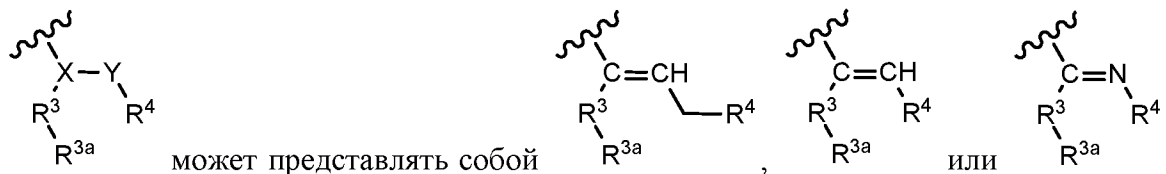
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

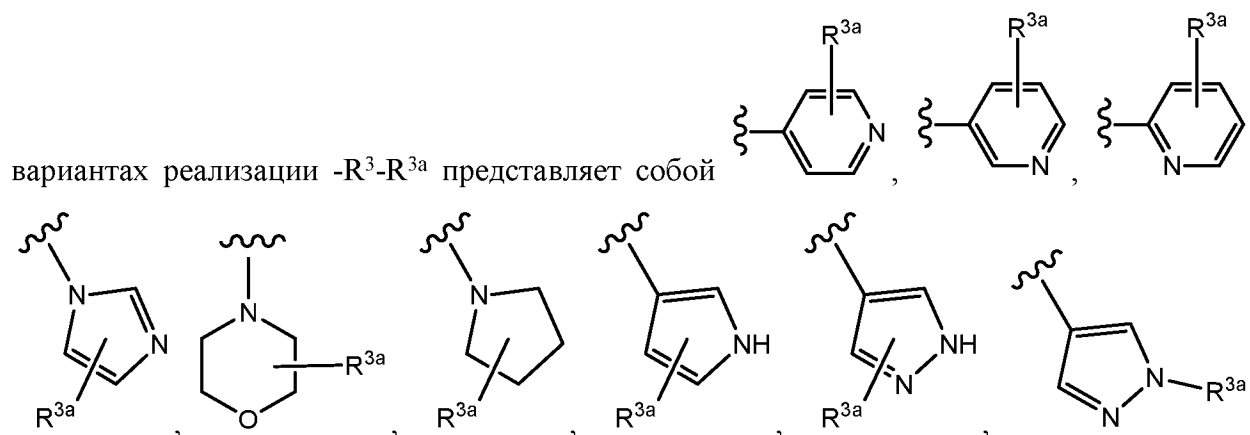
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

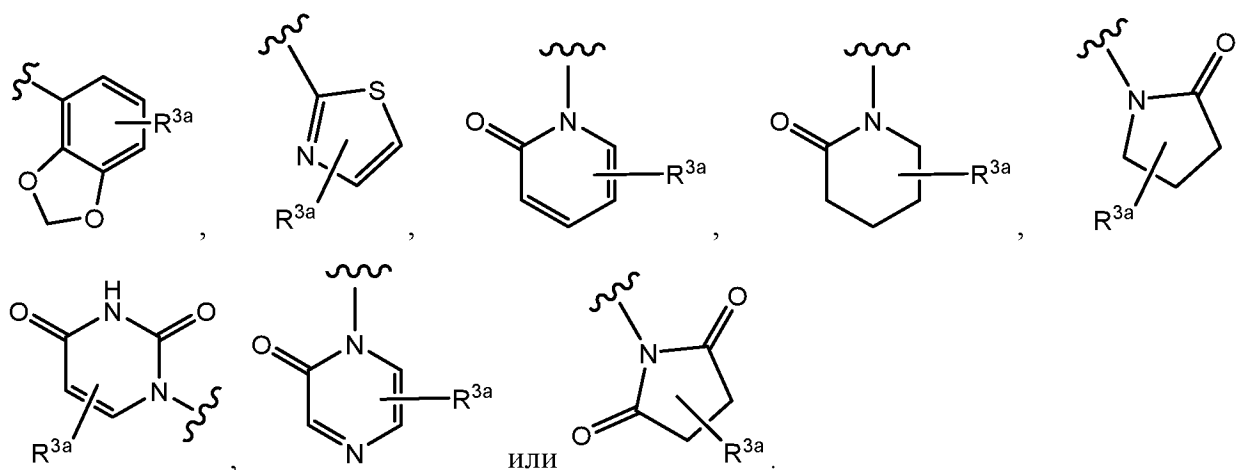
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

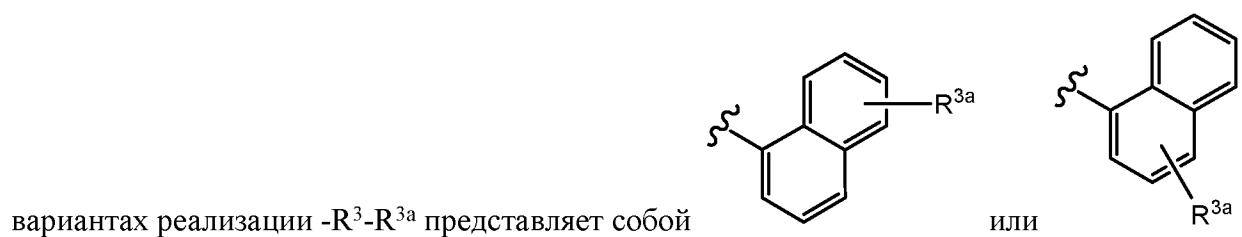
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

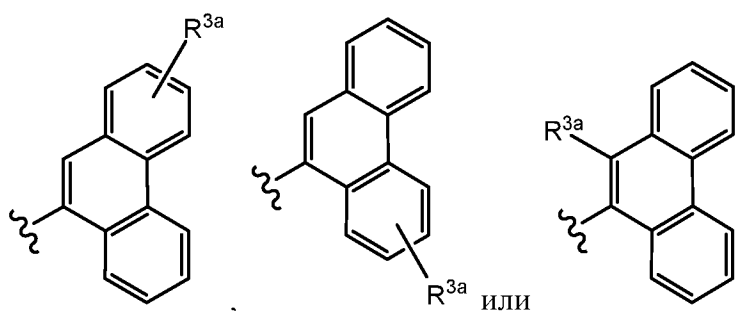
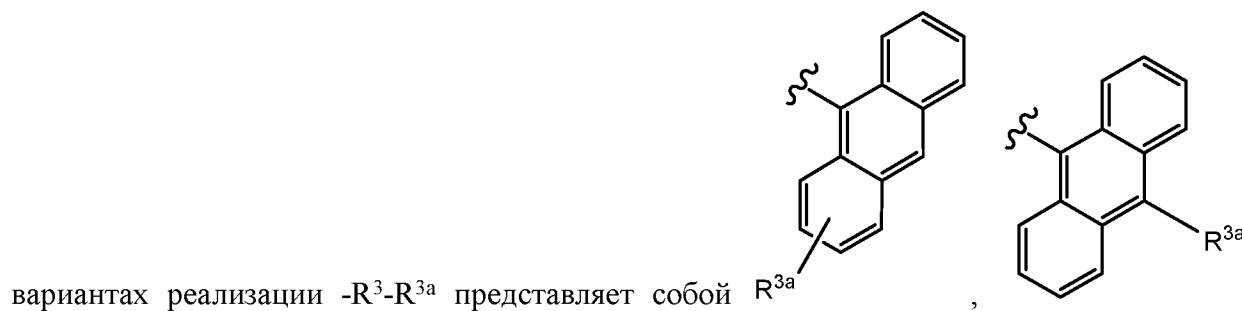




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

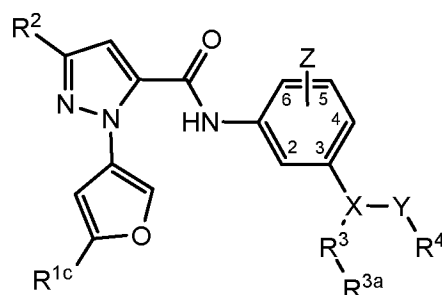
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно другим аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой IX:



(IX)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

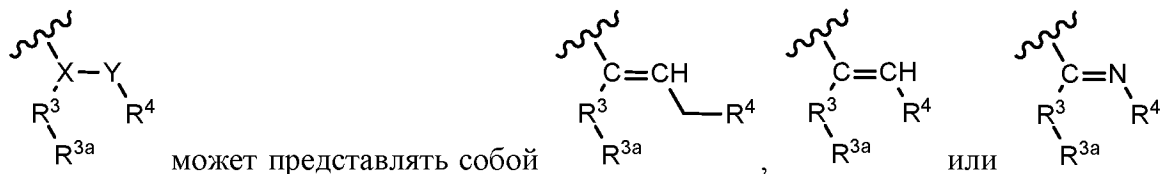
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

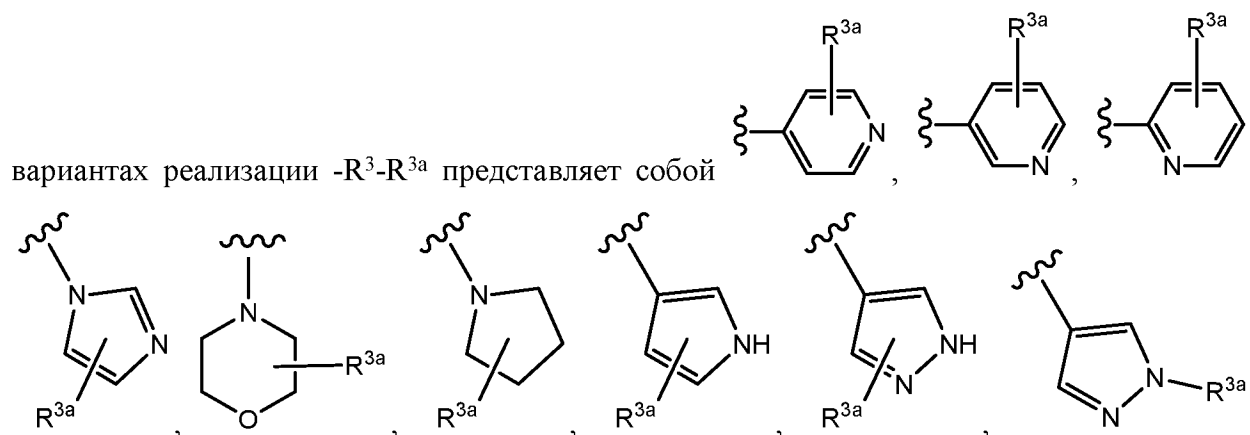
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

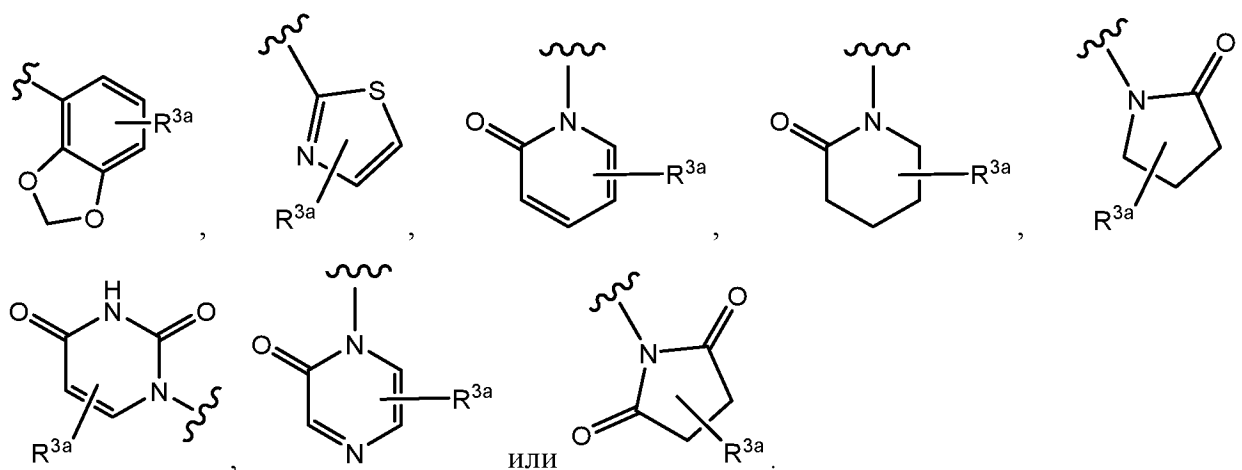
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

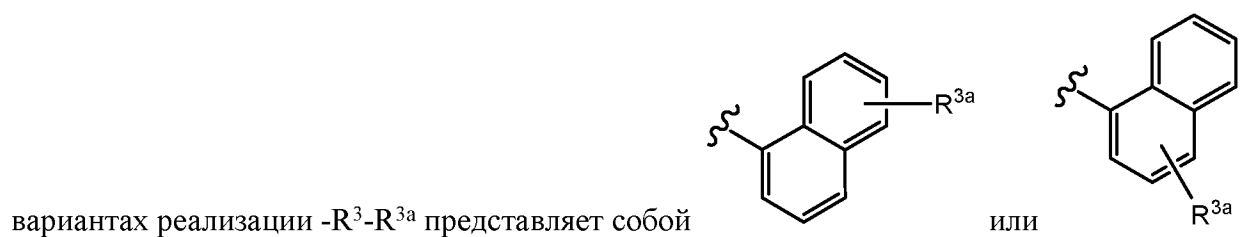
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

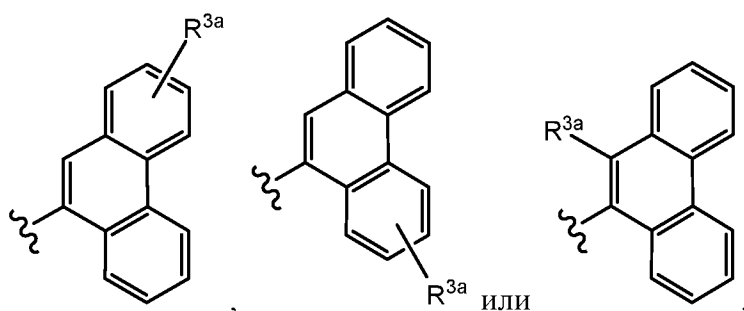
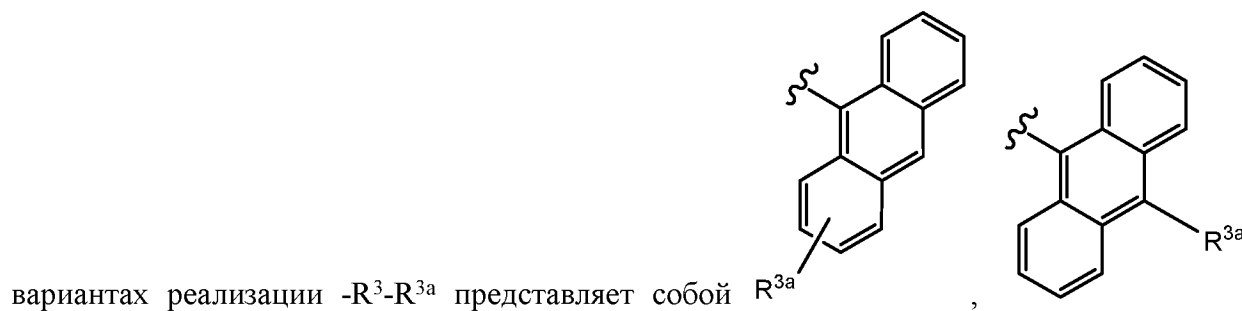




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

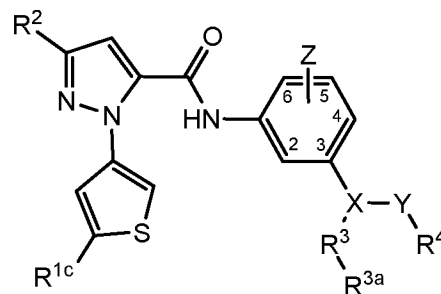
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XI:



(XI)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

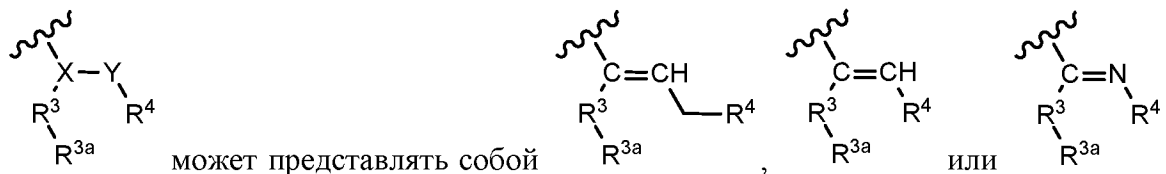
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

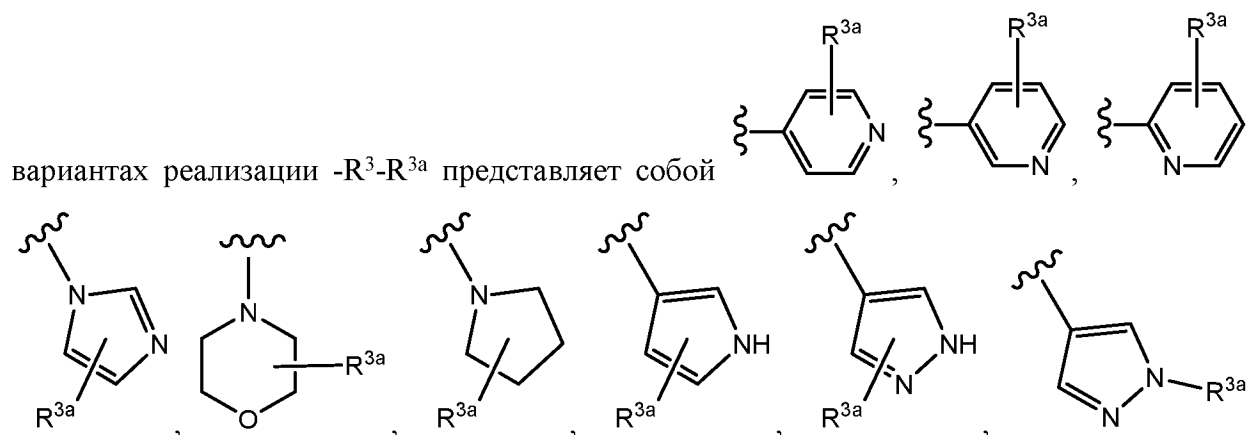
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

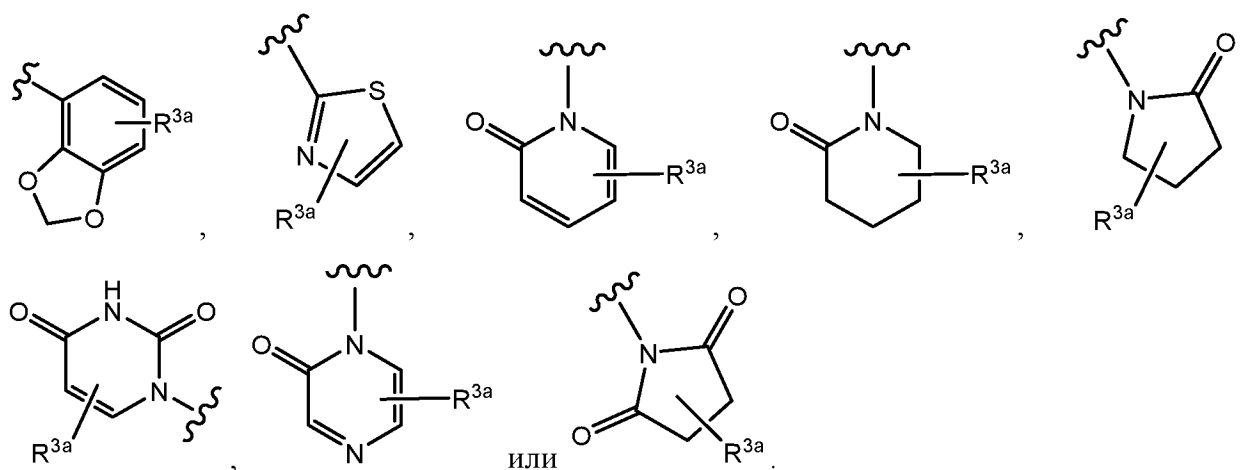
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

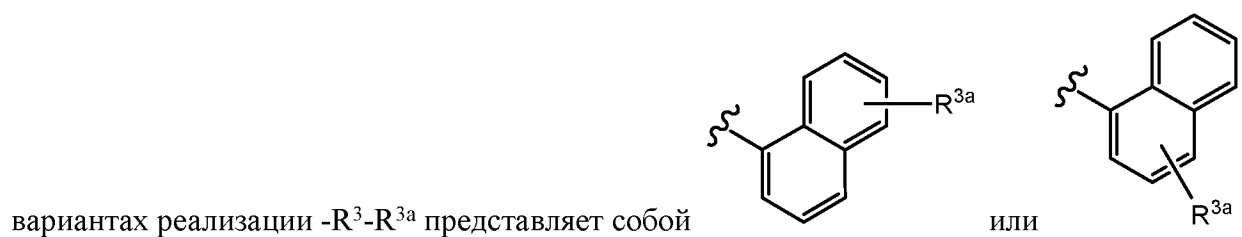
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

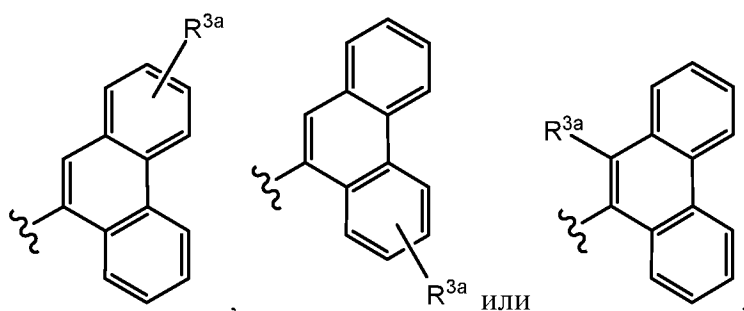
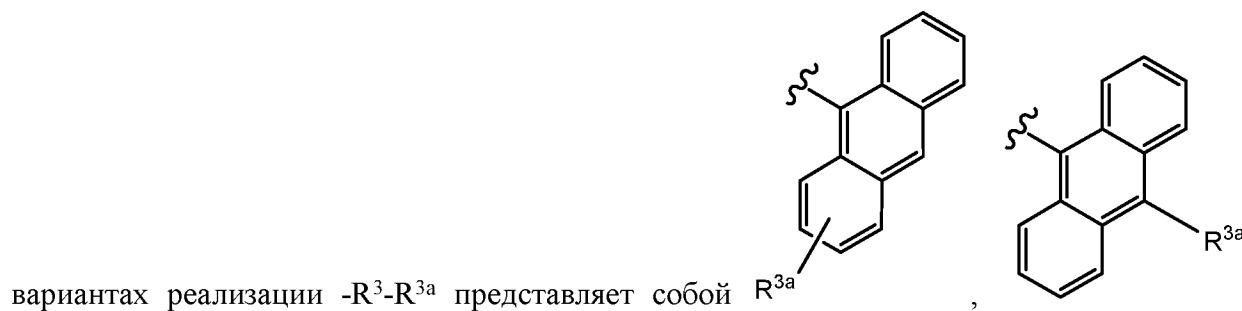




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

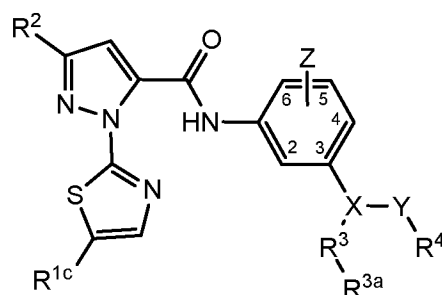
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XIII:



(XIII)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

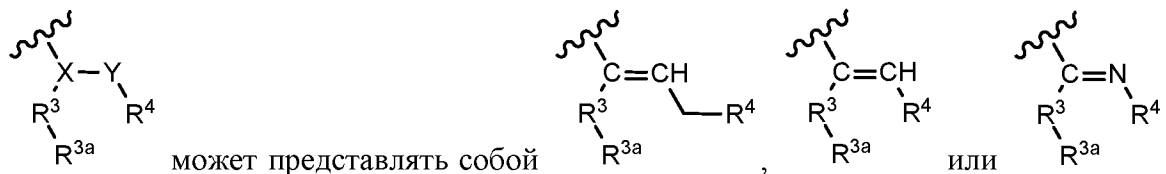
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амина или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*-*S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

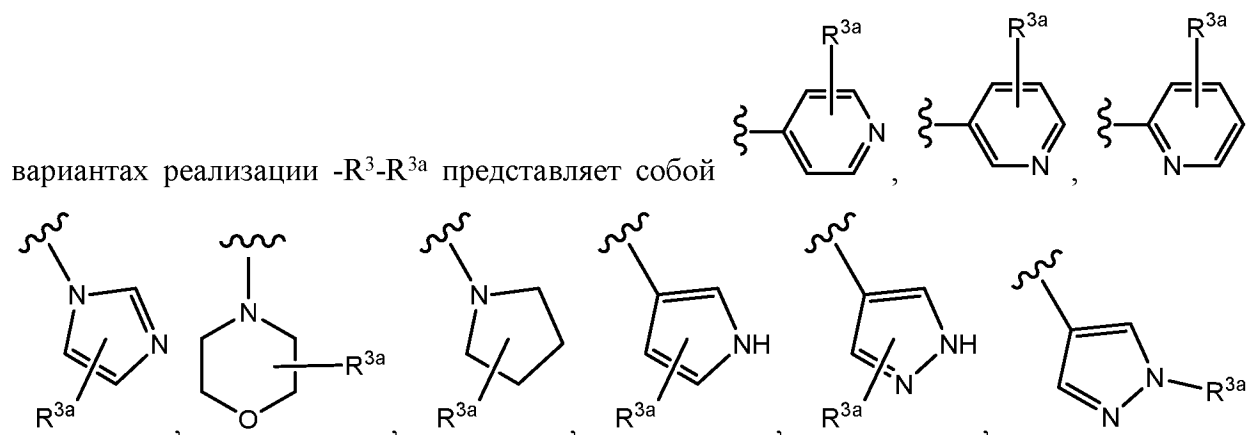
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

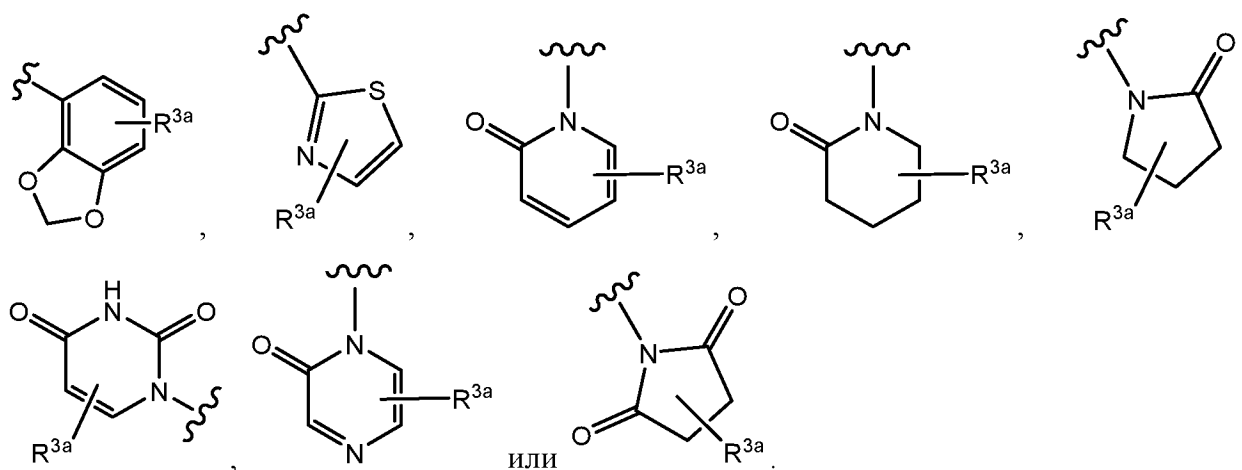
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

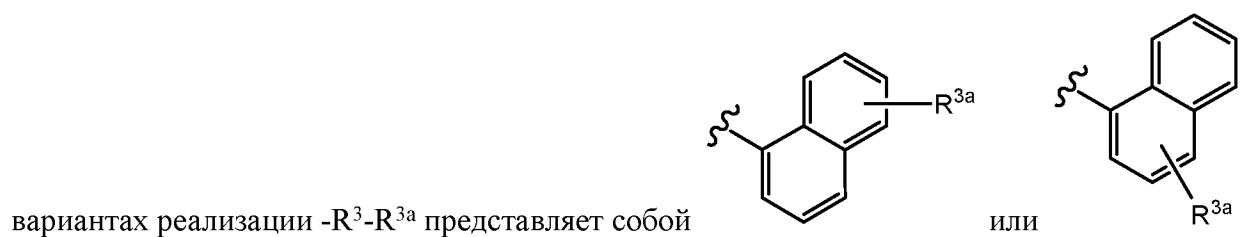
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

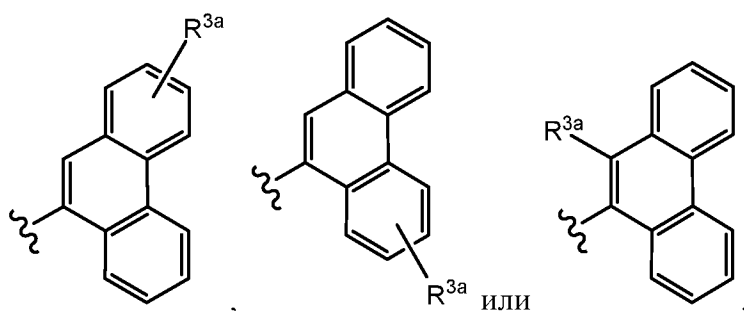
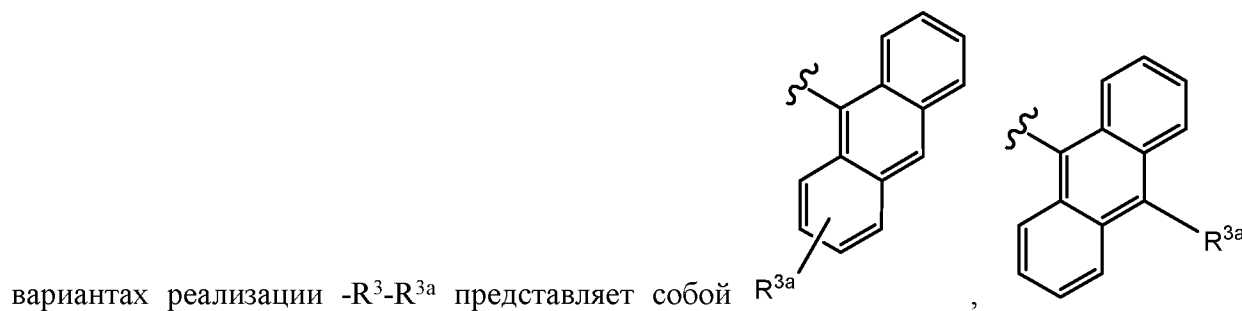




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

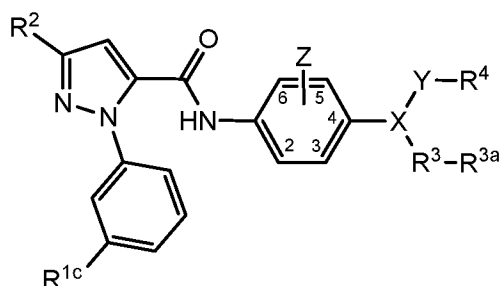
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно некоторым аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленная формулой XV:



(XV)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то $-Y-R^4$ представляет собой -H или -OH, или Y и R^4 оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то $-Y-R^4$ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

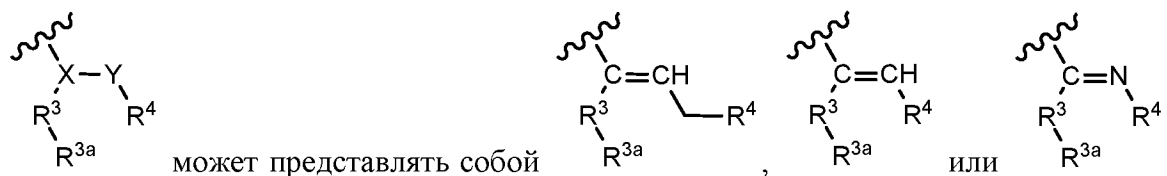
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амина или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

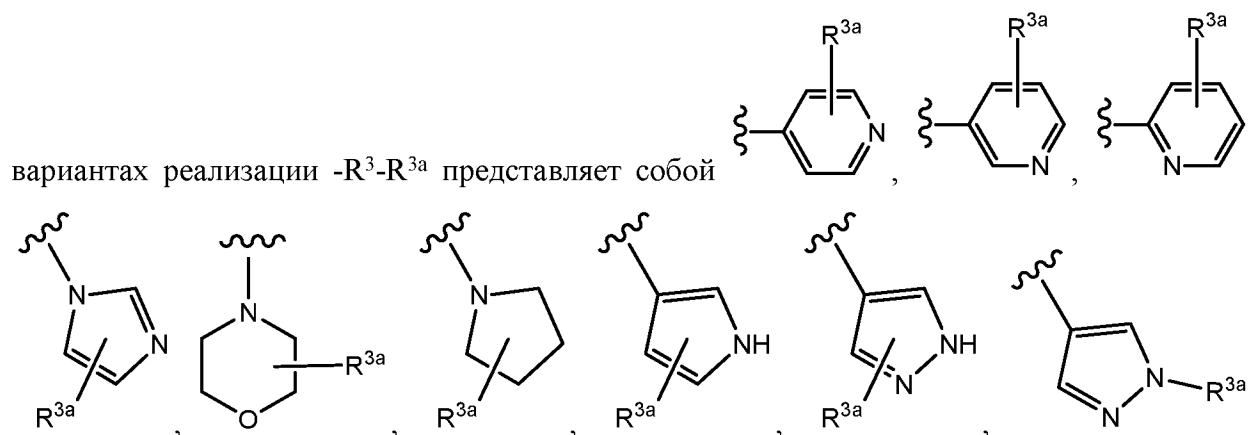
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

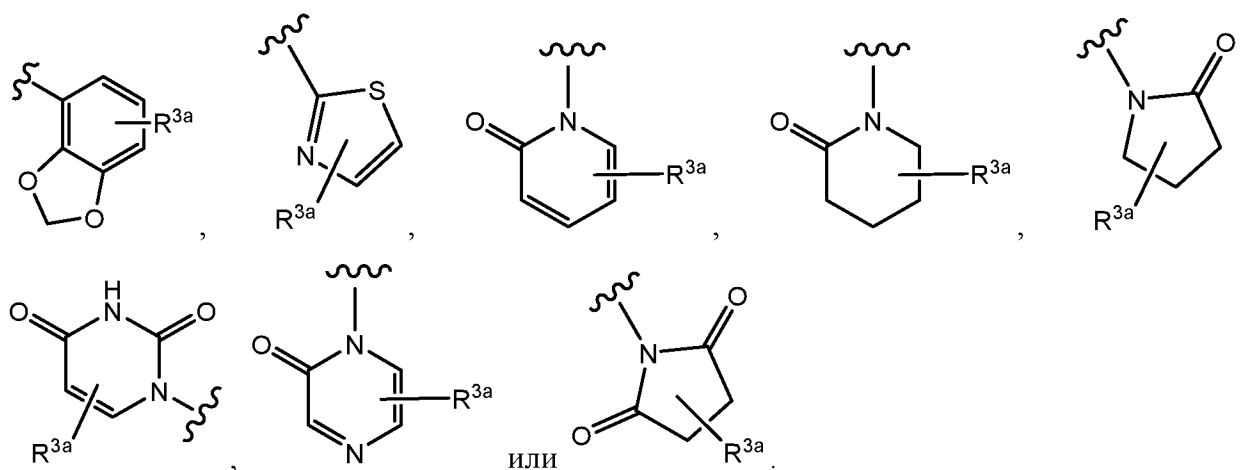
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

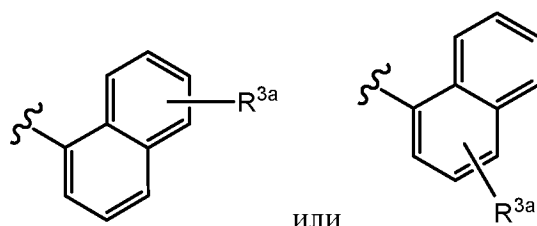
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



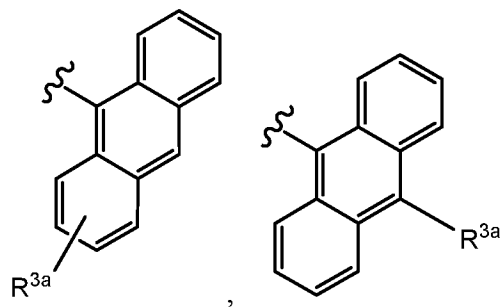


Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой

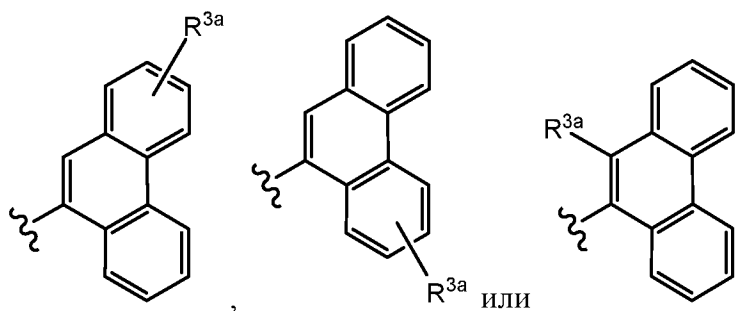


вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой



вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

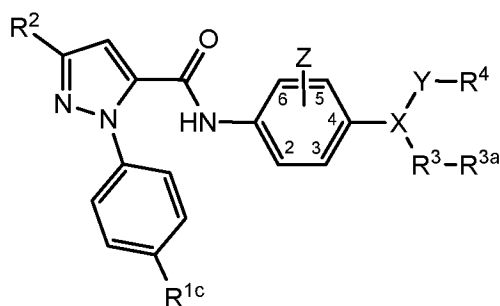
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XVII:



(XVII)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, аминок(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

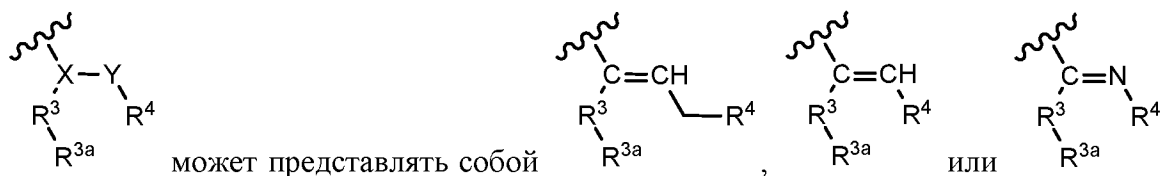
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

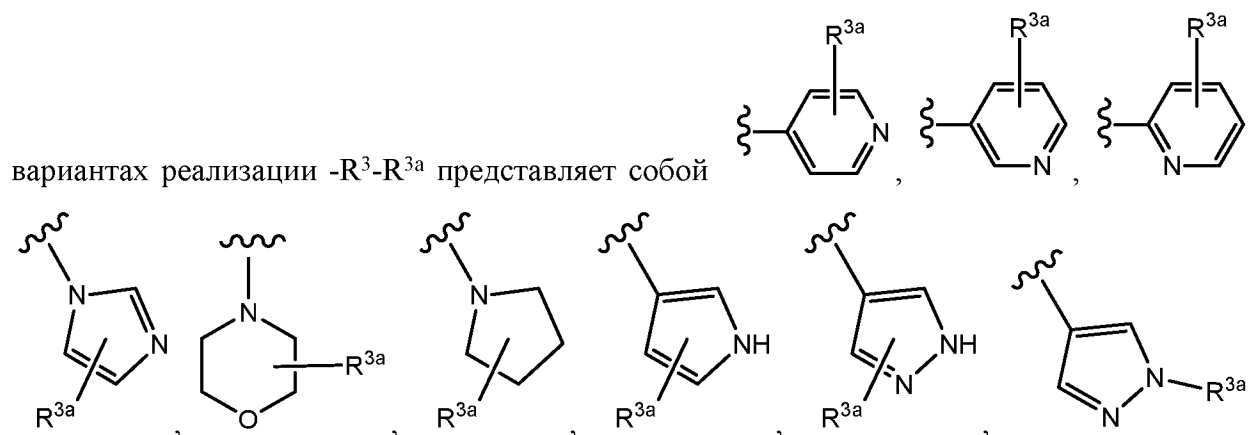
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

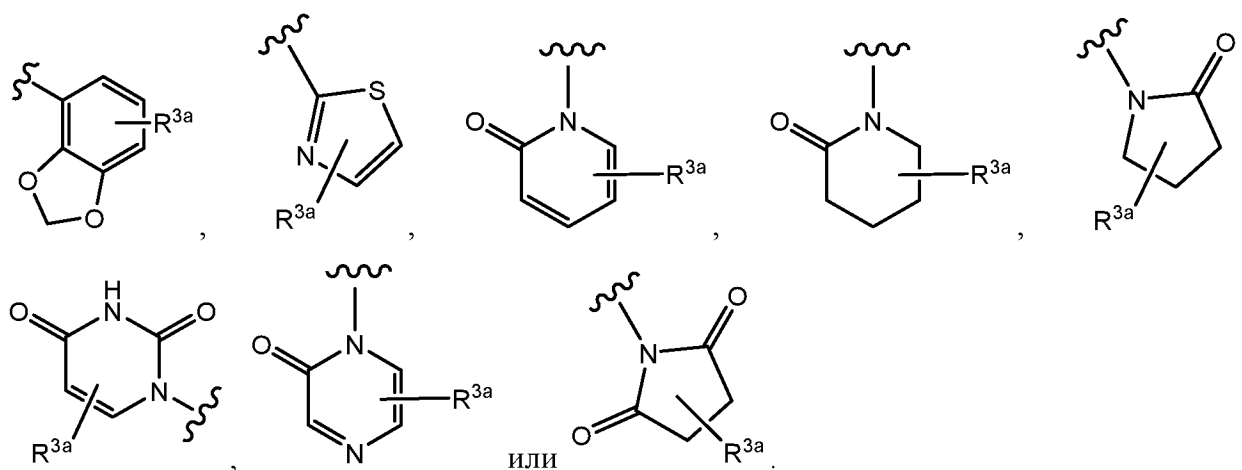
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

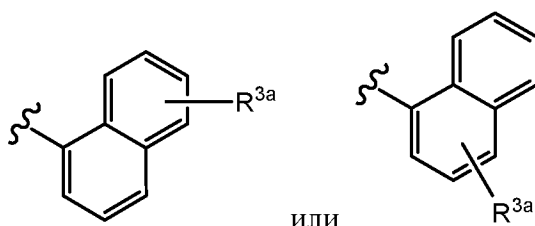
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

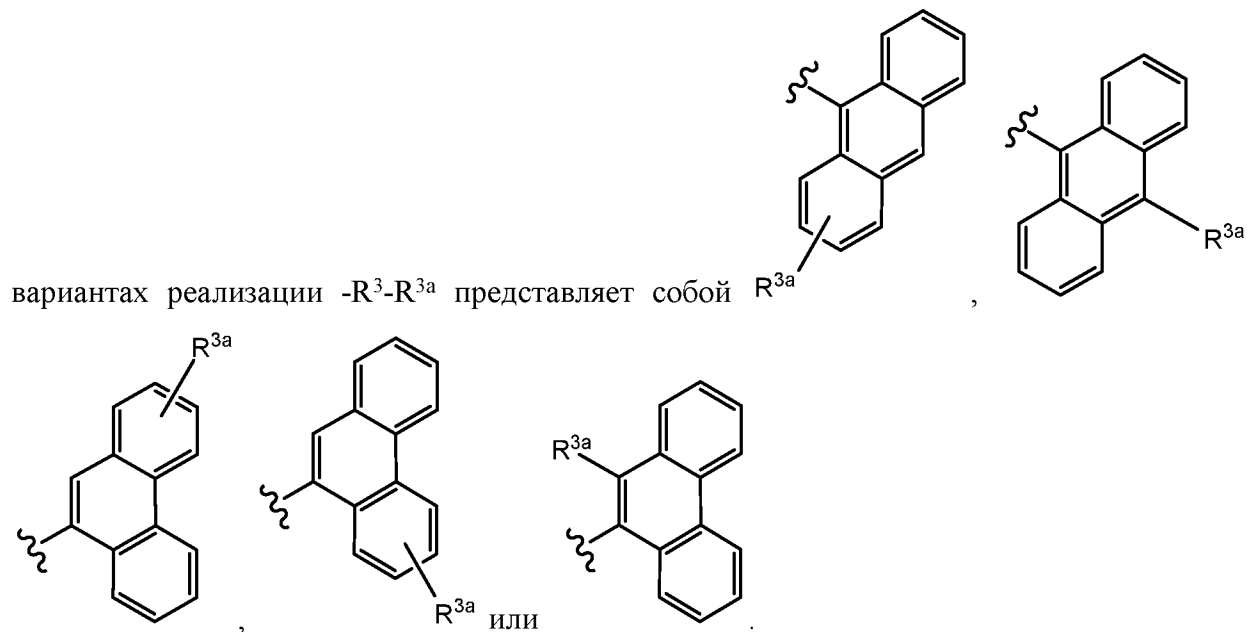




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации $-R^3-R^{3a}$ представляет собой



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой $-OH$ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой $-NH_2$ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой $-CN$ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C_3 - C_8)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой $-SO_2CH_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CH_3$ или $-CF_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CF_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

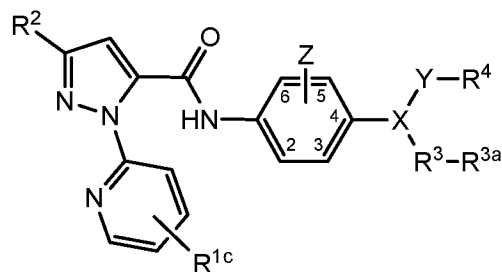
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XIX:



(XIX)

где:

X представляет собой CH , $C(OH)$, $C(O(C_1-C_6)алкил)$, $C(O)N$, CH_2N , N , $C(O)$ или $-O-$; при условии, что:

если X представляет собой CH , то $-Y-R^4$ представляет собой $-H$ или $-OH$, или Y и R^4 оба присутствуют;

если X представляет собой $C(OH)$ или $C(O(C_1-C_6)алкил)$, то $-Y-R^4$ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

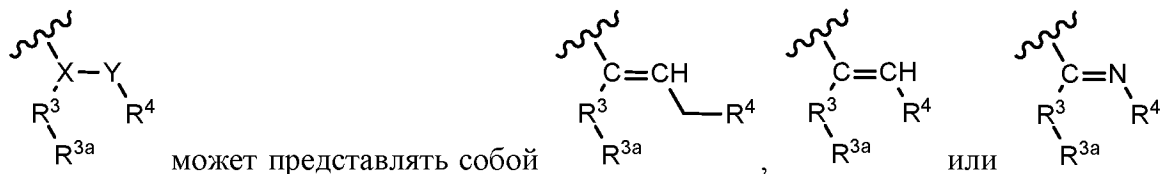
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

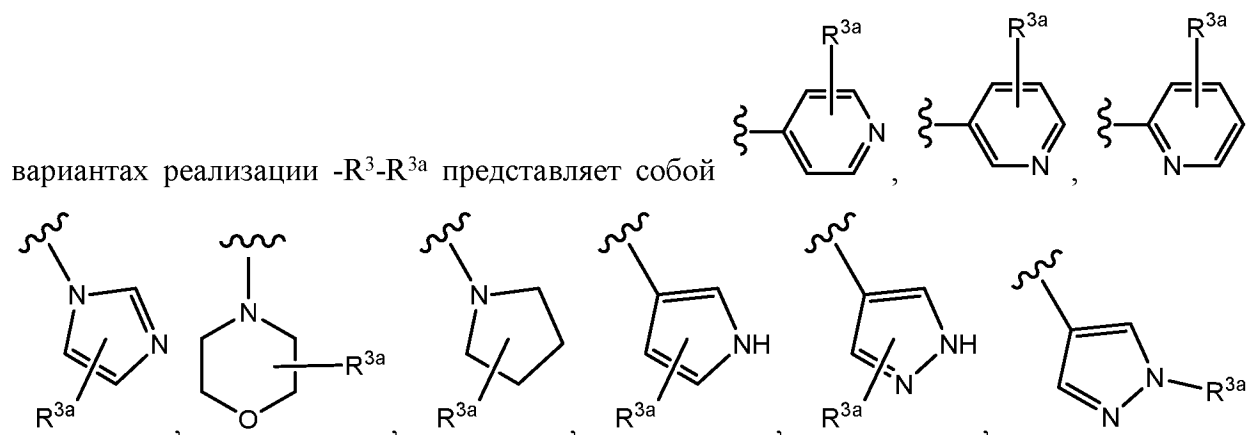
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

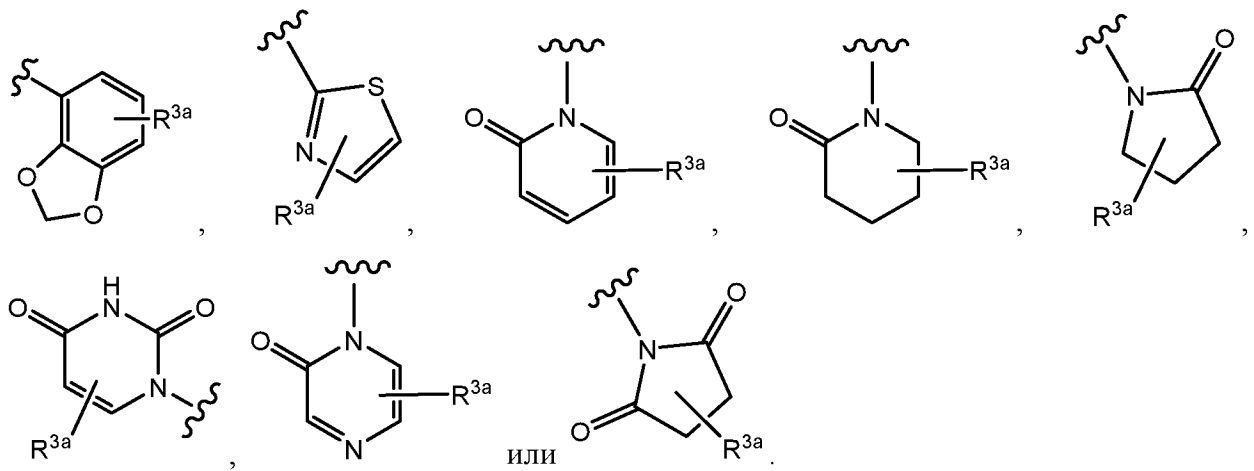
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

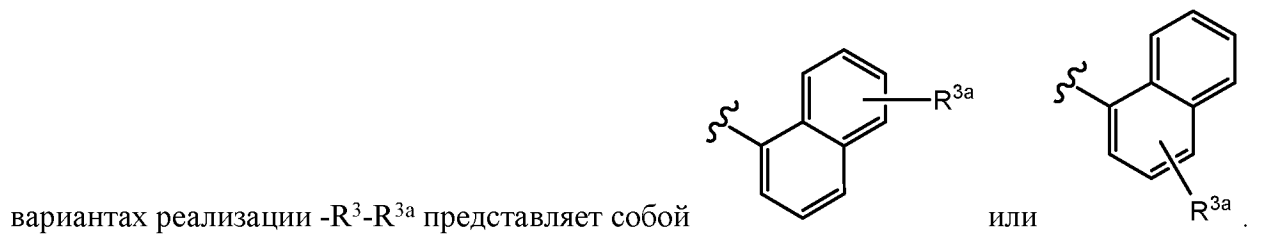
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

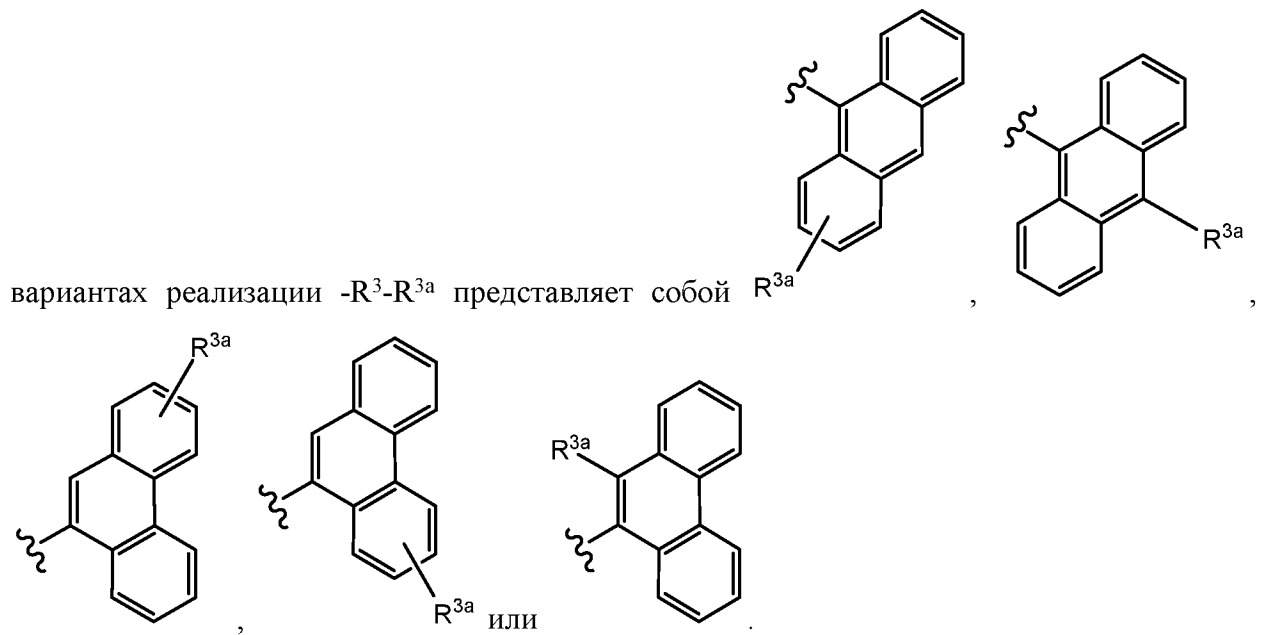




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

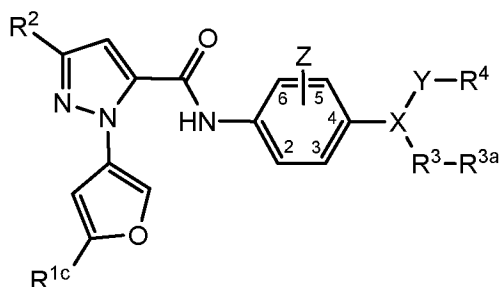
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XXI:



(XXI)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

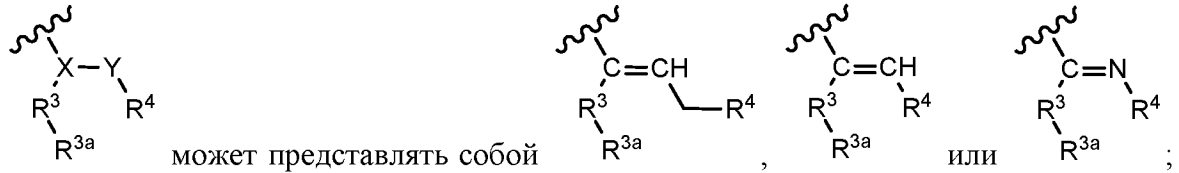
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амина или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

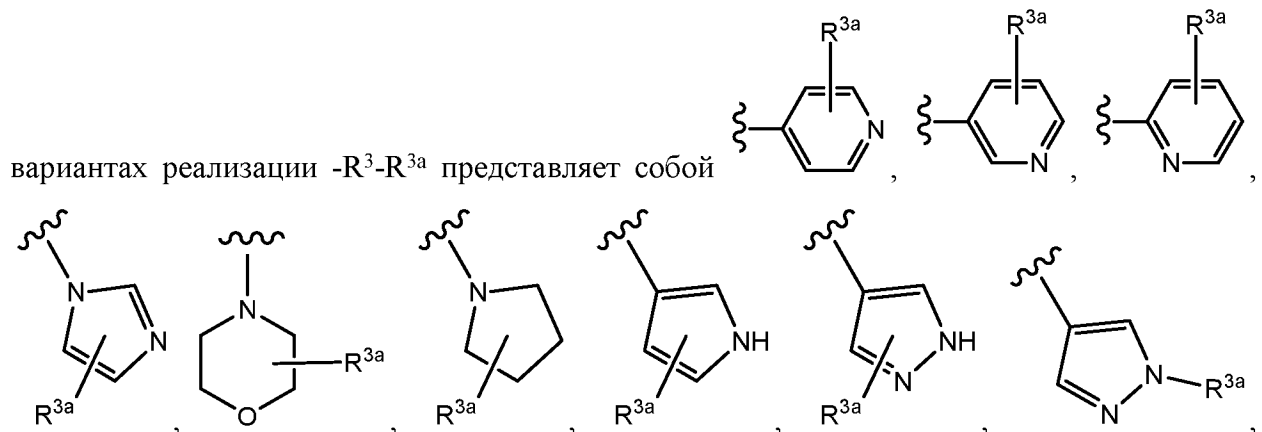
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

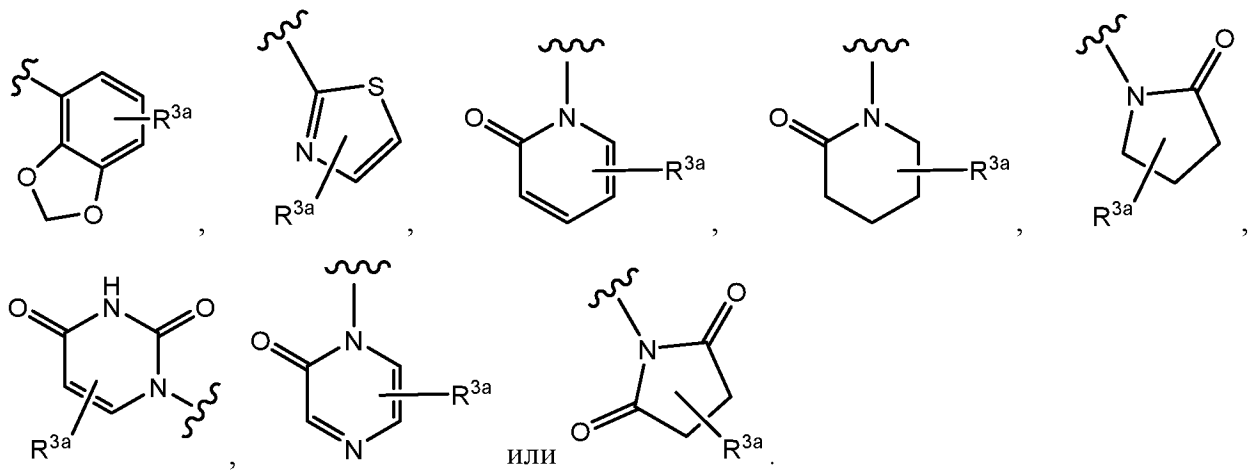
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

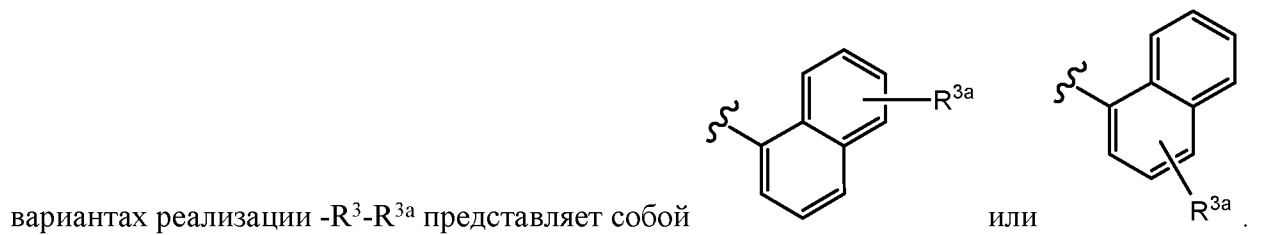
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

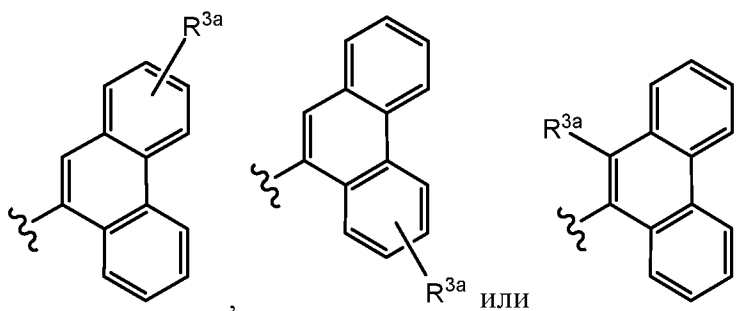
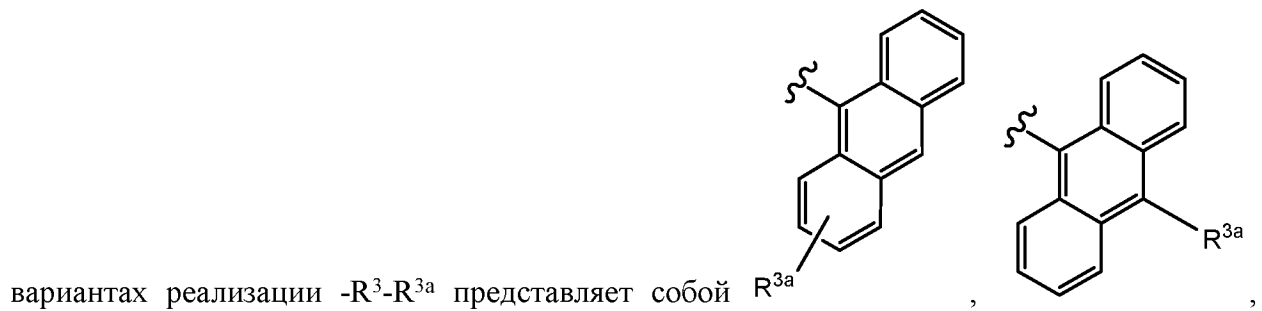




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

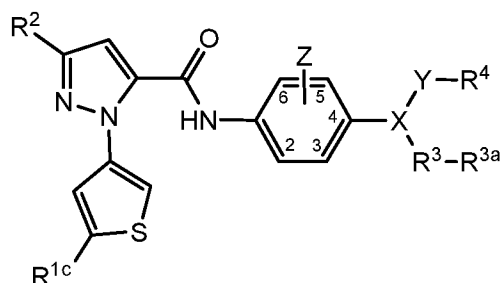
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XXIII:



(XXIII)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, аминок(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

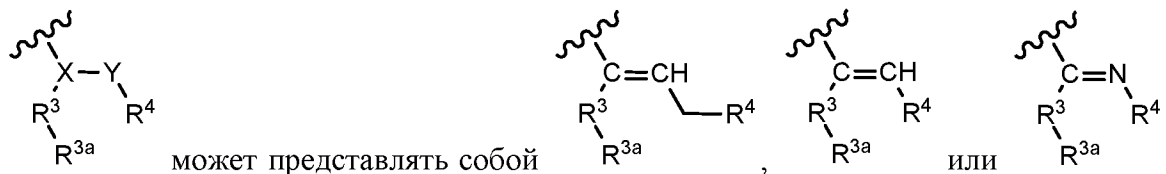
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, аминок(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амино или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

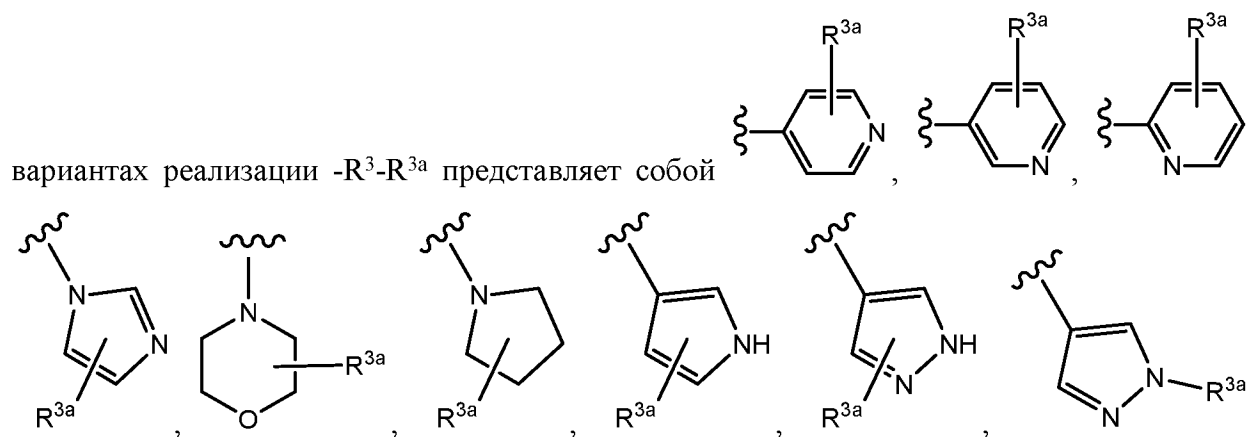
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

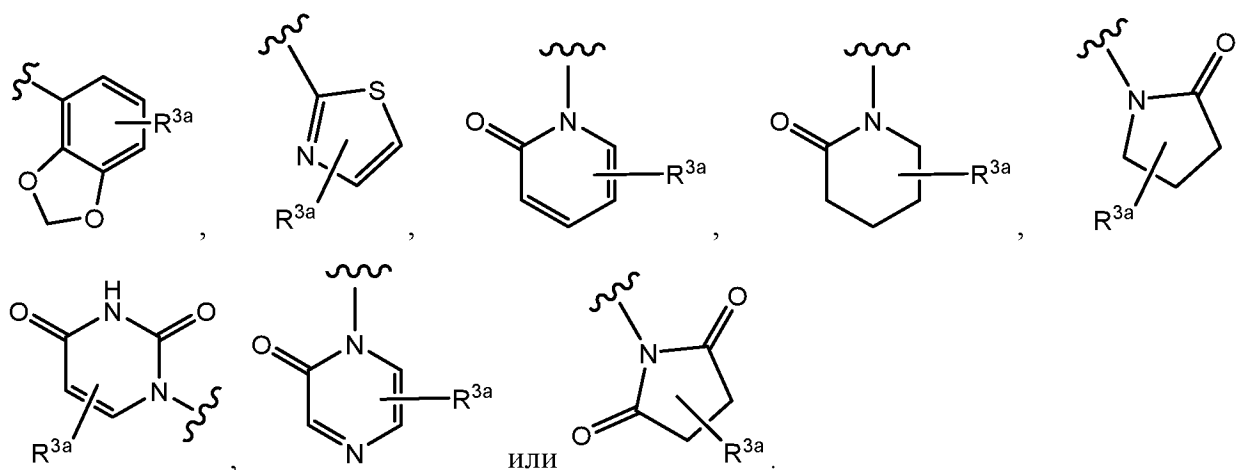
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

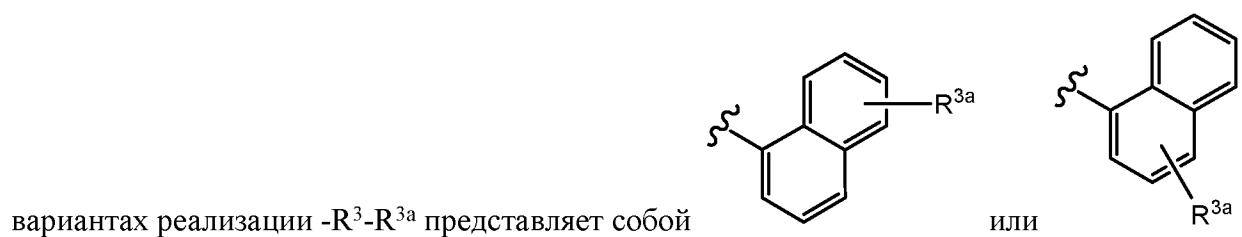
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

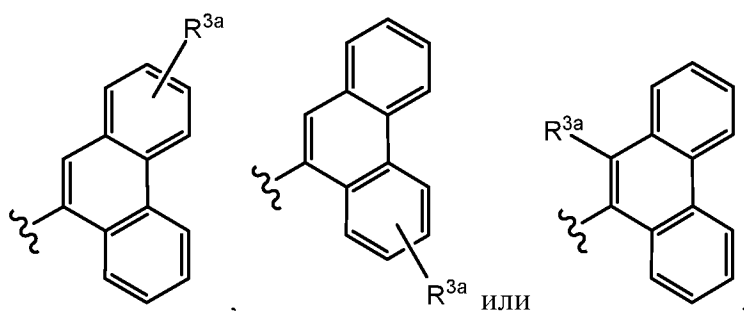
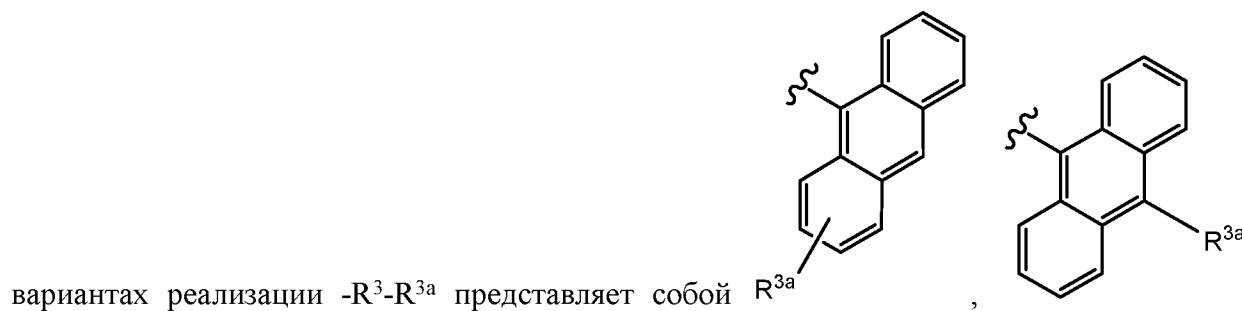




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

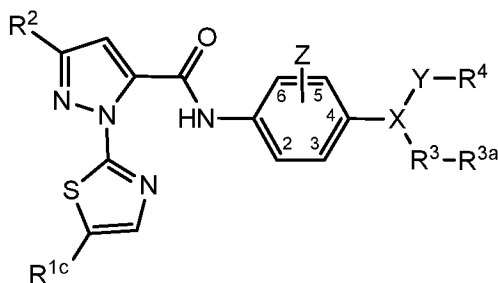
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XXV:



(XXV)

где:

X представляет собой CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)алкил), C(O)N, CH₂N, N, C(O) или -O-; при условии, что:

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH) или C(O(C₁-C₆)алкил), то -Y-R⁴ присутствует;

если X представляет собой C(O)N, то -Y-R⁴ представляет собой H; или -Y-R⁴ представляет собой H, и -R³-R^{3a} представляет собой H;

если X представляет собой CH₂N, то -Y-R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

если X представляет собой N, то -Y-R⁴ представляет собой H, или Y и R⁴ оба присутствуют; и

если X представляет собой C(O) или -O-, то -Y-R⁴ отсутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидрокси, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил или необязательно замещенный арил;

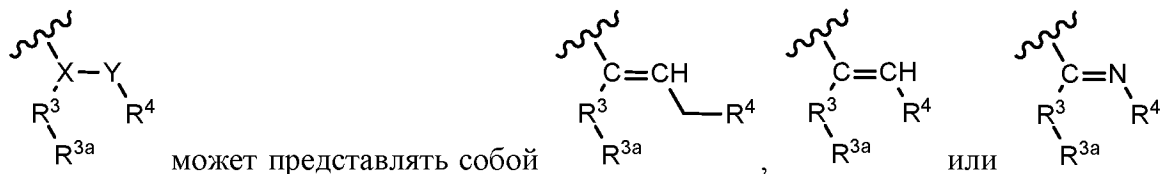
R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амина, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂;

R⁴ представляет собой водород, гидрокси, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)алкил)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, -CH₂S(C₁-C₆)алкил, амина или циано; или -CH₂-, конденсированный по положению 4 кольца,

содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R³ представляет собой фенил, может представлять собой -NH-, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;



и

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

В определенных вариантах реализации X представляет собой CH, и Y и R⁴ оба присутствуют.

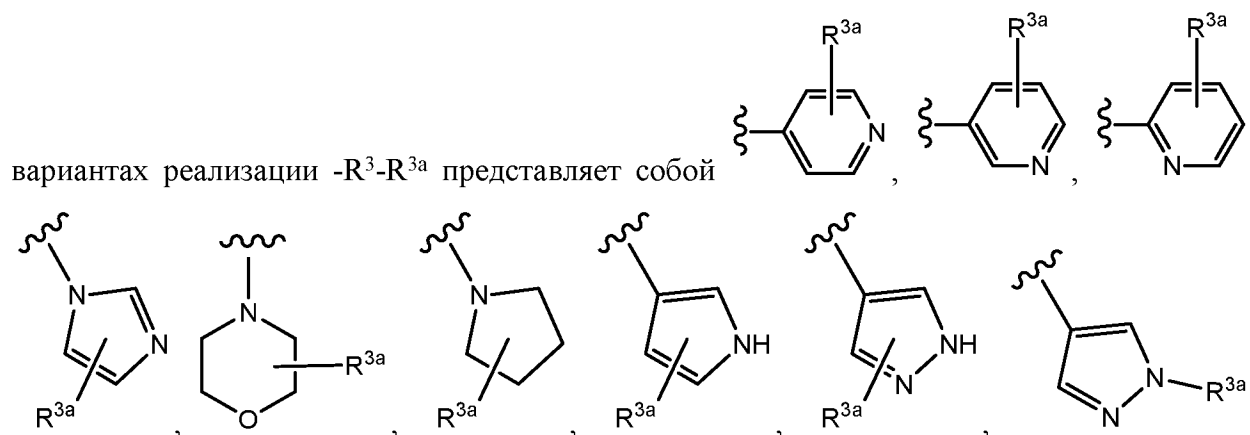
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHNHCH₂-.

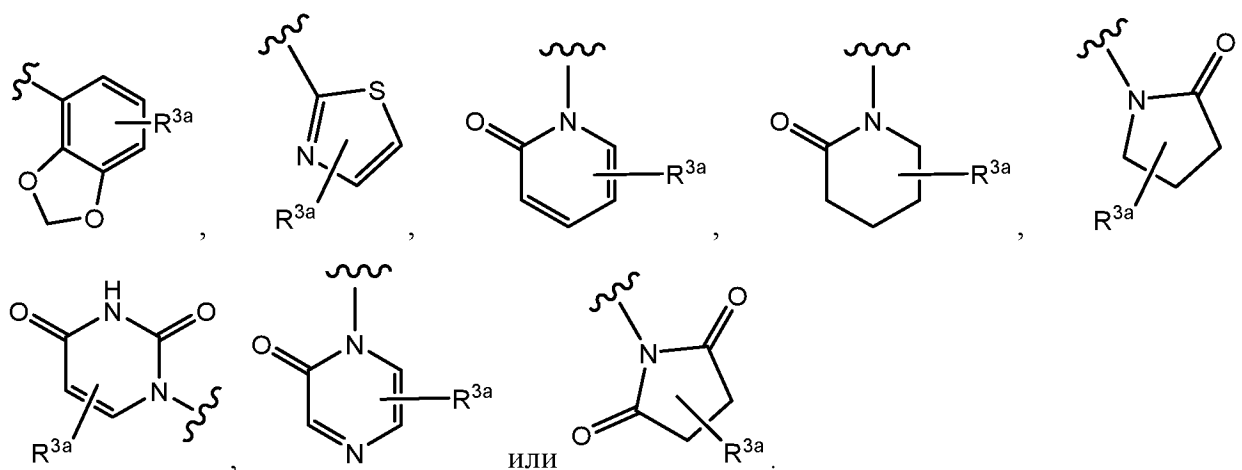
В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -C(OH)CH₂CH₂-.

В определенных вариантах реализации -X-Y- представляет собой -CHOCH₂-.

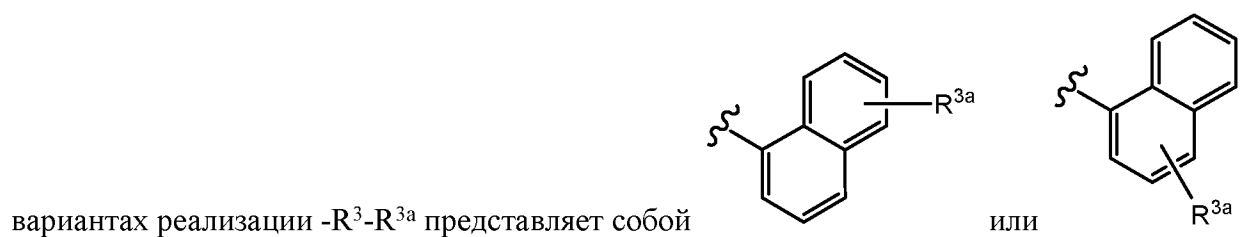
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R³ представляет собой фенилен-R^{3a}.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных

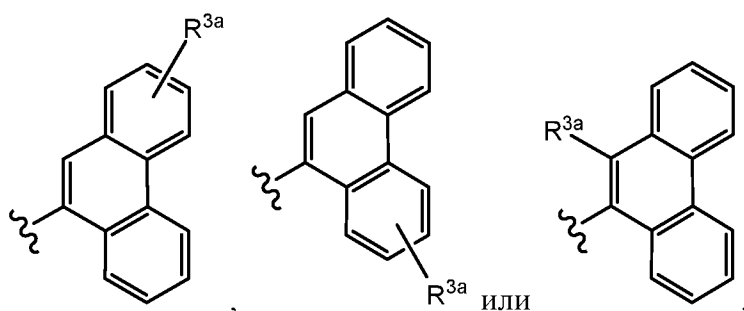
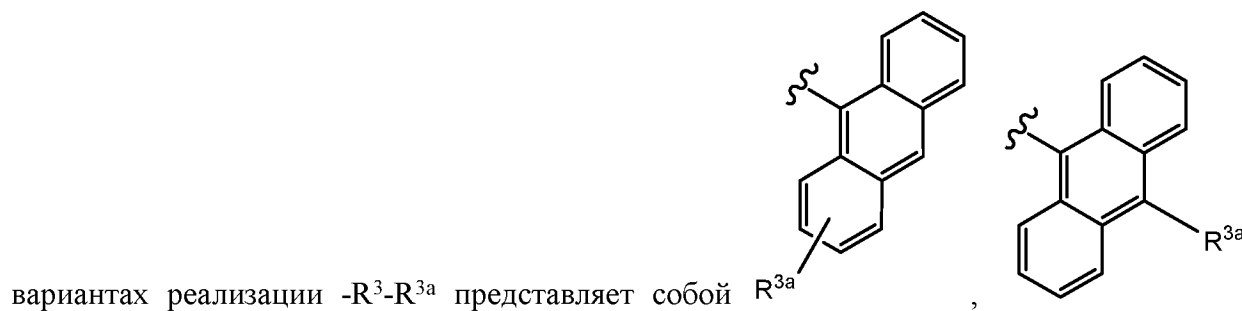




Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных



Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{3a} отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -ОН в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -NH₂ в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, и R^{3a} представляет собой -CN в *орто*-, *мета*- или *пара*-положении.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z отсутствует.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой фтор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой хлор.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl или 5-(C₃-C₈)циклоалкил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации Z представляет собой 6-F.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой аминометил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^{1c} представляет собой -SO₂CH₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CH₃ или -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой -CF₃.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой *трет*-бутил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циклопропил.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-OCH_3$.

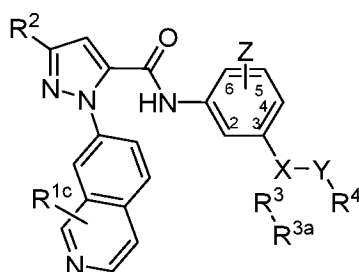
Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(CH_3)_3$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой $-CONH_2$.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой циано.

Согласно любому из приведенных выше вариантов реализации, в определенных вариантах реализации R^2 представляет собой фенил.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XXVI:



(XXVI)

где:

X представляет собой CH, C(OH), $-C(NH_2)$ или $-C(NR^aR^b)$;

$-Y-R^4$, если присутствует, представляет собой $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$, $-N((C_1-C_6)\text{алкил})CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)\text{-циклоалкил}(C_1-C_6)\text{алкил}]R^4$, $-гетероциклил-R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент в $-((C_1-C_6)\text{алкил})-R^4$ является необязательно замещенным;

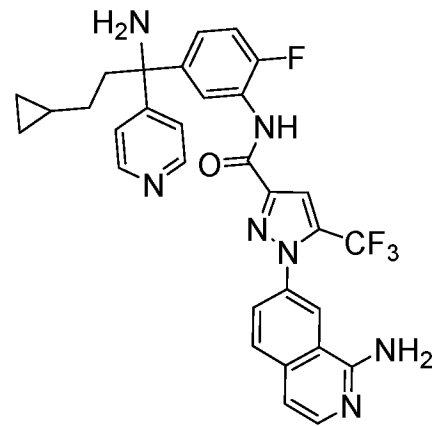
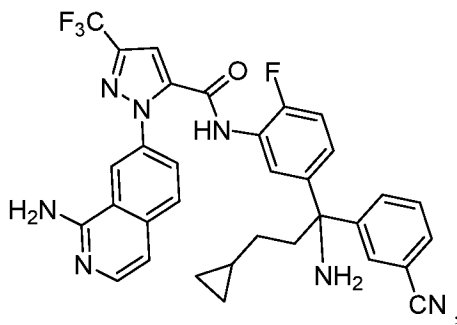
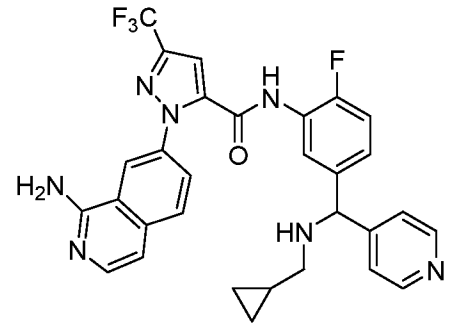
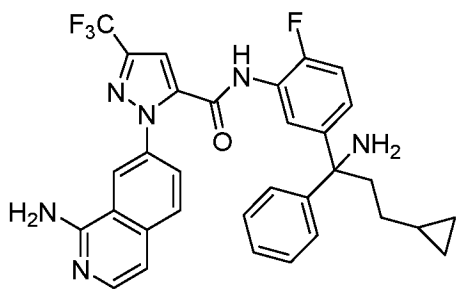
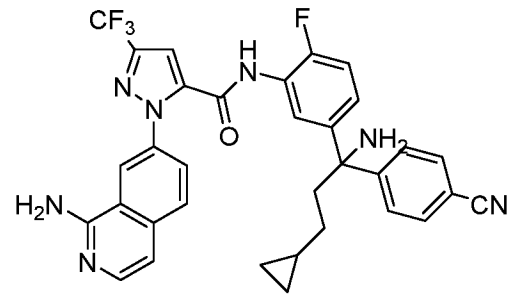
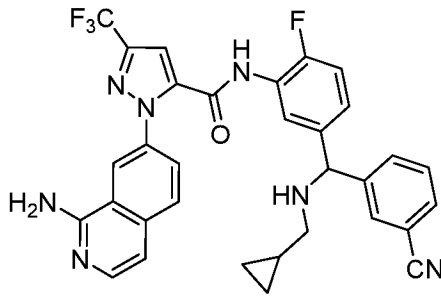
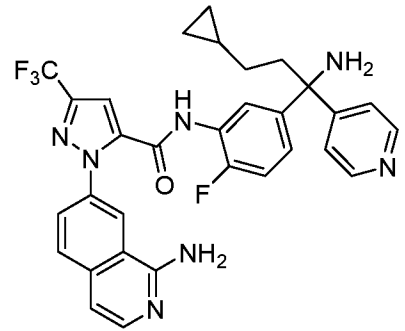
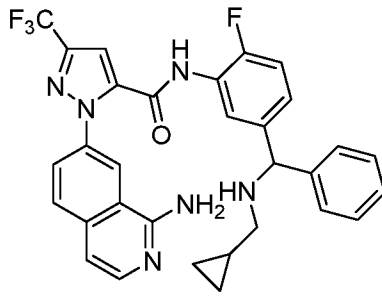
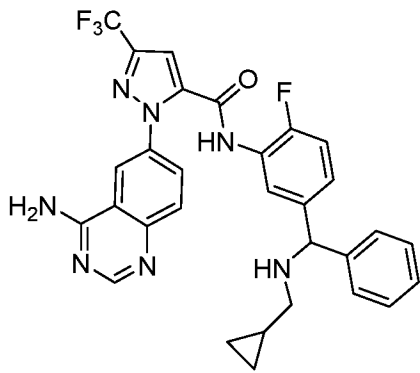
Z отсутствует или представляет собой галоген, гидроксильную группу, (C_1-C_6) алкил, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арил, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкил, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкил, $-SO_2NH_2$ или (C_3-C_8) циклоалкил;

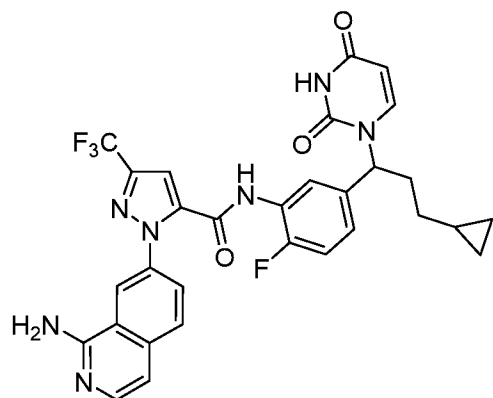
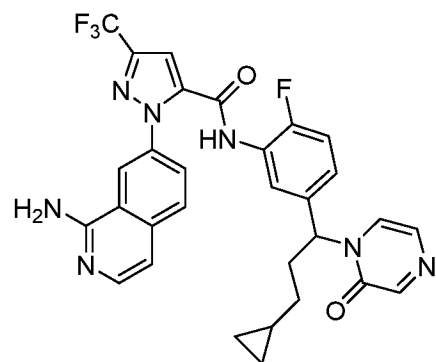
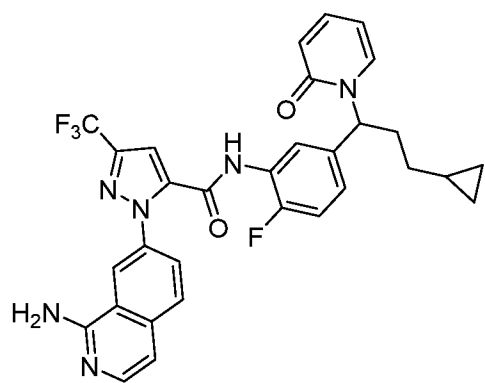
R^{1c} представляет собой галоген, амино (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, циано, $-SO_2CH_3$, формил, ацил, $-NH_2$ или необязательно замещенный арил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, (C_1-C_6) алкила, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6) алкокси, арила, арилокси, амино, амино (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NH_2$, циано, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкила и $-SO_2NH_2$; и

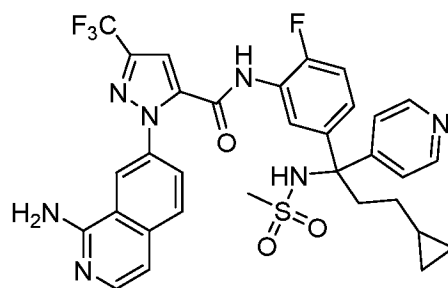
R^4 представляет собой водород, гидроксильную группу, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил, гетероциклический (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкил)ОН$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил (C_1-C_6) алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)$ алкил, амино или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле.

В определенных вариантах реализации соединения выбрано из группы, состоящей из:

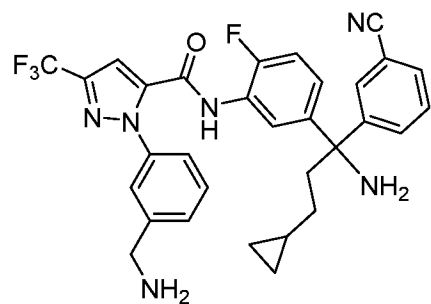
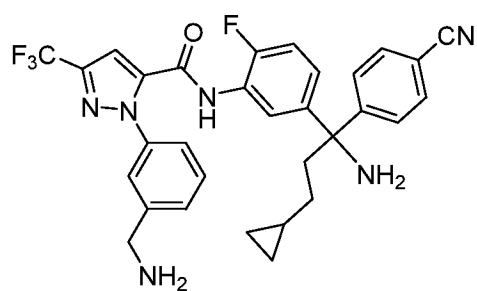
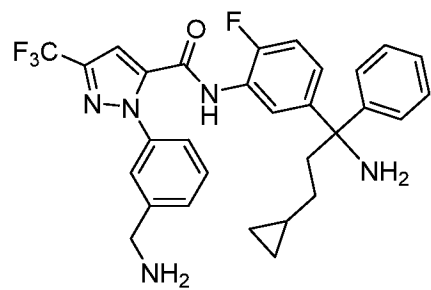
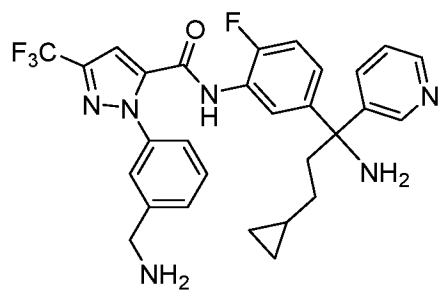


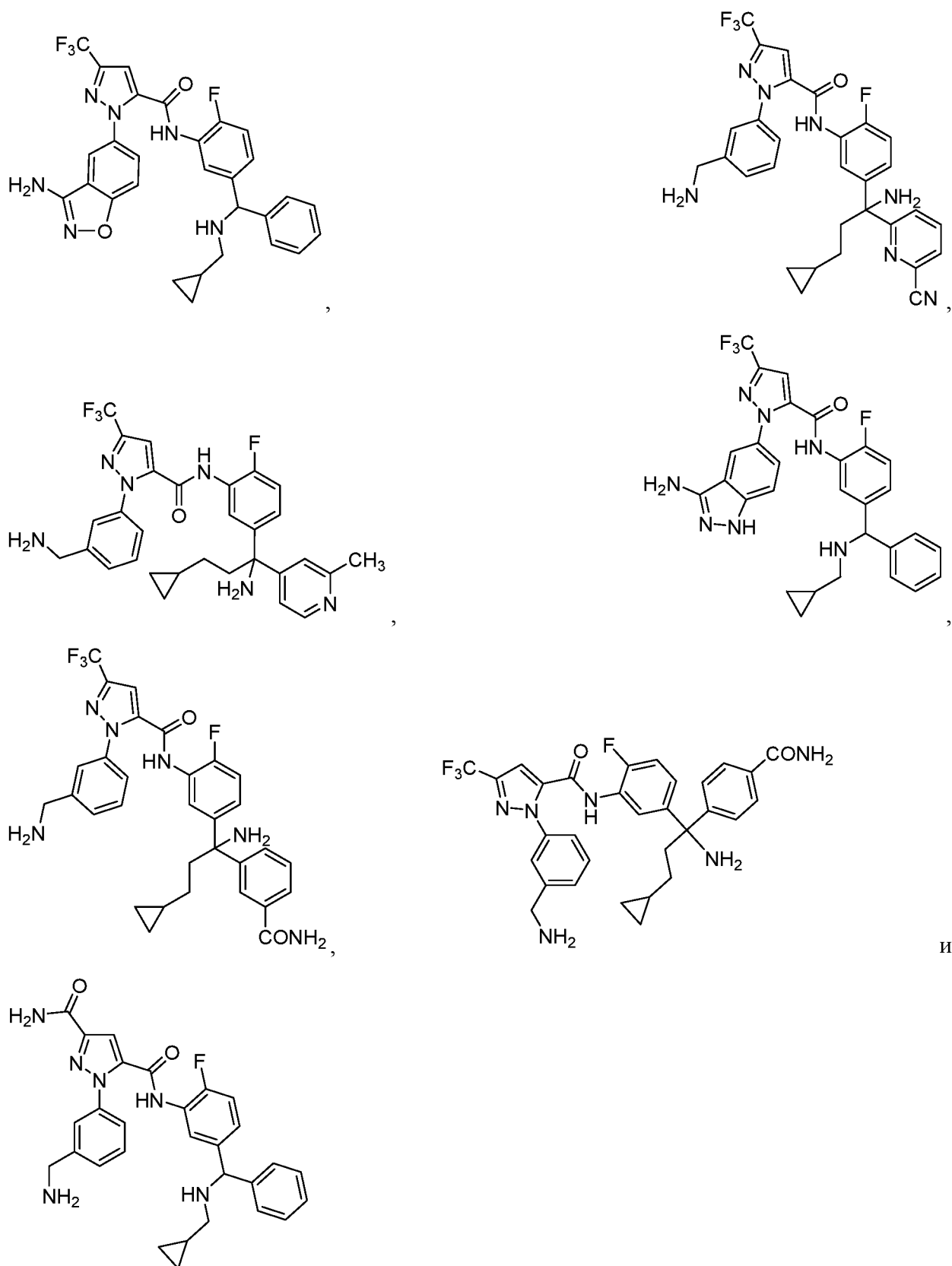


и

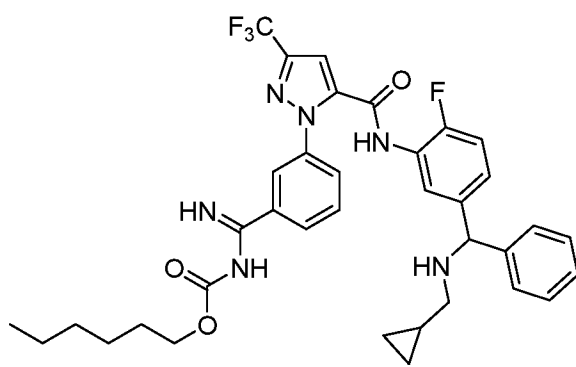
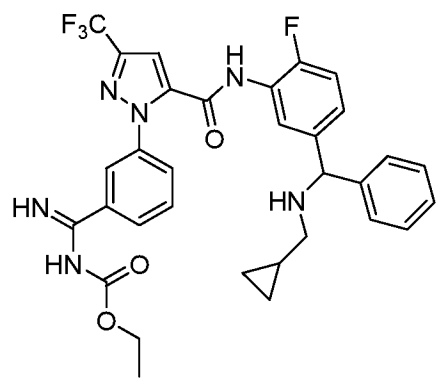
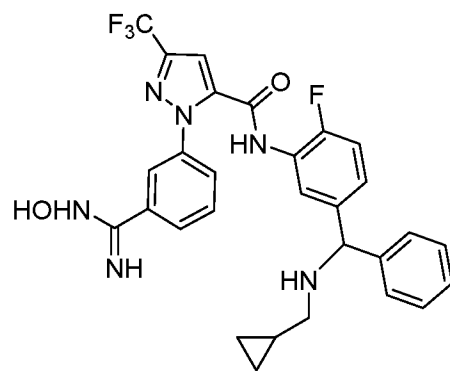
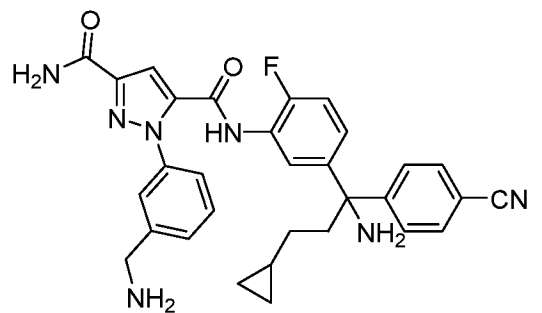
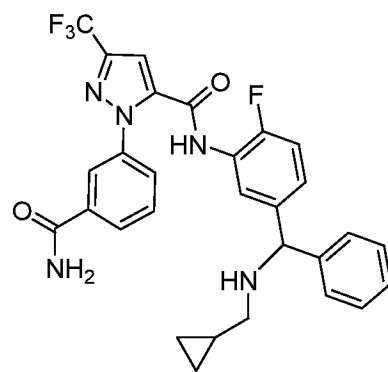
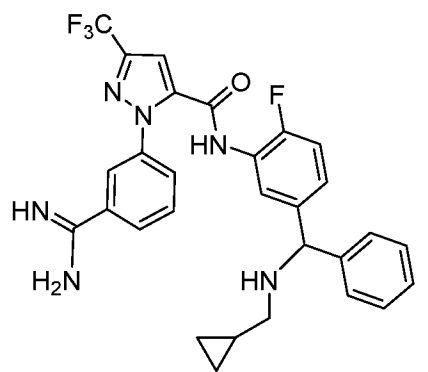


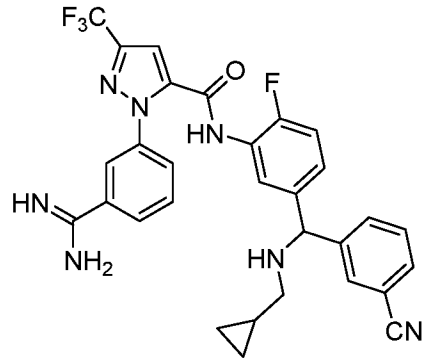
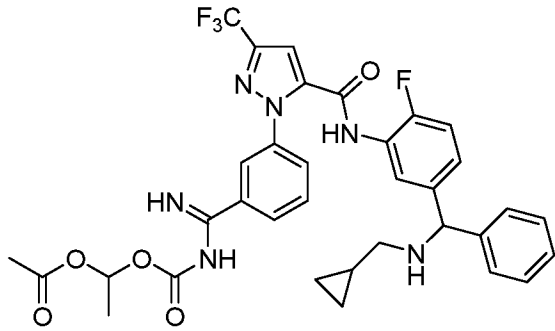
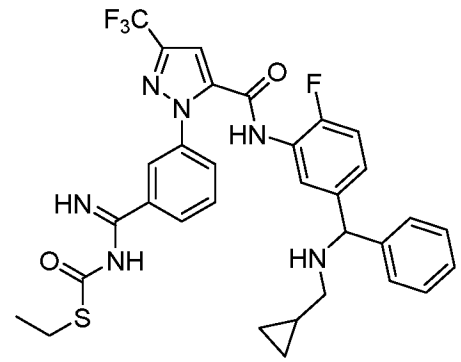
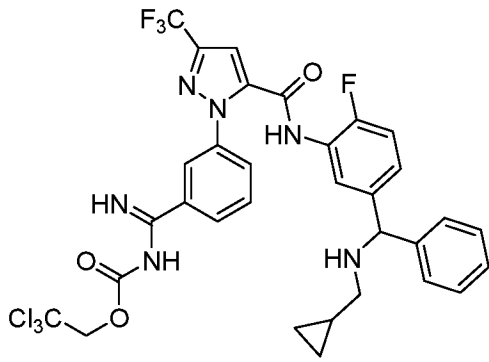
В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:





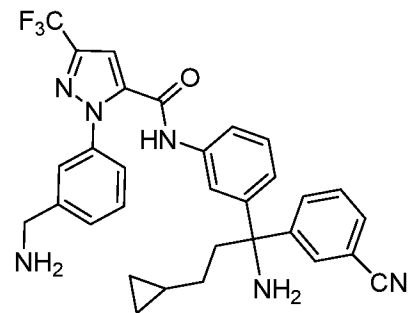
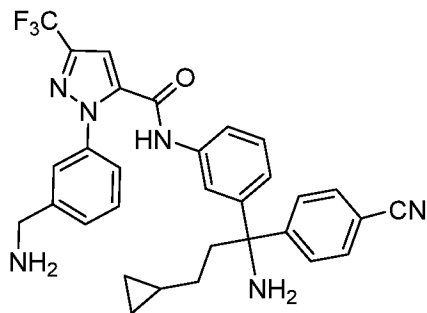
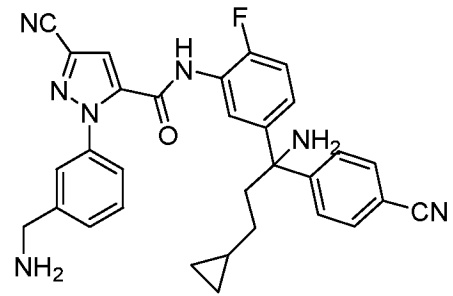
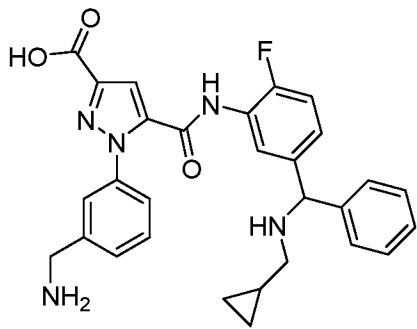
В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:

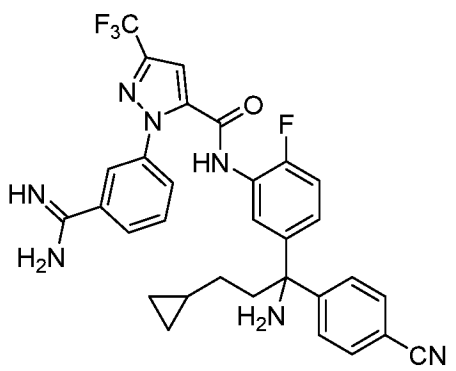
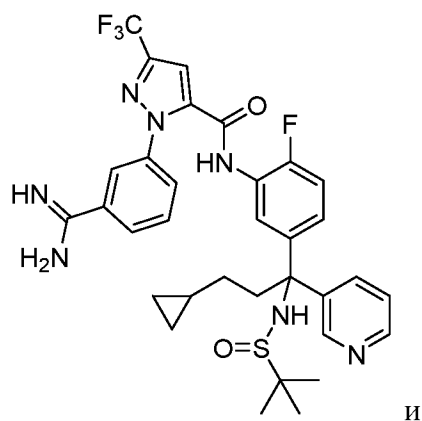
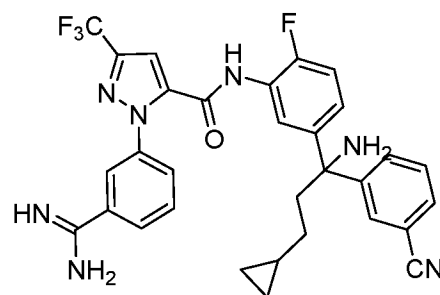
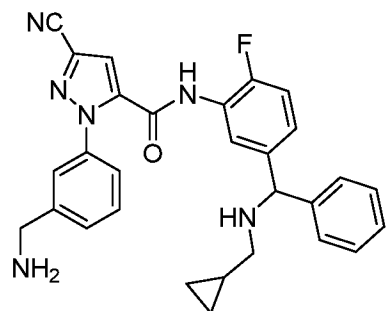
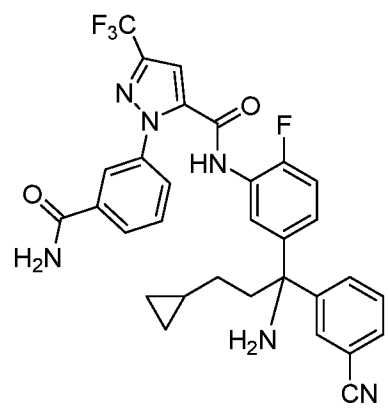
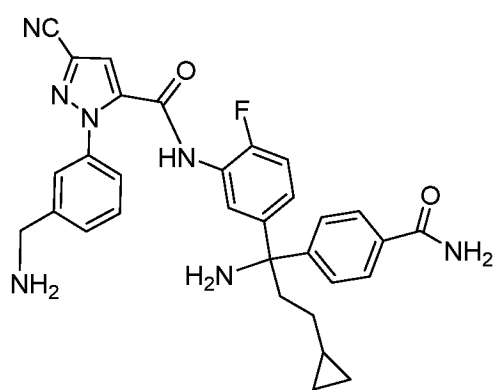




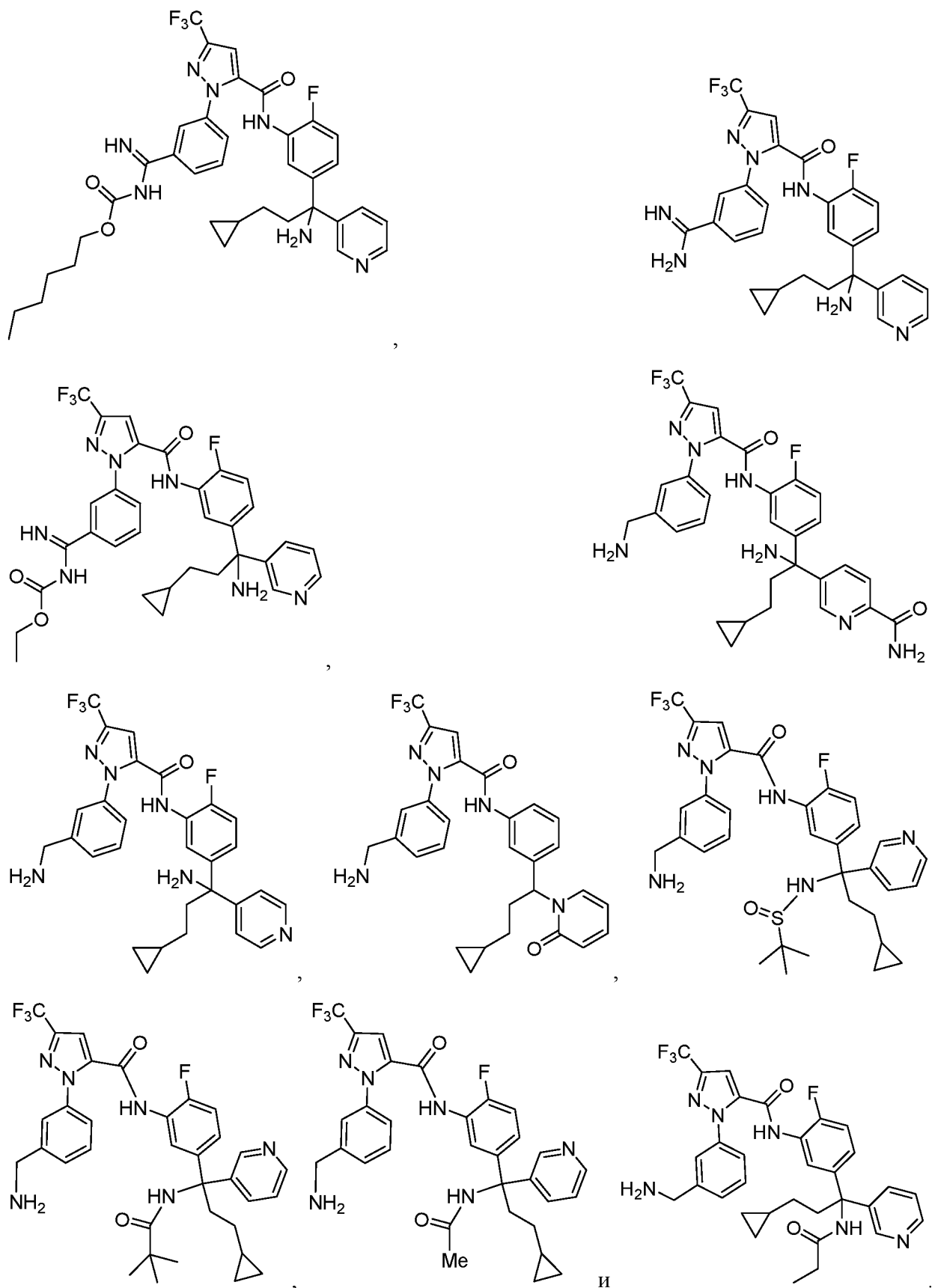
и

В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:

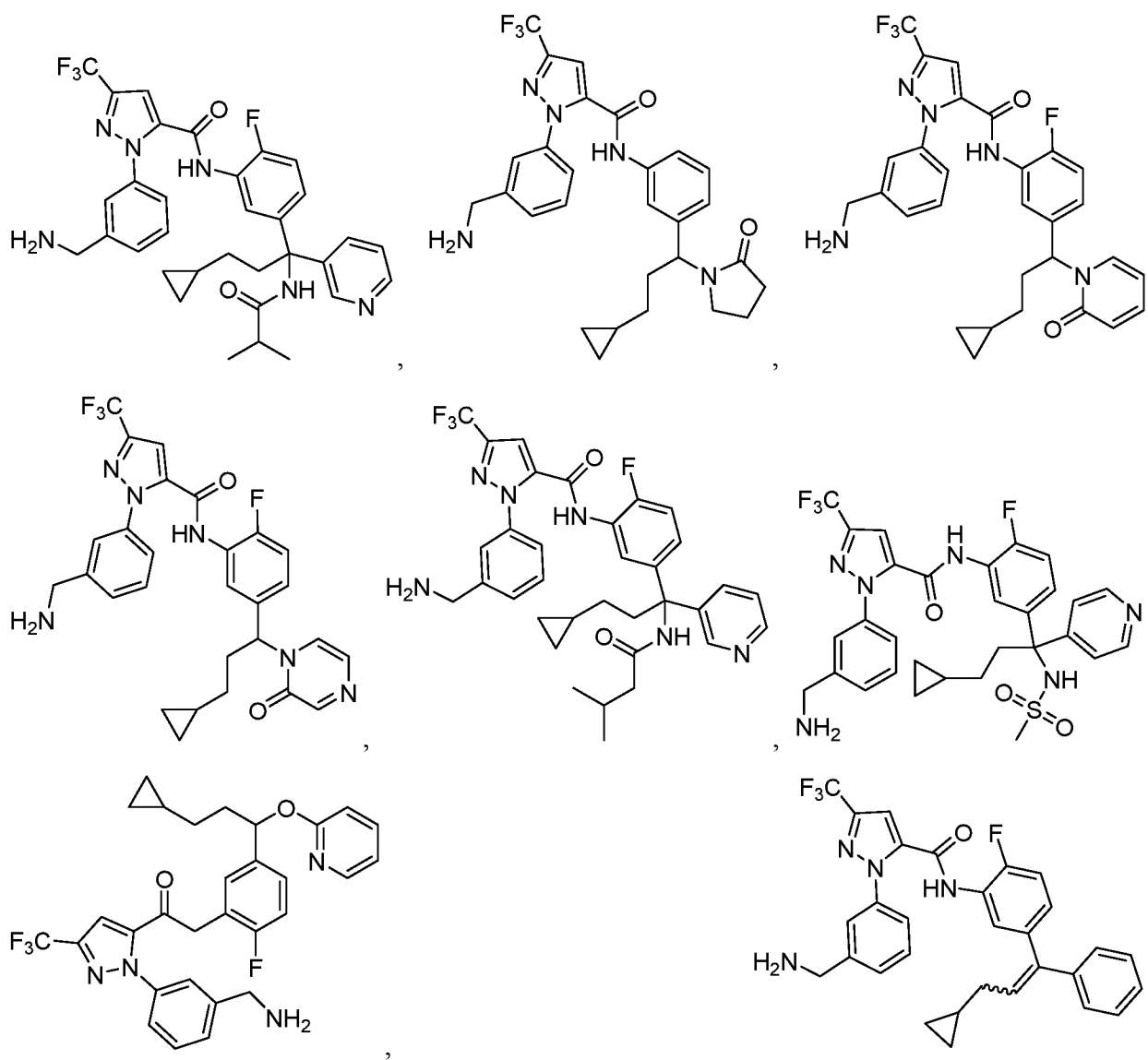


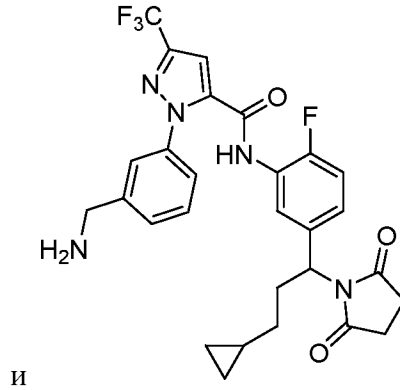
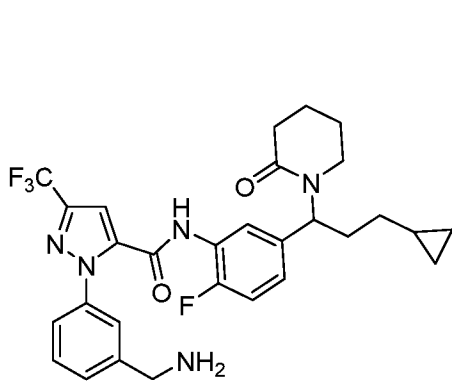
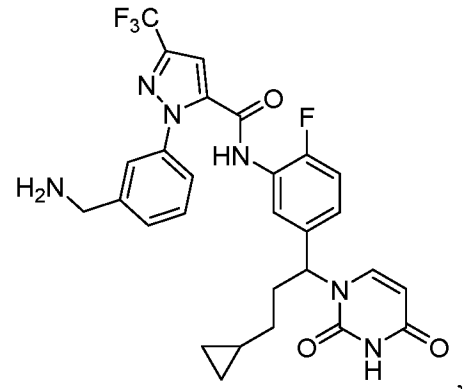
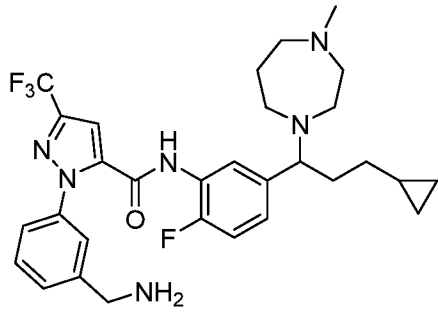


В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:



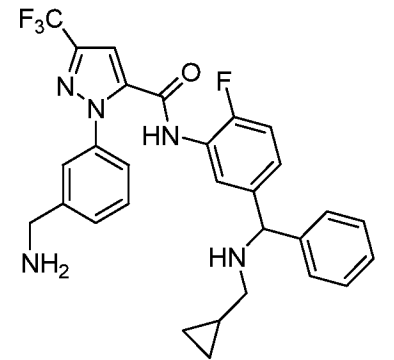
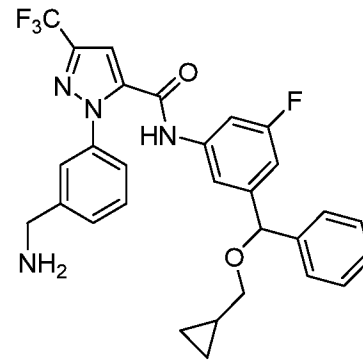
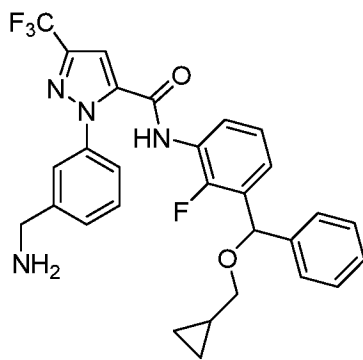
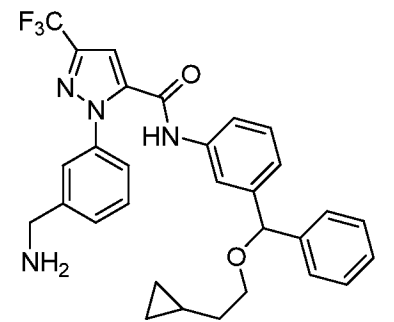
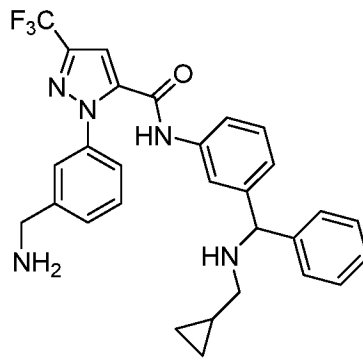
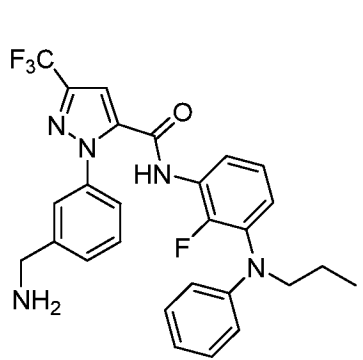
В определенных вариантах реализации соединения выбрано из группы, состоящей из:

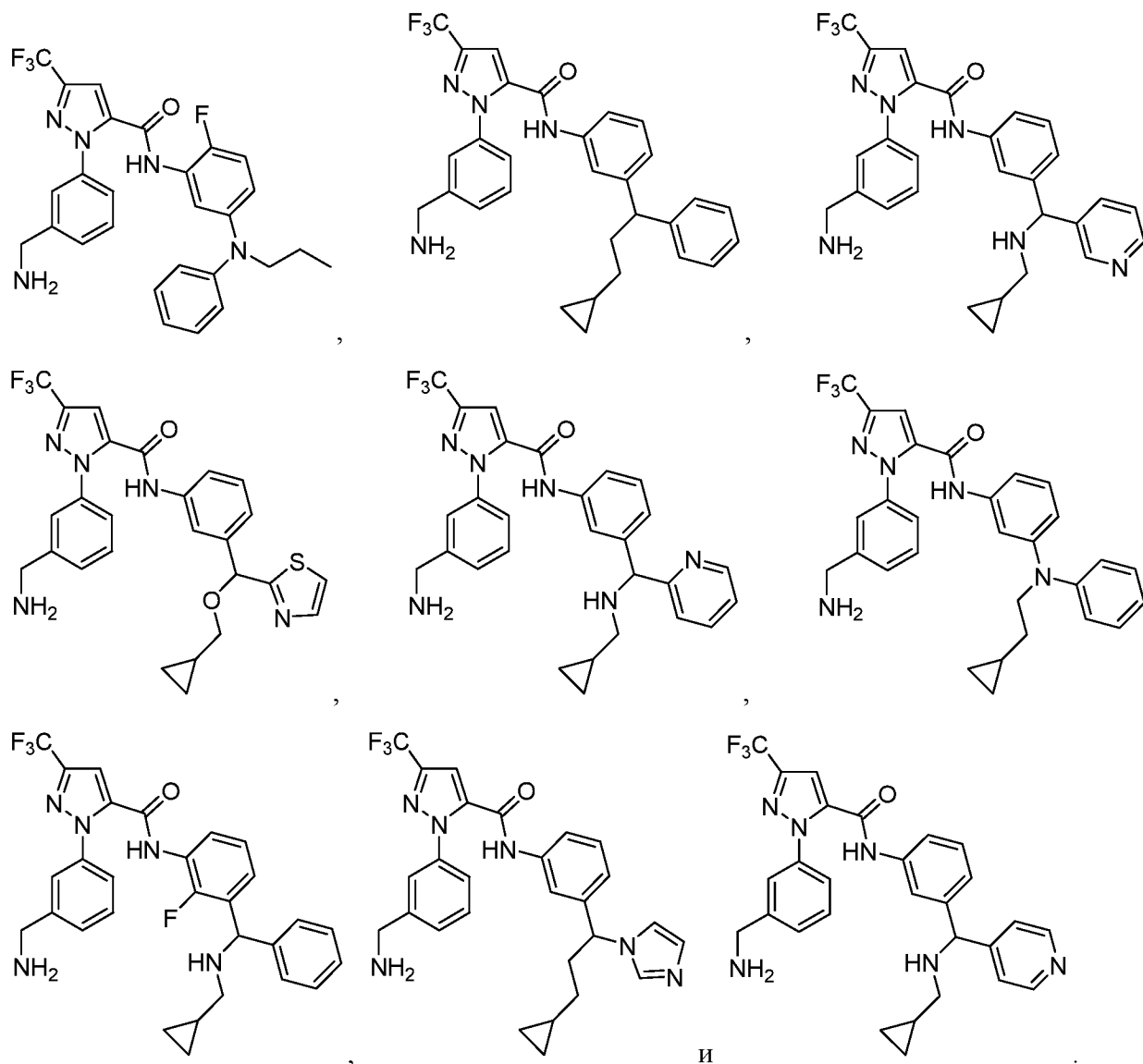


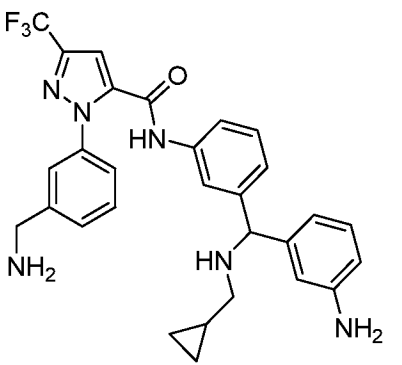
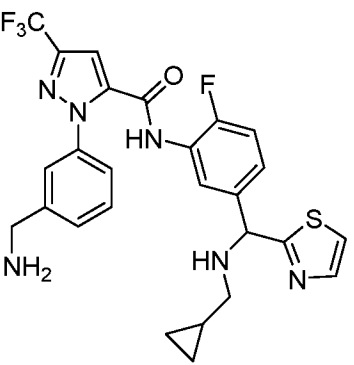
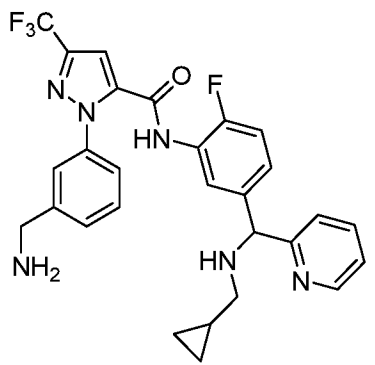
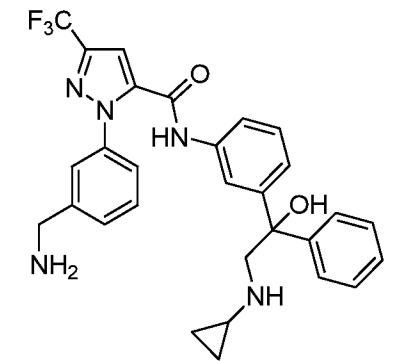
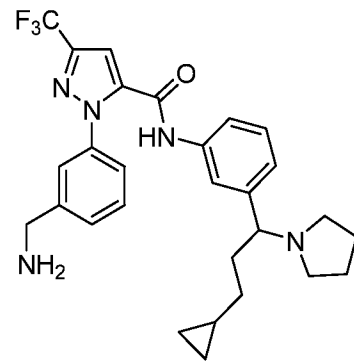
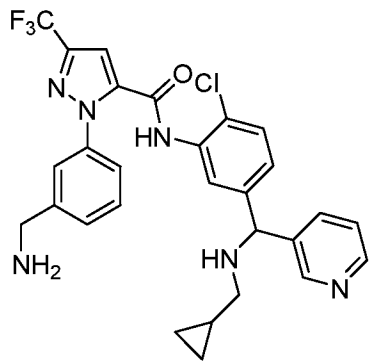
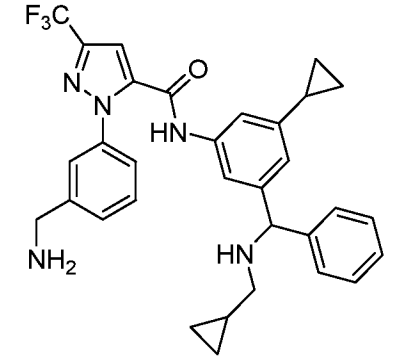
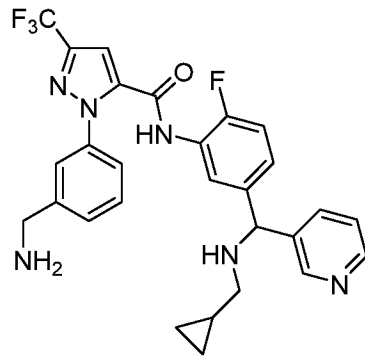
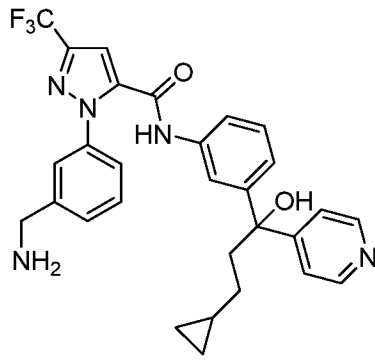
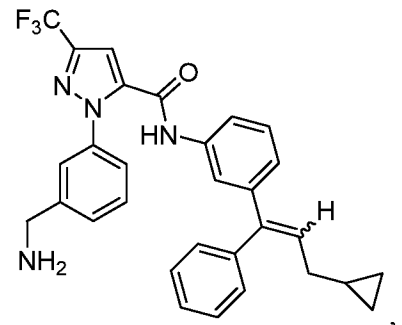
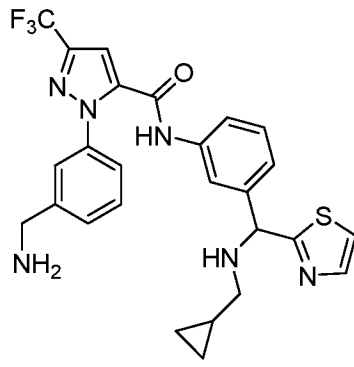
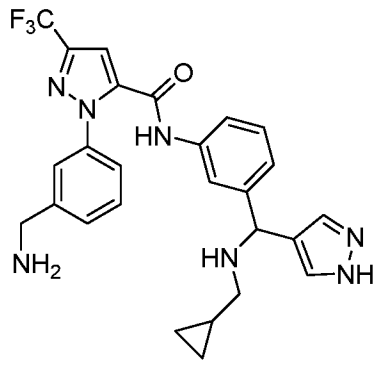


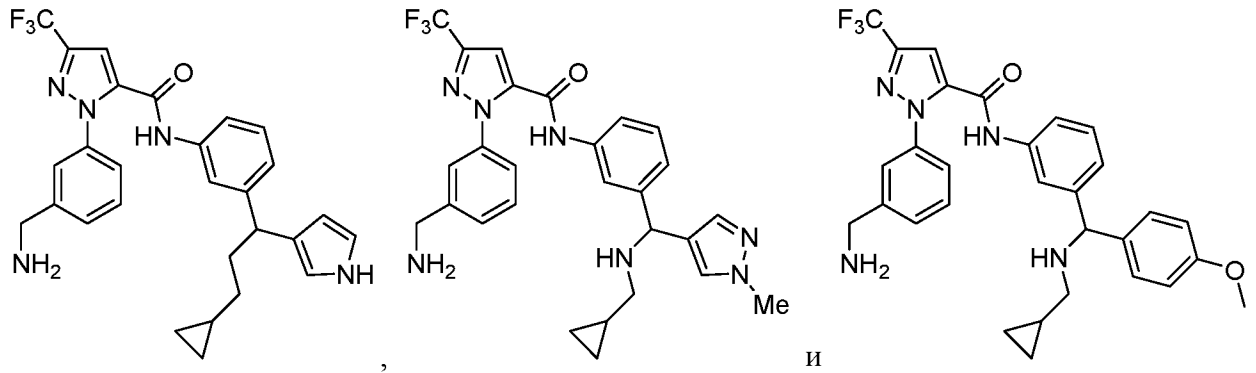
и

В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:

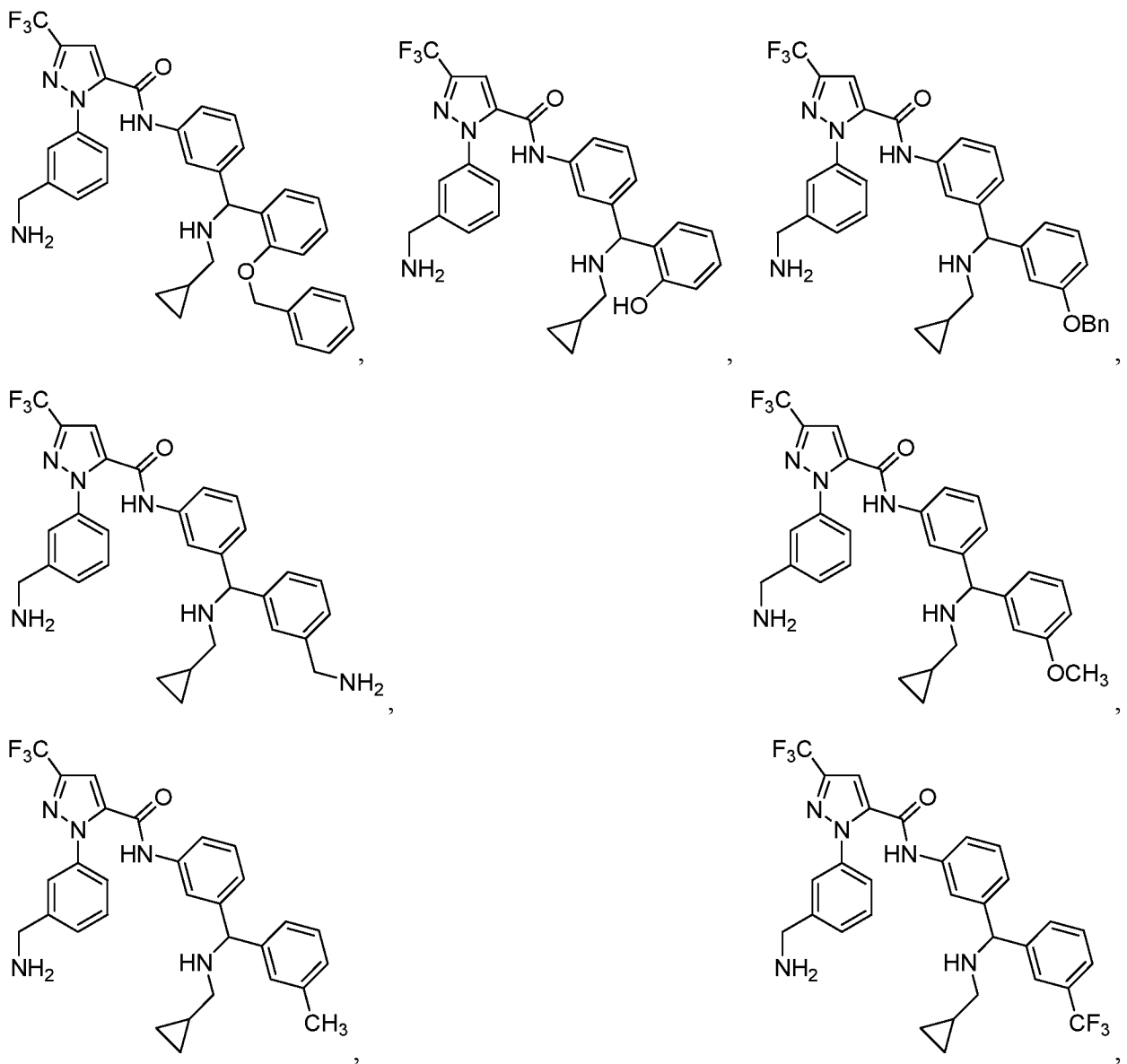


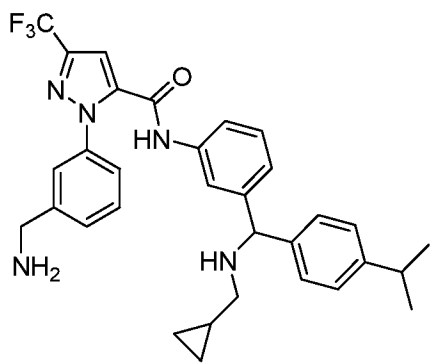
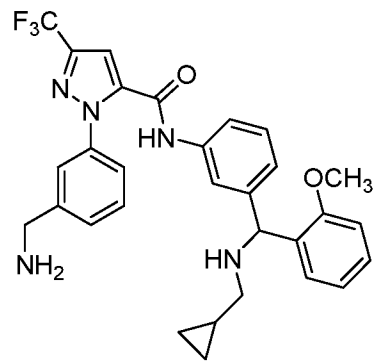
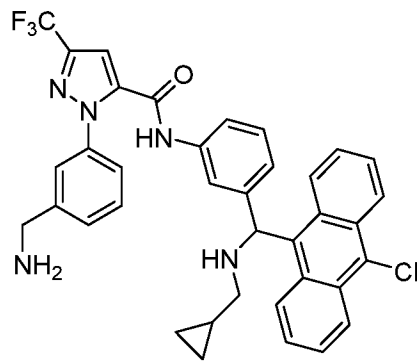
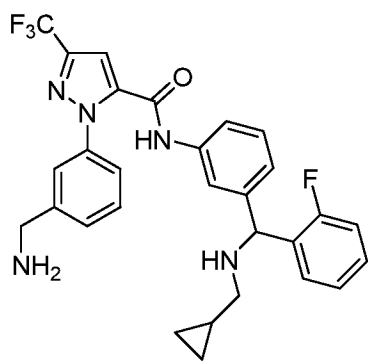
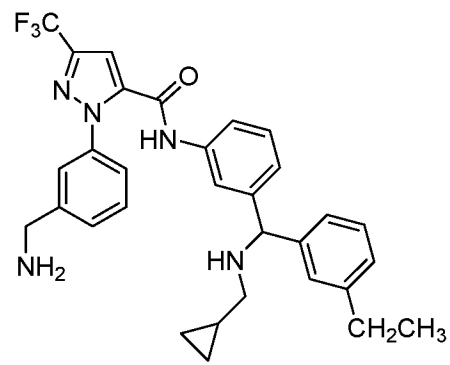
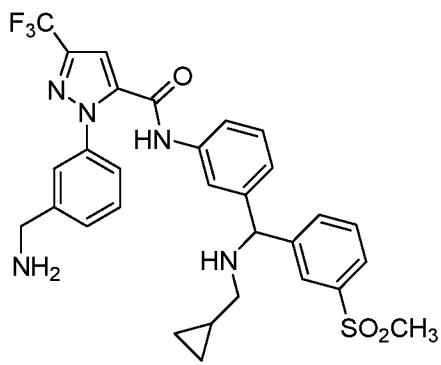
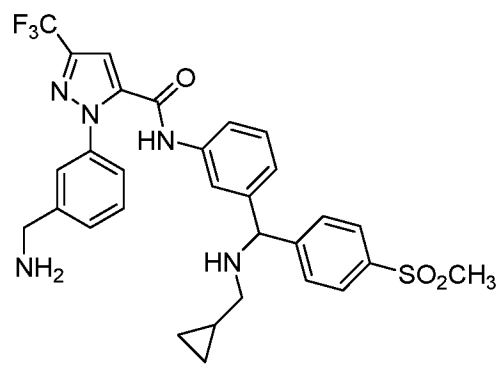
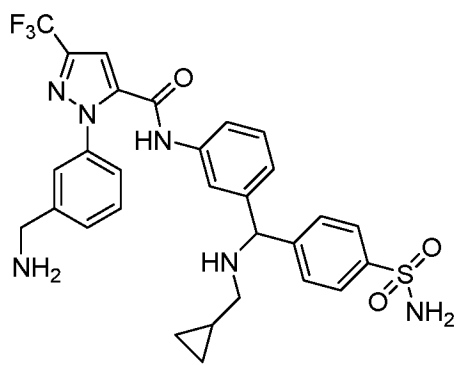




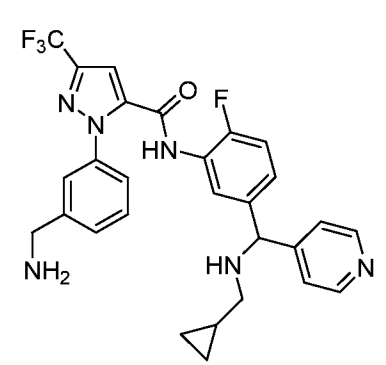
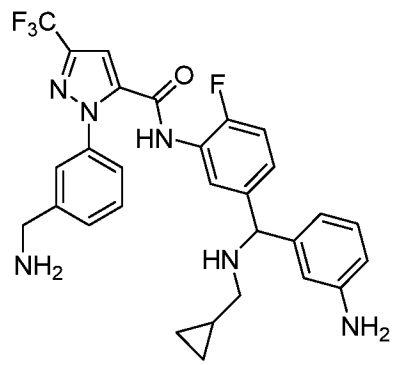
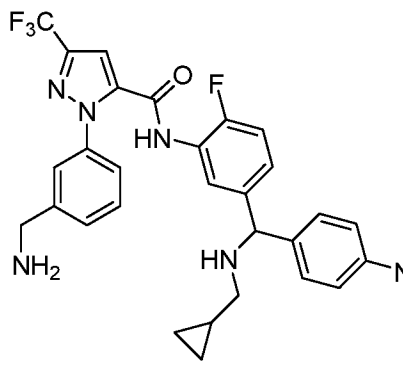
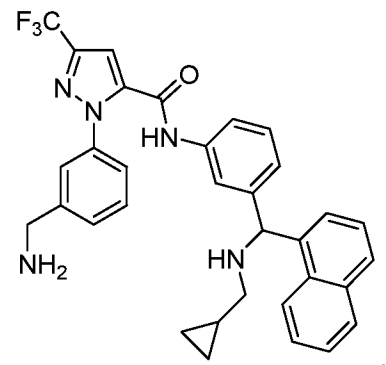
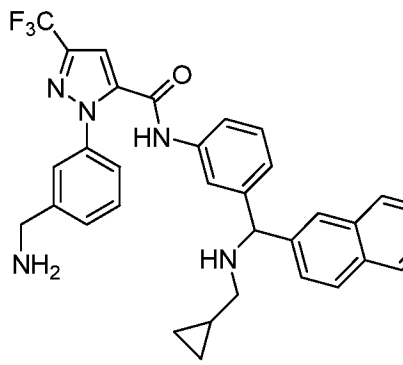
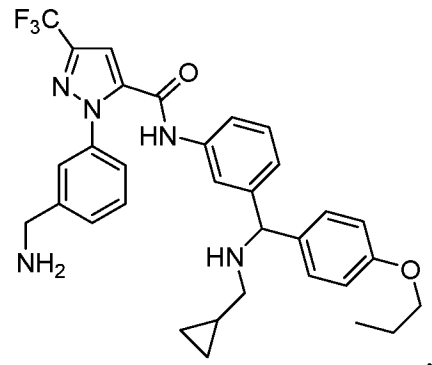
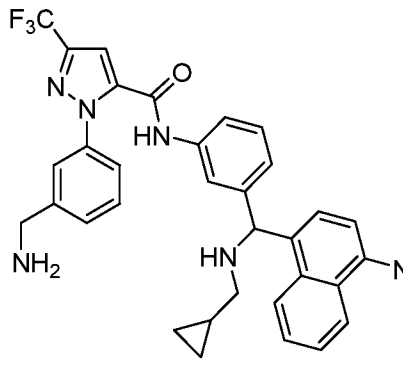
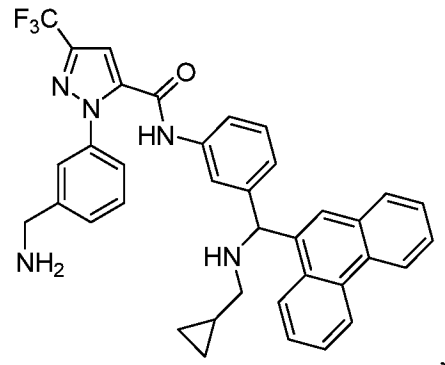
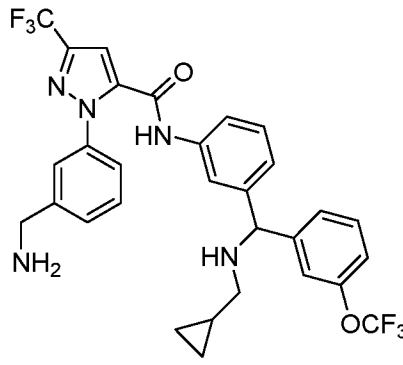
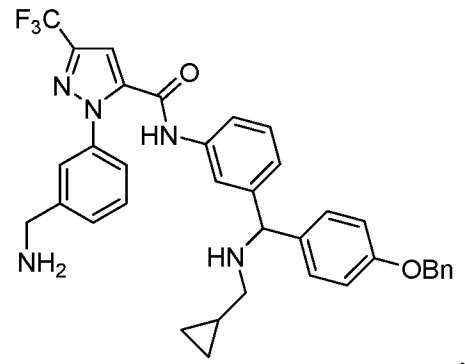
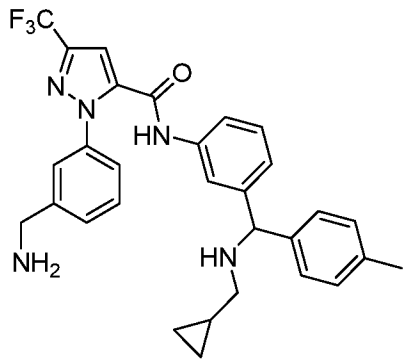


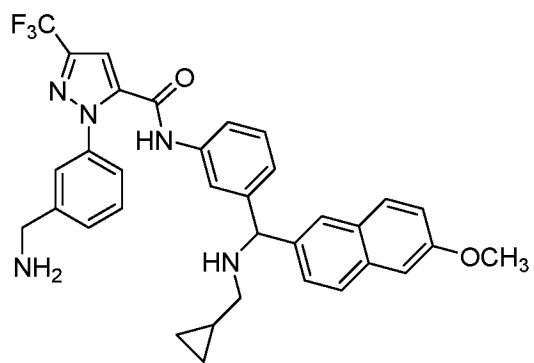
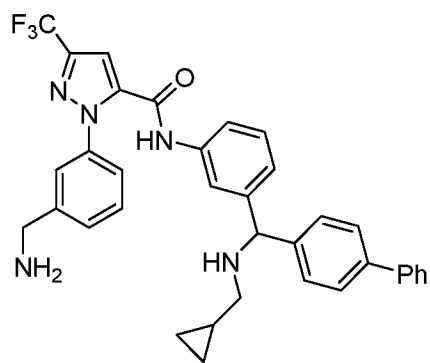
В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:



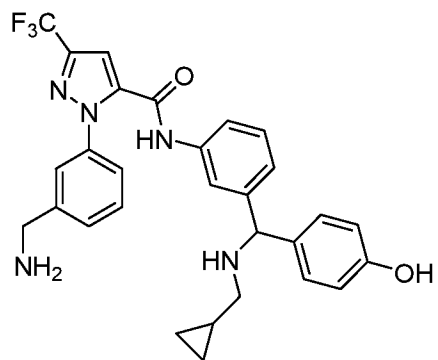


В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:

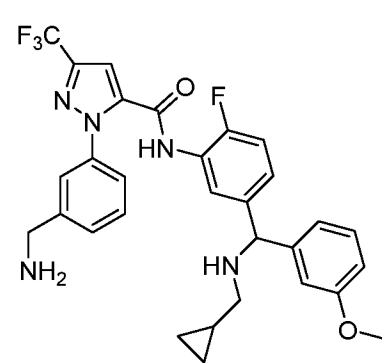
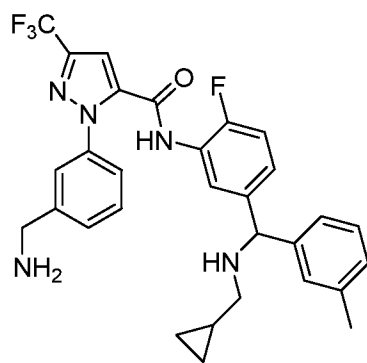
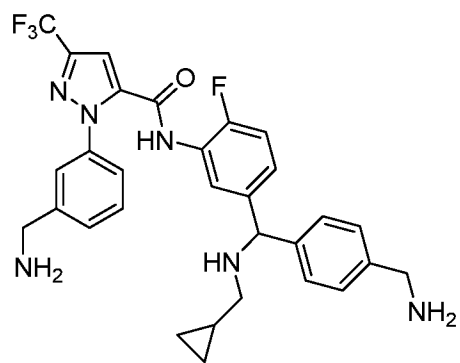
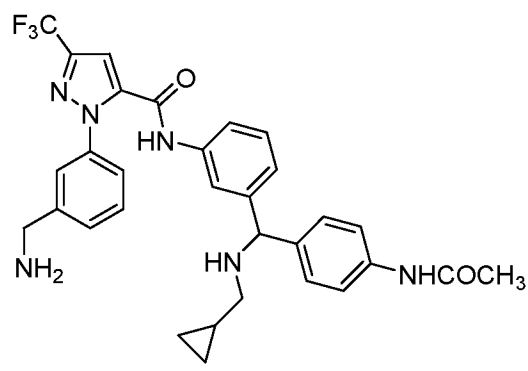
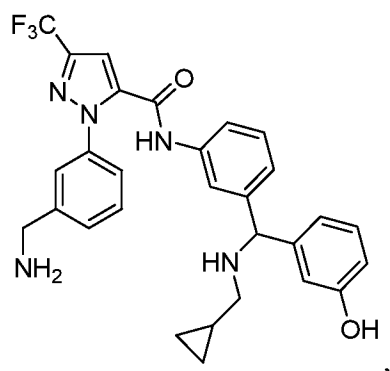


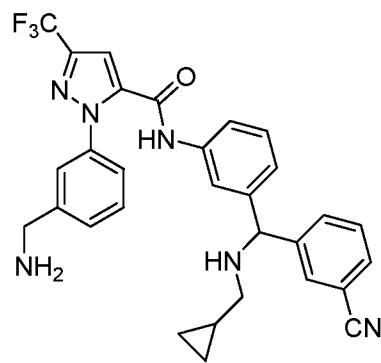
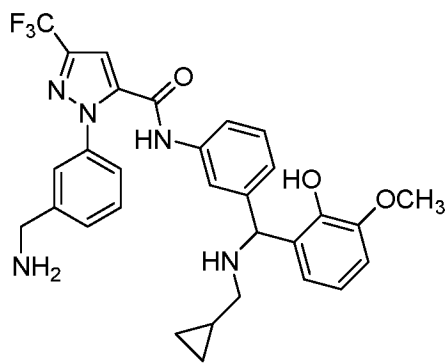
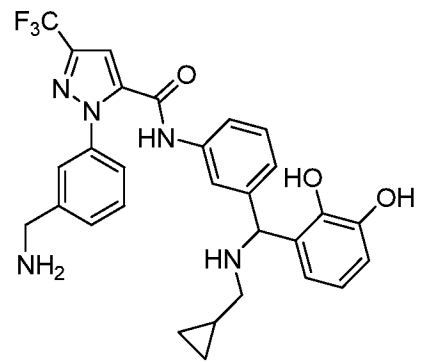
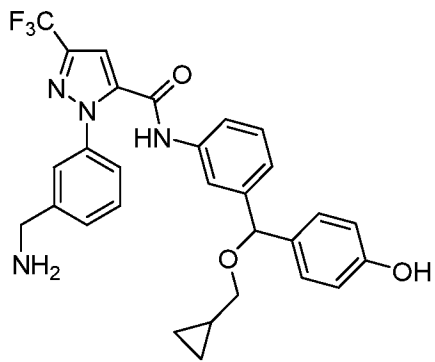
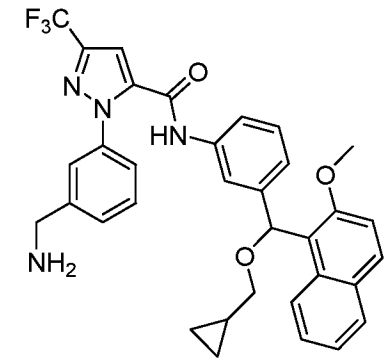
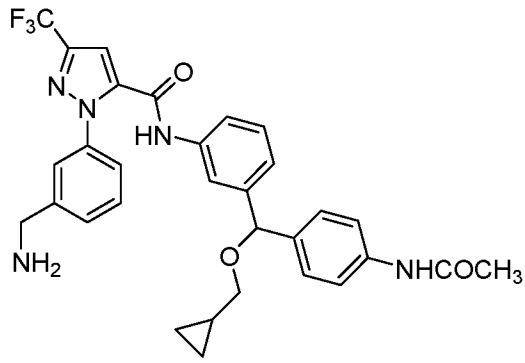
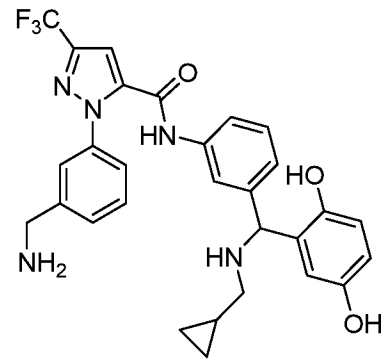
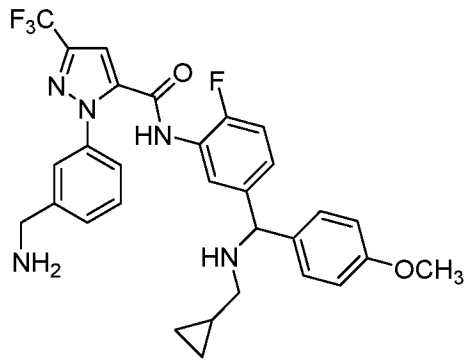


И



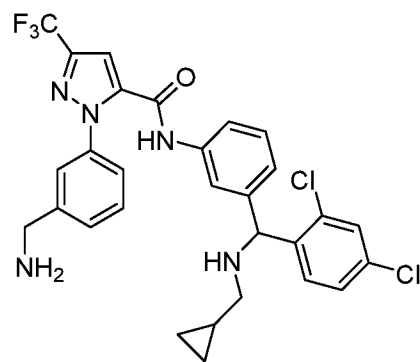
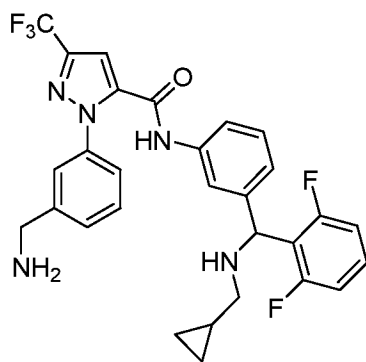
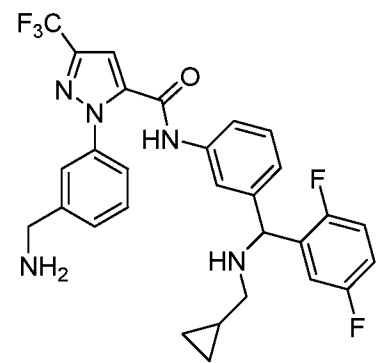
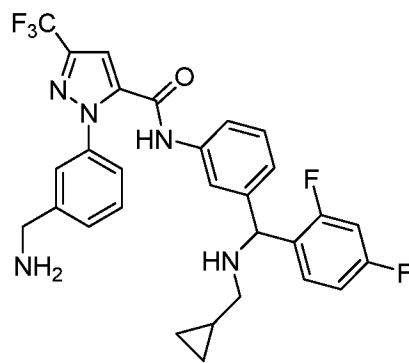
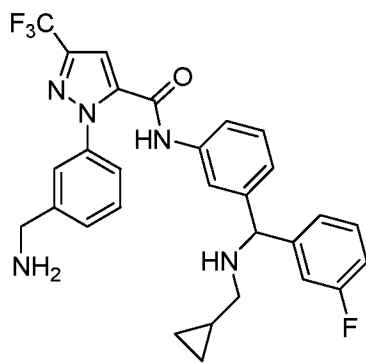
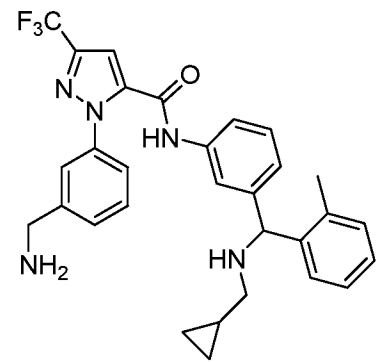
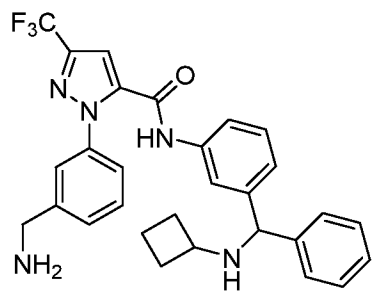
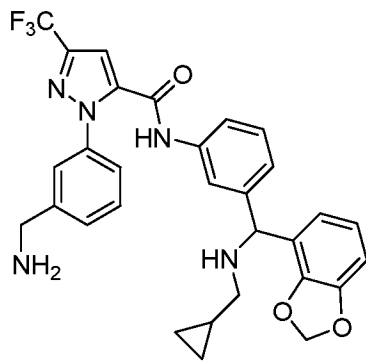
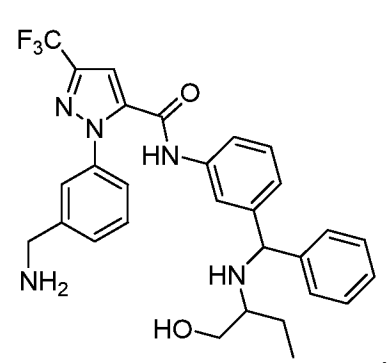
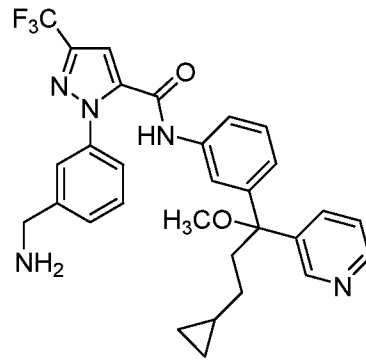
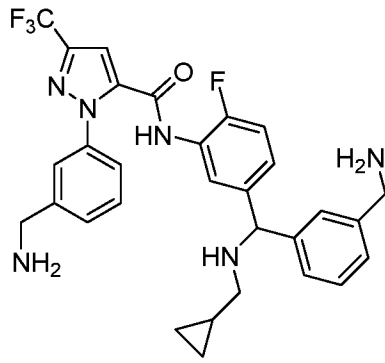
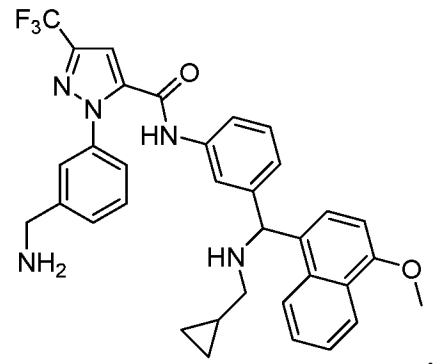
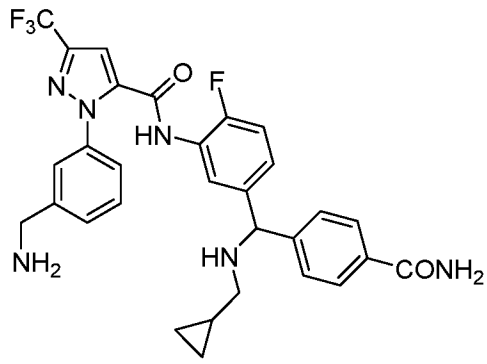
В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:



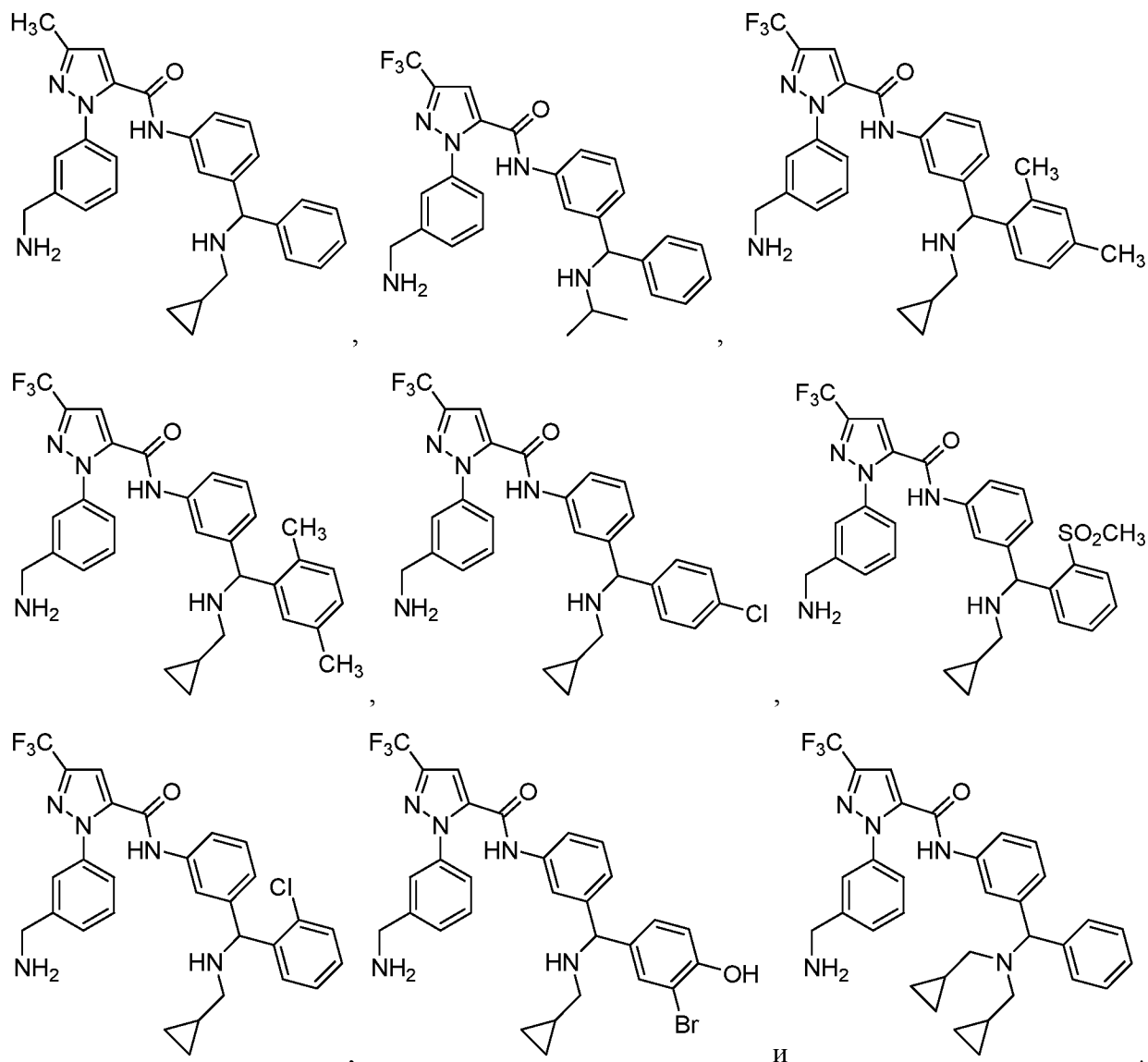


и

В определенных вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из:



В определенных вариантах реализации соединения выбрано из группы, состоящей из:



Фармацевтические композиции

В изобретении предложены фармацевтические композиции, каждая из которых содержит одно или более соединений согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит совокупность соединений согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один

дополнительный фармацевтически активный агент, отличающийся от соединения согласно настоящему изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой агент, подходящий для лечения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликрейна плазмы. Например, по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой противокреотический агент, антиагрегационный агент или тромболитический агент.

Противокреотические агенты предотвращают коагуляцию компонентов крови и, таким образом, предотвращают образование сгустков, например, при мерцательной аритмии. Антиагрегационные агенты включают, но не ограничиваются ими, гепарин, варфарин, кумадин, дикумарол, фенпрокумон, аценокумарол, этил-бис-кумарацетат, гирудин, биваларутин, прямые ингибиторы тромбина и производные индандиона.

Антиагрегационные агенты подавляют агрегацию тромбоцитов, их часто применяют для предотвращения тромбоэмболического инсульта у пациентов, у которых наблюдают транзиторную ишемическую атаку, инсульт или мерцательную аритмию. Антиагрегационные агенты включают, но не ограничиваются ими, аспирин, производные тиенопиридина, такие как тиклопидин и клопидогрел, дипиридамол и сульфинпиразон, а также имитаторы RGD.

Тромболитические агенты обеспечивают лизис сгустков, которые вызывают тромбоэмболические явления, такие как инсульт, инфаркт миокарда и легочную тромбоэмболию. Тромболитические агенты включают, но не ограничиваются ими, плазминоген, а2-антиплазмин, стрептокиназу, антистрептоплазмин, TNK, тканевый активатор плазминогена (tPA) и урокиназу. Тканевый активатор плазминогена включает естественный tPA и рекомбинантный tPA, а также модифицированные формы tPA, которые сохраняют ферментную или фибринолитическую активность естественного tPA.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно получать путем объединения одного или более соединений согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно с одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

В определенных вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, подходящая для профилактического или терапевтического лечения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликрейна плазмы.

Способы применения

В настоящем изобретении предложены соединения, которые подавляют образование тромбина по внутреннему пути и, таким образом, снижают риск нового патогенного образования тромбов (окклюзию или реокклюзию сосудов), а также улучшают реперфузию, вызванную фибринолитическим воздействием, при проведении в качестве вспомогательной терапии согласно схеме фибринолитической терапии. Заболевания или состояния, которые поддаются лечению с применением соединений согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, инсульт, воспаление, реперфузионное повреждение, острый инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, состояние, вызванное фибринолитическим лечением, стенокардию, отек, ангионевротический отек, наследственный ангионевротический отек, сепсис, артрит, кровотечение, потерю крови во время сердечно-легочного шунтирования, воспалительную болезнь кишечника, сахарный диабет, ретинопатию, диабетическую ретинопатию, диабетический отек желтого пятна, диабетическую макулярную дегенерацию, возрастной отек желтого пятна, возрастную макулярную дегенерацию, пролиферативную ретинопатию, нейропатию, гипертензию, отек мозга, повышенное выделение альбумина, макроальбуминурию и нефропатию.

Например, если рассматривать пациентов с ангионевротическим отеком, небольшой полипептидный ингибитор РК DX-88 (экаллантин) ослабляет отек у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком (НАО). Williams, A. et al. (2003) *Transfus. Apher. Sci.* 29:255-8; Schneider, L. et al. (2007) *J Allergy Clin Immunol.* 120:416-22; и Levy, J. H. et al. (2006) *Expert Opin. Invest. Drugs* 15:1077-90. Антагонист рецептора брадикинина В2, икатибант, также является эффективным для лечения НАО. Bork, K. et al. (2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 119:1497-1503. Так как калликреин плазмы вырабатывает брадикинин, можно ожидать, что ингибирование калликреина плазмы подавляет выработку брадикинина.

Например, в случае коагуляции, вызванной фибринолитическим лечением (например, лечением с применением тканевого активатора плазминогена или стрептокиназы), у пациентов, которым проводят фибринолиз, наблюдают повышенный уровень калликреина плазмы. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31:764-72. Как было показано, активация внутреннего пути, опосредованная плазмином, происходит в плазме и крови, и она значительно ослабляется в плазме индивидуумов, у которых наблюдают недостаток какого-либо компонента внутреннего пути. Ewald, G. A. et al. (1995) *Circulation* 91:28-36.

Было показано, что индивидуумы с острым ИМ имеют повышенный уровень активированного калликреина плазмы и тромбина. Hoffmeister, H. M., et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33.

DX-88 снижал отек мозга, объем инфаркта и неврологические расстройства в животной модели ишемического инсульта. Storini, C. et al. (2006) *J. Pharm. Exp. Ther.* 318:849-854. Ингибитор C1 снижал объем инфаркта в модели окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) у мышей. De Simoni, M. G. et al. (2004) *Am. J. Pathol.* 164:1857-1863; и Akita, N. et al. (2003) *Neurosurgery* 52:395-400). Было показано, что антагонисты рецептора B2 снижают объем инфаркта, отек мозга и накопление нейтрофилов, а также обладают нейропротективным действием в животной модели ОСМА. Zausinger, S. et al. (2003) *Acta Neurochir. Suppl.* 86:205-7; Lumenta, D. B. et al. (2006) *Brain Res.* 1069:227-34; Ding-Zhou, L. et al. (2003) *Br. J Pharmacol.* 139:1539-47.

Что касается потери крови во время сердечно-легочного шунтирования (СЛШ), было показано, что калликреин-кининовая (т.е. контактная) система активируется во время АКШ. Wachtfogel, Y. T. (1989) *Blood* 73:468. Активация контактной системы при СЛШ приводит к 20-кратному увеличению уровня брадикинина в плазме. Cugno, M. et al. (2006) *Chest* 120:1776-82; и Campbell, D. J. et al. (2001) *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 281:1059-70.

Также было показано, что ингибиторы калликреина плазмы P8720 и PKSI-527 снижают отек суставов в модели артрита у крыс. De La Cadena, R. A. et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52; Fujimori, Y. (1993) *Agents Action* 39:42-8. Также было показано, что воспаление в животных моделях артрита сопровождалось активацией контактной системы. Blais, C. Jr. et al. (1997) *Arthritis Rheum.* 40:1327-33.

Кроме того, было показано, что ингибитор калликреина плазмы P8720 снижает воспаление в модели острой и хронической воспалительной болезни кишечника (ВБК) у крыс. Stadnicki, A. et al. (1998) *FASEB J.* 12:325-33; Stadnicki, A. et al. (1996) *Dig. Dis. Sci.* 41:912-20; и De La Cadena, R. A., et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52. Активация контактной системы происходит при остром и хроническом воспалении кишечника. Sartor, R. B. et al. (1996) *Gastroenterology* 110:1467-81. Было показано, что использование антагониста рецептора B2, антитела к высокомолекулярному кининогену, или снижение уровня кининогена снижало клиническую патологию в животных моделях ВБК. Там же.; Arai, Y. et al. (1999) *Dig. Dis. Sci.* 44:845-51; и Keith, J. C. et al. (2005) *Arthritis Res. Therapy* 7:R769-76.

Было показано, что Н-D-Pro-Phe-Arg-хлорметилкетон (СМК), ингибитор РК и FXII и физиологический ингибитор (С1-ингибитор), снижает проницаемость сосудов в различных органах и снижает очаги сепсиса, вызванного липополисахаридами (ЛПС) или бактериями, у животных. Liu, D. et al. (2005) *Blood* 105:2350-5; Persson, K. et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1415-24. У пациентов с сепсисом, которым проводили лечение с использованием С1-ингибитора, наблюдали улучшение клинических показателей. Zeerleder, S. et al. (2003) *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* 10:529-35; Caliezi, C., et al. (2002) *Crit. Care Med.* 30:1722-8; и Marx, G. et al. (1999) *Intensive Care Med.* 25:1017-20. Было показано, что смертельные случаи септицемии сопровождаются повышенным уровнем контактной активации, Martinez-Brottons, F. et al. (1987) *Thromb. Haemost.* 58:709-713; и Kalter, E. S. et al. (1985) *J. Infect. Dis.* 151:1019-27.

Также было показано, что у диабетиков, в частности страдающих от пролиферативной ретинопатии, уровень преРК повышен и коррелирует с уровнем фруктозамина. Gao, B.-B., et al. (2007) *Nature Med.* 13:181-8; и Kedzierska, K. et al. (2005) *Archives Med. Res.* 36:539-43. Также было показано, что уровень преРК является максимальным у пациентов с сенсорно-моторной нейропатией. Christie, M. et al. (1984) *Thromb. Haemostas.* (Stuttgart) 52:221-3. У диабетиков повышен уровень преРК, что связано с повышенным кровяным давлением. Уровень преРК независимо коррелирует с уровнем выделения альбумина и повышен у диабетиков с макроальбуминурией, это позволяет предположить, что преРК может представлять собой маркер прогрессирующей нефропатии. Jaffa, A. A. et al. (2003) *Diabetes* 52:1215-21. Было показано, что антагонисты рецептора В1 снижают потерю плазмы у крыс, которым вводили стрептозотоцин. Lawson, S. R. et al. (2005) *Eur. J. Pharmacol.* 514:69-78. Антагонисты рецептора В1 также могут предотвращать развитие гипергликемии и дисфункции почек у мышей, которым вводили стрептозотоцин. Zuccollo, A. et al. (1996) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:586-9.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно определенным аспектам в изобретении предложены способы лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликрина плазмы. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения тем самым заболевания или состояния, характеризующегося

нежелательной активностью калликреина плазмы. За счет снижения активности калликреина плазмы у субъекта происходит излечение заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликреина плазмы.

В качестве альтернативы, согласно определенным аспектам в изобретении предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликреина плазмы.

В качестве альтернативы, согласно определенным аспектам в изобретении предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения для лечения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликреина плазмы.

Согласно настоящему описанию «заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью калликреина плазмы» относится к любому заболеванию или состоянию, при котором желательное снижение активности калликреина плазмы. Например, может быть желательным снижение активности калликреина плазмы при проявлении состояния гиперкоагуляции. В качестве другого примера может быть желательным снижение активности калликреина плазмы при проявлении ишемии ткани, которая связана с наличием или образованием тромбов.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью калликреина плазмы, выбрано из группы, состоящей из инсульта, воспаления, реперфузионного повреждения, острого инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, состояния, вызванного фибринолитическим лечением, стенокардии, отека, ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека, сепсиса, артрита, кровотечения, потери крови во время сердечно-легочного шунтирования, воспалительной болезни кишечника, сахарного диабета, ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической макулярной дегенерации, возрастного отека желтого пятна, возрастной макулярной дегенерации, пролиферативной ретинопатии, нейропатии, гипертензии, отека мозга, повышенного выделения альбумина, макроальбуминурии и нефропатии.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, представляет собой ангионевротический отек.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, представляет собой наследственный ангионевротический отек (НАО).

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, представляет собой инсульт.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, представляет собой реперфузионное повреждение.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, представляет собой острый инфаркт миокарда.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, представляет собой кровотечение.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, представляет собой потерю крови при сердечно-легочном шунтировании.

В определенных вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью плазмы, выбрано из группы, состоящей из ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической макулярной дегенерации, возрастного отека желтого пятна, возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной ретинопатии.

Составы, способы введения и дозировки

Соединения согласно настоящему изобретению можно включать в состав фармацевтических композиций и вводить млекопитающему-хозяину, такому как пациент-человек, в различных формах, предназначенных для выбранного способа введения, например, перорального или парентерального, внутривенного, интраперитонеального, внутримышечного, местного или подкожного. Дополнительные способы введения также подразумеваются в настоящем изобретении.

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить системно, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем, таким как инертный разбавитель или усваиваемый пищевой носитель.

Соединения могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, спрессованы в таблетки или помещены непосредственно в пищу пациента. В случае перорального терапевтического введения активное соединение можно объединять с одним или более вспомогательными веществами и применять в виде таблеток для приема внутрь, подъязычных таблеток, формованных пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.д. Указанные композиции и препараты могут содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов, очевидно, может быть различным и составляет от примерно 2% до примерно 60% от массы данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в указанных терапевтически эффективных композициях является таким, что можно получать эффективную дозировку.

Таблетки, формованные пастилки, пилюли, капсулы и т.д. также могут содержать следующие разбавители и носители: связывающие вещества, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как фосфат дикальция; разрыхлители, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.д.; смазывающие вещества, такие как стеарат магния; и подсластители, такие как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или вкусоароматические добавки, такие как перечная мята, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать помимо материалов описанного выше типа жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы можно применять в качестве оболочек или для иной физической модификации твердой стандартной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли, капсулы могут содержать покрытие желатина, воска, шеллака или сахара и т.д. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель или вкусоароматическую добавку, такую как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Очевидно, любые материалы, применяемые для получения каких-либо стандартных лекарственных форм, должны быть фармацевтически приемлемыми и по существу нетоксичными в применяемых количествах. Кроме того, активное соединение можно вводить в состав препаратов и устройств с замедленным высвобождением.

Активное соединение также можно вводить внутривенно или интраперитонеально путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей можно готовить в воде или физиологически приемлемом водном растворе и необязательно

смешивать с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Также можно получать дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, а также в маслах. В стандартных условиях хранения и применения указанные препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекции или инфузии, могут содержать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые предназначены для немедленного получения стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно включенных в состав липосом. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях изготовления и хранения. Жидкий носитель или наполнитель может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т.д.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и подходящие смеси. Соответствующую текучесть можно сохранять, например, путем образования липосом, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или за счет применения поверхностно-активных веществ. Действие микроорганизмов можно предотвращать за счет применения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.д. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара, буферы или хлорид натрия. Продолжительное всасывание инъекционных композиций можно обеспечивать за счет применения в композициях агентов, задерживающих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы получают путем введения требуемого количества активного соединения в соответствующий растворитель, при необходимости содержащий различные другие ингредиенты, перечисленные выше, и последующей стерилизации. Способы получения стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов могут включать техники вакуумной сушки и лиофилизации, которые обеспечивают порошок активного ингредиента и каких-либо дополнительных целевых ингредиентов, присутствующих в описанных выше растворах, полученных путем стерильного фильтрования.

В случае местного введения соединения согласно настоящему изобретению можно применять в чистом виде, если они представляют собой жидкости. Тем не менее, в общем случае желательно вводить указанные соединения на кожу в виде композиций или

составов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может представлять собой твердое вещество или жидкость.

Подходящие твердые носители включают мелкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, оксид кремния, оксид алюминия и т.д. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых можно растворять или диспергировать эффективные количества соединений согласно настоящему изобретению, необязательно содержащие добавки нетоксичных поверхностно-активных веществ. Для оптимизации свойства для данного применения можно добавлять вспомогательные вещества, такие как отдушки и дополнительные противомикробные агенты. Получаемые жидкие композиции можно наносить с использованием гигроскопических прокладок, можно применять для пропитки бинтов и других повязок или распылять на пораженную область с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

В жидких носителях также можно применять загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные минералы, для получения паст, гелей, мазей, мыл и т.д., которые легко намазывать, для нанесения непосредственно на кожу потребителя.

Примеры подходящих дерматологических композиций, которые можно применять для доставки соединений согласно настоящему изобретению на кожу, известны в данной области техники, см., например, Jacquet et al. (патент США №4608392; содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки), Geria (патент США №4992478; содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки), Smith et al. (патент США №4559157; содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки) и Wortzman (патент США №4820508; содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки).

Подходящие дозировки соединений согласно настоящему изобретению можно определять, по меньшей мере предварительно, путем сравнения активности *in vitro* и активности *in vivo* в животных моделях. Способы экстраполяции эффективных дозировок у мышей и других животных на человека известны в данной области техники; см., например, патент США №4938949 (содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки).

Количество соединения или его активной соли, требуемое для применения для лечения, может быть различным в зависимости не только от конкретного соединения или выбранной соли, но также от способа введения, природы состояния, подвергающегося лечению, и возраста и состояния пациента, и, в конечном счете, определяется лечащим врачом или клиническим специалистом.

В общем случае, тем не менее, подходящая доза находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 100 мг/кг массы тела потребителя в день, например, от примерно 3 до примерно 90 мг/кг массы тела в день, от примерно 6 до примерно 75 мг на килограмм массы тела в день, от примерно 10 до примерно 60 мг/кг массы тела в день или от примерно 15 до примерно 50 мг/кг массы тела в день.

Соединения согласно настоящему изобретению можно эффективно вводить в состав стандартной лекарственной формы, например, содержащей от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента в стандартной лекарственной форме. В одном из вариантов реализации в изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, в виде указанной стандартной лекарственной формы. Желаемая доза может эффективно содержаться в качестве отдельной дозы или отдельных доз, которые необходимо вводить с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более частичных доз в день. Частичная доза, как таковая, может быть дополнительно разделена, например, для некоторого количества отдельных произвольно выбираемых операций введения.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, например, с другими агентами, которые подходят для лечения или предотвращения ишемии, потери крови или реперфузионного повреждения.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с модифицированным по времени высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением, хорошо известные в данной области техники. Применение указанных систем позволяет не проводить повторное введение активного соединения, что повышает удобство для субъекта и лечащего врача. Множество типов систем доставки с модифицированным высвобождением доступно и известно специалистам в данной области техники. Может быть желательным применение имплантата с долгосрочным замедленным высвобождением. Долгосрочное высвобождение, используемое в настоящем описании, означает, что система доставки или имплантат получена(-н) или

предназначена(-н) для доставки терапевтического уровня активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней и предпочтительно 60 дней.

В определенных вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению вводят в состав для внутриглазного введения, например, для инъекции или введения внутрь глаза непосредственно или с использованием внутриглазного медицинского устройства.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в состав для размещения в медицинском устройстве, которое может включать любой из разнообразных традиционных трансплантатов, стентов, включая стент-графты, катетеры, баллоны, корзинчатые катетеры, или в другом устройстве, которое можно применять или имплантировать на продолжительный срок в полость организма. В качестве конкретного примера может быть желательным обеспечение устройств и способов, которые могут доставлять соединения согласно настоящему изобретению в область организма, которую подвергали лечению путем оперативного вмешательства.

В типовом варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению можно размещать в медицинском устройстве, таком как стент, и доставлять к месту лечения для лечения фрагмента организма.

Стенты применяют в качестве носителей для доставки терапевтических агентов (т.е. лекарственных средств). Внутрисосудистые стенты в общем случае имплантируют на продолжительный период в коронарные или периферические сосуды. Схемы стентов включают те, что предложены в патенте США №4733655 (Palmaz), патент США №4800882 (Gianturco) или патент США №4886062 (Wiktor). Указанные схемы включают металлические и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся стенты и стенты, расширяемые баллоном. Стенты также можно применять для доставки лекарственного средства к месту контакта с сосудистой системой, как предложено, например, в патенте США №5102417 (Palmaz), патенте США №5419760 (Narciso, Jr.), патенте США №5429634 (Narciso, Jr.) и в международных заявках на патент WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center).

Термин «размещать» означает, что соединение вводят внутрь оболочки, адсорбируют, помещают или иным образом размещают внутри устройства при помощи способов, известных в данной области техники. Например, соединение можно погружать и высвобождать («матричный тип») или помещать внутрь и высвобождать («тип резервуара») из полимерных материалов, которые покрывают или охватывают

медицинское устройство. В последнем примере соединение можно заключать внутри полимерных материалов или связывать с полимерными материалами при помощи одного или более способов получения указанных материалов, известных в данной области техники. В других составах соединение может быть связано с поверхностью медицинского устройства в отсутствие необходимости нанесения оболочки, например, посредством связей, поддающихся обнаружению, и может высвобождаться со временем или может быть удалено под действием активных механических или химических процессов. В других составах соединение может находиться в перманентно иммобилизованной форме, которая обеспечивает соединение в месте имплантации.

В определенных вариантах реализации соединения можно вводить в состав полимерных композиций во время образования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. Покрытия, изготавливаемые из указанных компонентов, как правило, являются гомогенными и подходят для нанесения на различные устройства, предназначенные для имплантации.

Полимер может представлять собой биостойкий или биоадсорбируемый полимер в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто для указанного варианта реализации предпочтительным является биоадсорбируемый полимер, так как в отличие от биостойкого полимера, он не сохраняется в течение продолжительного периода времени после имплантации, что могло бы вызывать какой-либо нежелательный хронический местный ответ. Биоадсорбируемые полимеры, которые можно применять, включают, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), поли(гидроксibuтират-валерат), полидиоксанон, полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D,L-молочную кислоту), поли(D,L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (ПЭО), полидиоксанон (PDS), полифосфоэфир, полифосфоэфируретан, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), со-поли(простые эфиры-сложные эфиры) (например, ПЭО/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-эпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, перекрестно сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биоадсорбируемые полимеры, известные в данной области техники. Также

можно применять биостойкие полимеры с относительно низким хроническим ответом в тканях, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, кроме того, можно применять другие полимеры, если они могут растворяться и отверждаться или полимеризоваться в медицинском устройстве, такие как полиолефины, полиизобутилен и сополимеры этилена-альфа-олефина; акриловые полимеры и сополимеры, полимеры и сополимеры винилгалогенида, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; простые поливиниловые эфиры, такие как поливинилметилловый эфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливинилкетоны; поливинилароматические соединения, такие как полистирол, сложные поливиниловые эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и олефинами, такие как сополимеры этилена-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрила-стирола, АБС-смолы и сополимеры этилена-винилацетата; сополимеры пирана; полигидроксипропил-метакриламидо-фенол; полигидроксиэтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; простые полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискозу; триацетат вискозы; целлюлозу; ацетат целлюлозы; бутират целлюлозы; ацетат-бутират целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; простые эфиры целлюлозы; карбоксиметилцеллюлозу.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы можно перерабатывать в формованные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т.д.

В определенных вариантах реализации изобретения соединение согласно настоящему изобретению связывают с полимером или полупроницаемой полимерной матрицей, которую получают в виде стента или устройства типа стент-графт.

Как правило, полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем центрифугирования, погружения или распыления. Для указанной задачи также можно применять дополнительные способы, известные в данной области техники. Способы распыления включают традиционные способы, а также техники микронанесения с использованием устройства нанесения струйного типа. Кроме того, полимер можно наносить на имплантируемое устройство путем фотолитографии для размещения полимера только на конкретных фрагментах устройства. Указанный способ нанесения покрытия на устройство обеспечивает однородный слой вокруг устройства, что обеспечивает улучшенную диффузию различных анализируемых компонентов через покрытие устройства.

В определенных вариантах реализации изобретения соединение вводят в состав для высвобождения из полимерного покрытия в среду, в которой размещено медицинское устройство. Предпочтительно соединение высвобождают контролируемым образом в течение продолжительного периода времени (например, нескольких месяцев) при помощи по меньшей мере одного из нескольких известных техник с применением полимерных носителей или слоев для контролирования высвобождения. Некоторые из указанных техник описаны в заявке на патент США №2004/0243225A1, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Кроме того, согласно описанию, приведенному, например, в патенте США №6770729, содержание которого включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки, реагенты и условия взаимодействия полимерных композиций можно настраивать таким образом, чтобы можно было контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. Например, коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий можно модулировать для контролирования высвобождения соединения из полимерного покрытия. В различных вариантах указанного аспекта коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий можно контролировать для модуляции способности анализируемых компонентов, присутствующих в среде, в которой размещено медицинское устройство (например, анализируемого компонента, который ускоряет разложение или гидролиз некоторого фрагмента полимера) для оценки уровня одного или более компонентов в полимерной композиции (и, например, модуляции тем самым высвобождения соединения из полимерного покрытия). Другой вариант реализации изобретения включает устройство, содержащее совокупность полимерных покрытий, каждое из которых имеет совокупность коэффициентов диффузии. В указанных вариантах реализации изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия можно модулировать за счет совокупности полимерных покрытий.

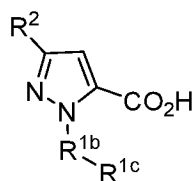
В другом варианте реализации изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия контролируют путем модуляции одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений или в качестве альтернативы рН полимерной композиции. Например, определенные полимерные композиции могут быть предназначены для высвобождения соединения в ответ на снижение рН полимерной композиции.

Наборы

В изобретении также предложен набор, содержащий соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; по меньшей мере один другой терапевтический агент, материал упаковки и инструкции по введению соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического агента или агентов млекопитающему для лечения или предотвращения ишемии, потери крови или реперфузионного повреждения у млекопитающего. В одном из вариантов реализации млекопитающее представляет собой человека.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано в следующих примерах, которые не следует рассматривать как каким-либо образом дополнительно ограничивающие изобретение. Содержание всех указанных материалов (включая литературные справочные материалы, выданные патенты, опубликованные заявки на патент и заявки на патент, находящиеся на рассмотрении), перечисленных в указанной заявке, включено в настоящую заявку явным образом во всей полноте посредством ссылки.



Соответствующие замещенные пиразолкарбоновые кислоты можно получать при помощи различных способов, описанных в последующих материалах

1. Substituted pyrazolyl-based carboxamide and urea derivatives bearing a phenyl moiety substituted with an SO₂-containing group as vanilloid receptor ligands; Frank, Robert et al; международная заявка PCT 2013/068464, 16 мая 2013 года (содержание включено посредством ссылки)
2. Design, synthesis and biological activity of E-β-farnesene analogues containing pyrazole-carboxamide; Sun, Yufeng et al; Youji Huaxue, 31(9), 1425-1432; 2011
3. Preparation of heterocyclic urea derivatives as kinase inhibitors useful for the treatment of myeloproliferative diseases and other proliferative diseases; Flynn, Daniel L. et al; международная заявка PCT 2013/036232 (содержание включено посредством ссылки).

4. Substituted phenylureas and phenylamides as vanilloid receptor ligands and their preparation; By Frank, Robert et al; опубликованная заявка на патент США 2012/0258946 (содержание включено посредством ссылки)
5. Substituted cyclic carboxamide and urea derivatives as ligands of the vanilloid receptor; Frank, Robert et al; международная заявка PCT 2012/022487 (содержание включено посредством ссылки)
6. Preparation of heterocyclic urea derivatives as kinase inhibitors useful for the treatment of hyperproliferative and other diseases; Flynn, Daniel L. and Kaufman, Michael D; опубликованная заявка на патент США 2012/0225057 (содержание включено посредством ссылки).
7. Preparation of pyrazolopyrimidine derivatives for use as protein kinase modulators; Casascelli, Francesco et al; международная заявка PCT 2012/139930 (содержание включено посредством ссылки)
8. Preparation of substituted heteroaromatic carboxamide and urea compounds as vanilloid receptor ligands; Frank, Robert et al; опубликованная заявка на патент США 2012/0115903 (содержание включено посредством ссылки)
9. Preparation of pyrazole derivatives as modulators of calcium release-activated calcium channel for treatment of non-small cell lung cancer; Muthuppalaniappan, Meuyappan et al; заявка на патент Индии 2009CH02439
10. 3-methoxy pyridine amides with good insecticidal activity and their preparation; Li, Bin et al; Faming Zhuanli Shenqing, 102285963
11. Preparation of amidinoaneline derivatives with inhibitory activity to activated blood coagulation factor X; Matsumoto, Каюо et al; международная заявка PCT 2011/118818 (содержание включено посредством ссылки)
12. Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-fluoro-4-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yloxy)phenyl]urea and related compounds as antitumor agents; Springer, Caroline et al; международная публикация PCT 2011/092469 (содержание включено посредством ссылки)
13. 3-(1-aminoalkyl)pyrazole- and 4,5-dihydropyrazole-5-carboxylic acids as peptide bond replacements; Jones, Raymond C. F. et al; Synlett, (2), 211-214; 2011
14. New Analogues of (E)- β -Farnesene with Insecticidal Activity and Binding Affinity to Aphid Odorant-Binding Proteins; Sun, Yufeng et al; Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59(6), 2456-2461; 2011

15. 1,2-Diamines as inhibitors of co-activator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1); Therrien, Eric et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(23), 6725-6732; 2009
16. Preparation of benzamide compounds as pesticides; Li, Bin et al; *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*, 101298451
17. Optimization of pyrazole inhibitors of coactivator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1); Huynh, Tram et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(11), 2924-2927; 2009
18. Pyrazole derivatives as LXR and FXR modulators and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases; Boren, Brant Clayton et al; международная заявка PCT 2008/073825 (содержание включено посредством ссылки)
19. Preparation of N-(pyridylpyrimidinylaminophenyl) amides as protein kinase inhibitors; Chianelli, Donatella et al; международная заявка PCT 2008/058037 (содержание включено посредством ссылки)
20. Preparation of heterocyclic ureas as kinase inhibitors useful for the treatment of proliferative and inflammatory diseases; Flynn, Daniel L. et al; международная заявка PCT 2008/034008 (содержание включено посредством ссылки)
21. Heterocyclic derivatives as inhibitors of protein arginine methyltransferases and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases, Wahhab, Amal et al; международная заявка PCT 2008/104077 (содержание включено посредством ссылки)
22. Preparation of heterocyclic ureas as kinase inhibitors useful for the treatment of proliferative and inflammatory diseases; Flynn, Daniel L. et al; международная публикация PCT 2008/034008 (содержание включено посредством ссылки)
23. Novel N-heterocyclic phosphonates and phosphinates as glucokinase activators for treatment of Type II diabetes; Ryono, Dennis E. et al; международная заявка PCT 2008/005964 (содержание включено посредством ссылки)
24. Reductive isoxazole ring opening of the anticoagulant razaxaban is the major metabolic clearance pathway in rats and dogs; Zhang, Donglu et al; *Drug Metabolism and Disposition*, 36(2), 303-315; 2008
25. Structure-activity relationship and pharmacokinetic profile of 5-ketopyrazole factor Xa inhibitors; Varnes, Jeffrey G. et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(2), 749-754; 2008

26. Preparation of (pyrazolecarbonylamino)benzamide derivatives as insecticides and fungicides; Li, Bin et al; международная заявка PCT 2008/134969 (содержание включено посредством ссылки)
27. Pyrazole inhibitors of coactivator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1); Purandare, Ashok V. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(15), 4438-4441; 2008
28. Potent Non-Nucleoside Inhibitors of the Measles Virus RNA-Dependent RNA Polymerase Complex; Sun, Aiming et al; Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3731-3741; 2008
29. Design, structure-activity relationship, and pharmacokinetic profile of pyrazole-based indoline factor Xa inhibitors; Varnes, Jeffrey G. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17(23), 6481-6488; 2007
30. Preparation of pyrazoles for the treatment of obesity and other CNS disorders; Bennani, Youseff L. et al; международная заявка PCT 2007/094962 (содержание включено посредством ссылки)
31. Preparation of ureidopyrazoles as kinase inhibitors, particularly as p38 kinase inhibitors; Bastian, Jolie Anne et al; международная публикация PCT 2007/053394, 10 мая 2007 года
32. Hydrazone compound and their preparation, formulation and pesticidal use; Ikegami, Hiroshi et al; международная заявка PCT 2007/043677 (содержание включено посредством ссылки)
33. Trimethylsilylpyrazoles as novel inhibitors of p38 MAP kinase: A new use of silicon bioisosteres in medicinal chemistry; Barnes, Matthew J. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17(2), 354-357; 2007
34. Preparation of anthranilamide derivative insecticides and acaricides; Lahm, George Philip et al; международная заявка PCT 2006/055922 (содержание включено посредством ссылки)
35. Preparation of amino acid derivatives as inhibitors of protein arginine methyl transferases; Purandare, Ashok Vinayak and Chen, Zhong; международная заявка PCT 2006/069155 (содержание включено посредством ссылки)
36. Preparation ofazole carboxamides as inhibitors of bacterial type III protein secretion systems; Li, Xiaobing et al; международная заявка PCT 2005/113522 (содержание включено посредством ссылки)
37. Preparation of pyrazolylbenzamides and pyrazolopyridinylbenzamides as factor Xa inhibitors for the treatment of thromboembolic disorders; Lam, Patrick Y. et al;

- опубликованная заявка на патент США 2006/0089496 (содержание включено посредством ссылки)
38. Preparation of pyrazolylcarbonyl anthranilamides as insecticides; Lahm, George Philip and Selby, Thomas Paul; международная заявка PCT 2005/118552 (содержание включено посредством ссылки)
 39. Insecticidal anthranilic diamides: A new class of potent ryanodine receptor activators; Lahm, George P. et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(22), 4898-4906; 2005
 40. Process for the preparation of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles via [3+2] cycloaddition; Shapiro, Rafael et al; опубликованная заявка на патент США 2006/0069270 (содержание включено посредством ссылки)
 41. Preparation of amides of pyrazolamines and anilines as well as analogs as cytokine inhibitors for the treatment of inflammatory diseases; Boman, Erik et al; международная заявка PCT 2005/023761 (содержание включено посредством ссылки)
 42. Discovery of 1-(3'-Aminobenzisoxazol-5'-yl)-3-trifluoromethyl-N-[2-fluoro-4- [(2'-dimethylaminomethyl)imidazol-1-yl]phenyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide Hydrochloride (Razaxaban), a Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor; Quan, Mimi L. et al; *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(6), 1729-1744; 2005
 43. Preparation of N-arylheteroaryls, in particular N-phenylpiperazinyl methanones, as inhibitors of tubulin polymerization and their compositions for treatment of cancer; Le-Brun, Alain et al; международная заявка PCT 2004/078732 (содержание включено посредством ссылки)
 44. Preparation of 1,2-azole derivatives with hypoglycemic and hypolipidemic activity; Maekawa, Tsuyoshi et al; международная заявка PCT 2003/099793 (содержание включено посредством ссылки)
 45. Discovery of 1-(2-Aminomethylphenyl)-3-trifluoromethyl-N-[3-fluoro-2'-(aminosulfonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide (DPC602), a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor; Pruitt, James R. et al; *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(25), 5298-5315; 2003
 46. 1-(2-Naphthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylamides as potent factor Xa inhibitors. Part 3: Design, synthesis and SAR of orally bioavailable benzamidine-P4 inhibitors; Jia, Zhaozhong J. et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(5), 1229-1234; 2004

47. Preparation of novel N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamides as factor Xa inhibitors; Quan, Mimi L; международная заявка PCT 2003/047517 (содержание включено посредством ссылки)
48. Preparation of imidazolylphenylpyrazolopyridinones as factor Xa inhibitors; Quan, Mimi L. and Wexler, Ruth R; международная публикация PCT 2003/047520 (содержание включено посредством ссылки)
49. Preparation of novel substituted 1H-dihydropyrazoles; Annis, Gary David et al; международная заявка PCT 2003/016282 (содержание включено посредством ссылки)
50. Pesticidal compositions for coating plant propagation material containing anthranilamides; Berger, Richard Alan and Flexner, John Lindsey; международная заявка PCT 2003/024222 (содержание включено посредством ссылки)
51. Method for controlling particular insect pests by applying anthranilamide compounds; Lahm, George Philip et al; международная заявка PCT 2003/015518 (содержание включено посредством ссылки)
52. Design, synthesis and biological activity of novel non-amidine factor Xa inhibitors. Part 1: P1 structure-activity relationships of the substituted 1-(2-Naphthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylamides; Jia, Zhaozhong J. et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(12), 1651-1655; 2002
53. Efficient process for the preparation of a factor Xa inhibitor; Sunkara, Hari Babu and Yang, Yali; международная заявка PCT 2002/024690 (содержание включено посредством ссылки), 28 марта 2002 года
54. Preparation of pyrazolecarboxamides as inhibitors of factor Xa; Zhu, Bing-yan et al; опубликованная заявка на патент США 2002/0091116 (содержание включено посредством ссылки)
55. Preparation of dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ones as mGluR2 antagonists for treatment of neurological disorders; Adam, Geo et al; международная заявка PCT 2002/083652 (содержание включено посредством ссылки)
56. Preparation of azole inhibitors of cytokine production; Bamaung, Nwe Y. et al; опубликованная заявка на патент США 2001/0044445 (содержание включено посредством ссылки)
57. Parallel Synthesis of Potent, Pyrazole-Based Inhibitors of Helicobacter pylori Dihydroorotate Dehydrogenase; Haque, Tasir S. et al; *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(21), 4669-4678; 2002

58. Preparation of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles for pharmaceutical use as factor Xa inhibitors; Zhou, Jiacheng et al; международная заявка PCT 2001/029006 (содержание включено посредством ссылки)
59. Discovery of 1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-N-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide (DPC423), a Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa; Pinto, Donald J. P. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 44(4), 566-578; 2001
60. Preparation of novel guanidine mimics as factor Xa inhibitors; Lam, Patrick Y. et al; международная заявка PCT 98/57951 (содержание включено посредством ссылки)
61. Some reactions of β -aroylacrylic acid epoxide; By El-Sawy, A. A. et al; Journal of the Serbian Chemical Society, 56(10), 587-94; 1991
62. The effect of 1,3-diphenylpyrazolecarboxylic acid derivatives on the hepatic cytochrome P-450 system; Khlopushina, T. G. et al; Khimiko-Farmatsevticheski Zhurnal, 25(11), 10-13; 1991
63. Preparation and testing of phenylpyrazolecarboxylates as plant growth regulators and protectants; Sohn, Erich et al; Ger. Offen., 3633840
64. Action of nitrogen nucleophiles on oxiranes of β -aroylacrylic acids; Omran, S. A. et al; Egyptian Journal of Chemistry, 28(5), 399-410; 1986
65. The sequential lithiation of 1-phenylpyrazoles; Micetich, Ronald G. et al; Heterocycles, 23(4), 943-51; 1985

Схема 1

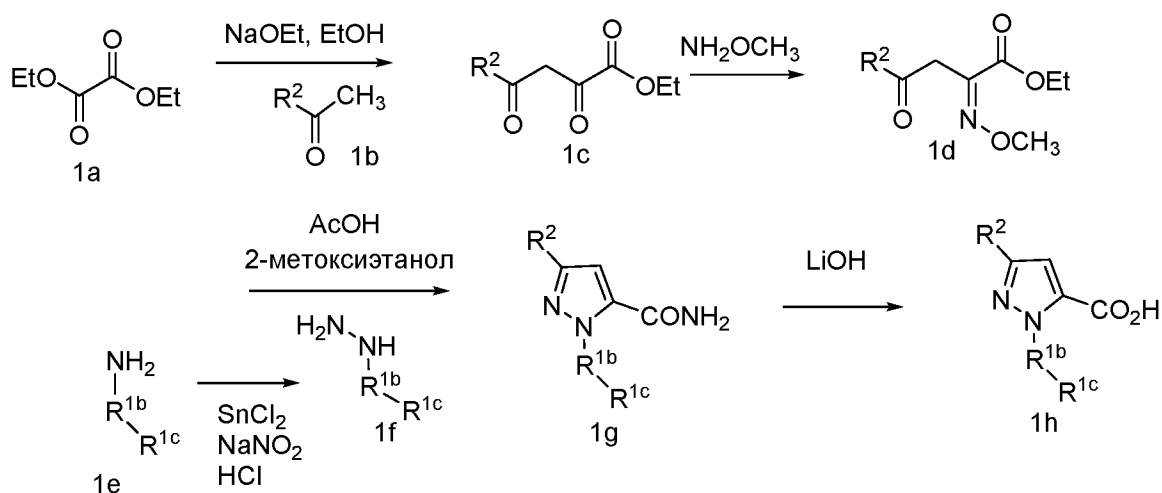


Схема 2

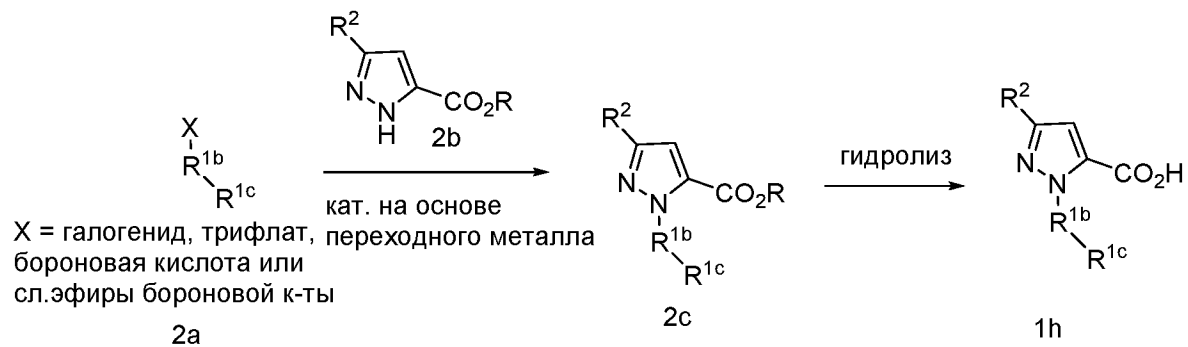


Схема 3

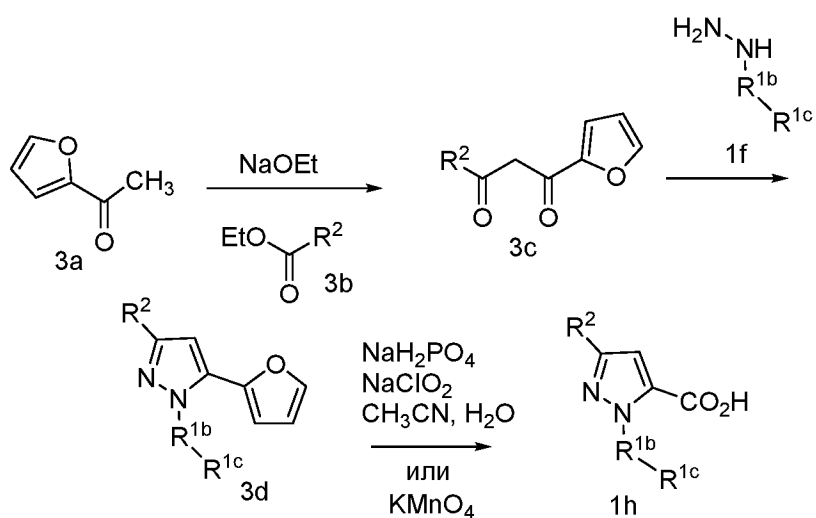


Схема 4

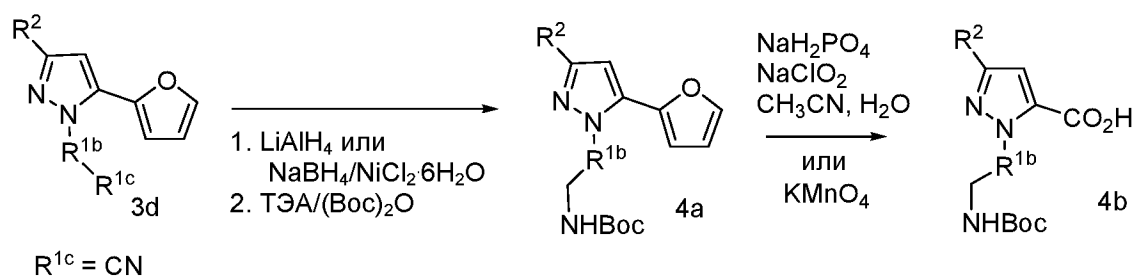


Схема 5

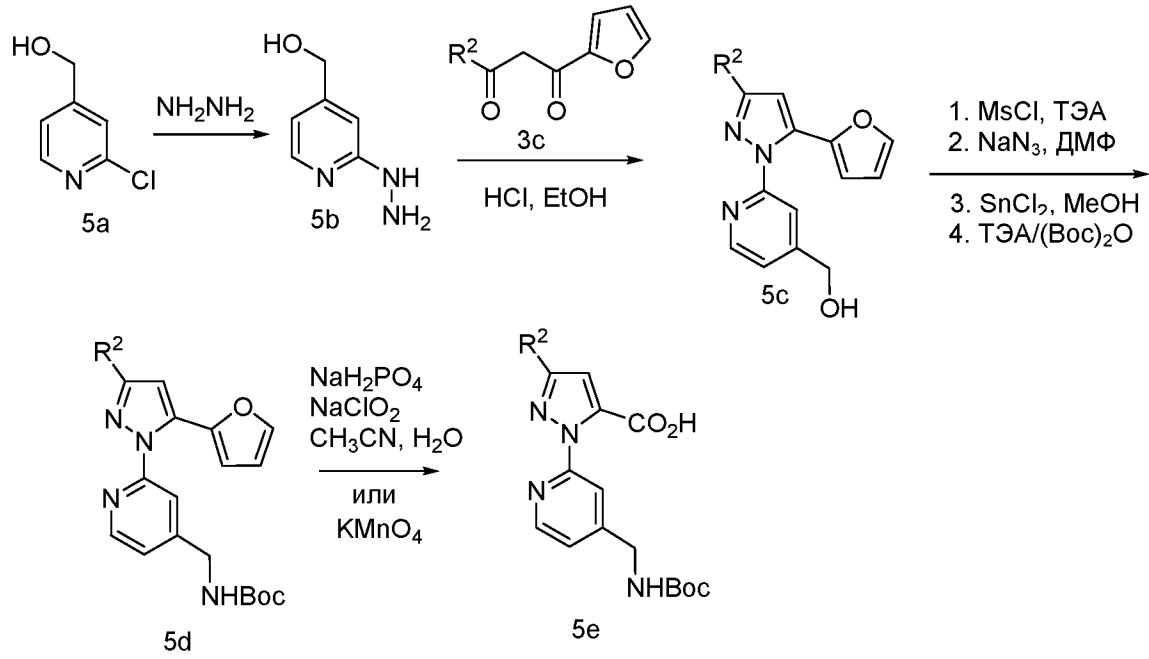


Схема 6

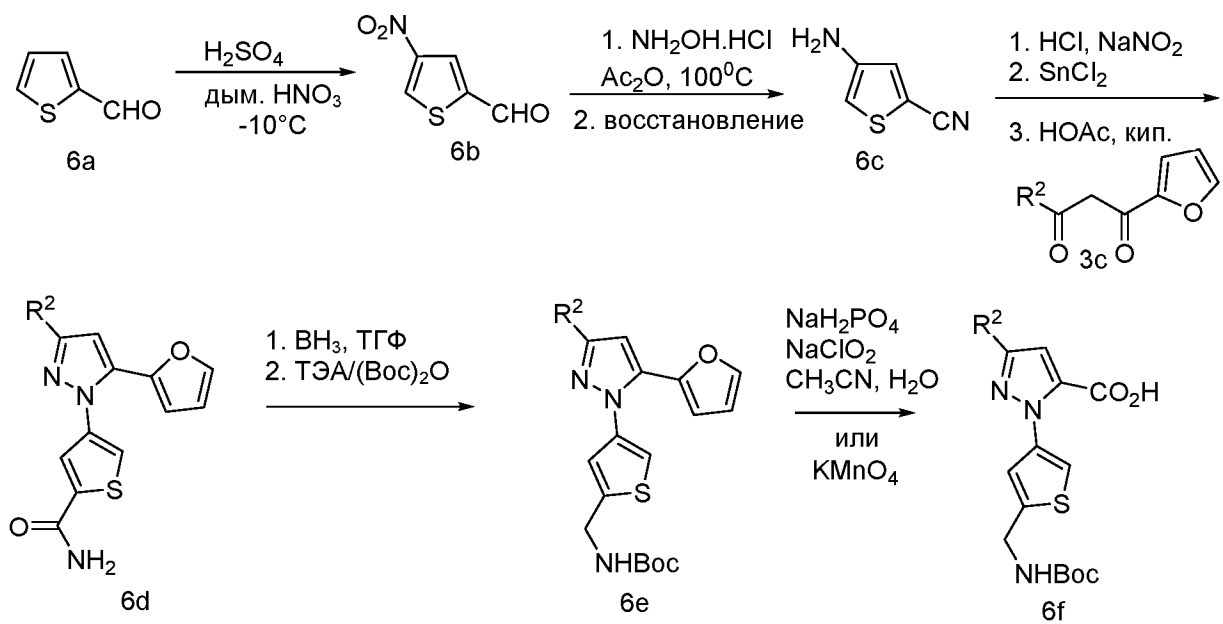


Схема 7

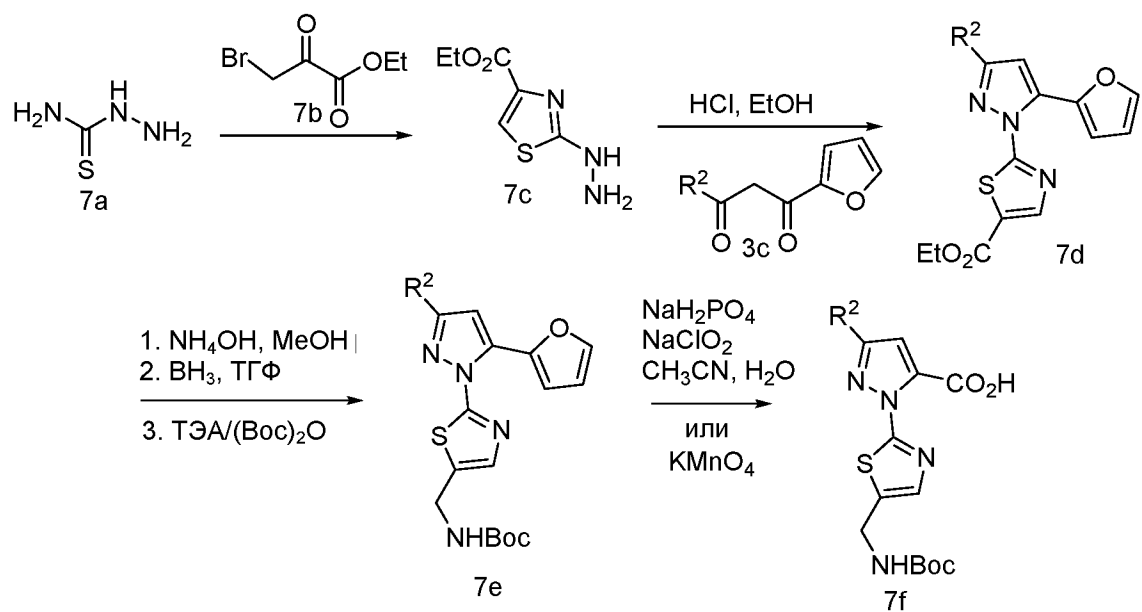


Схема 8

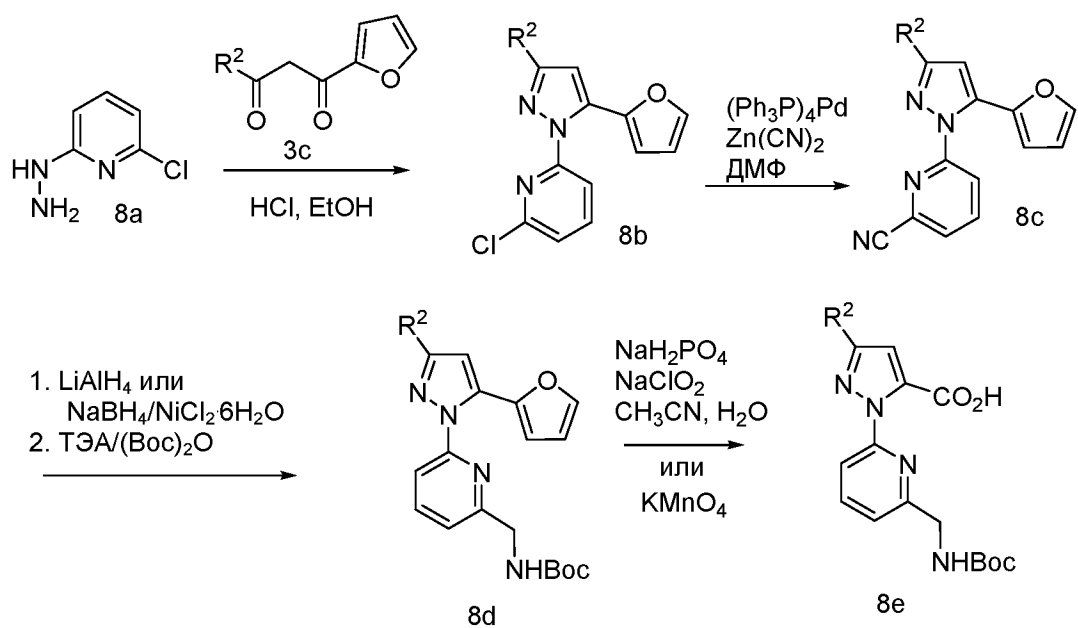
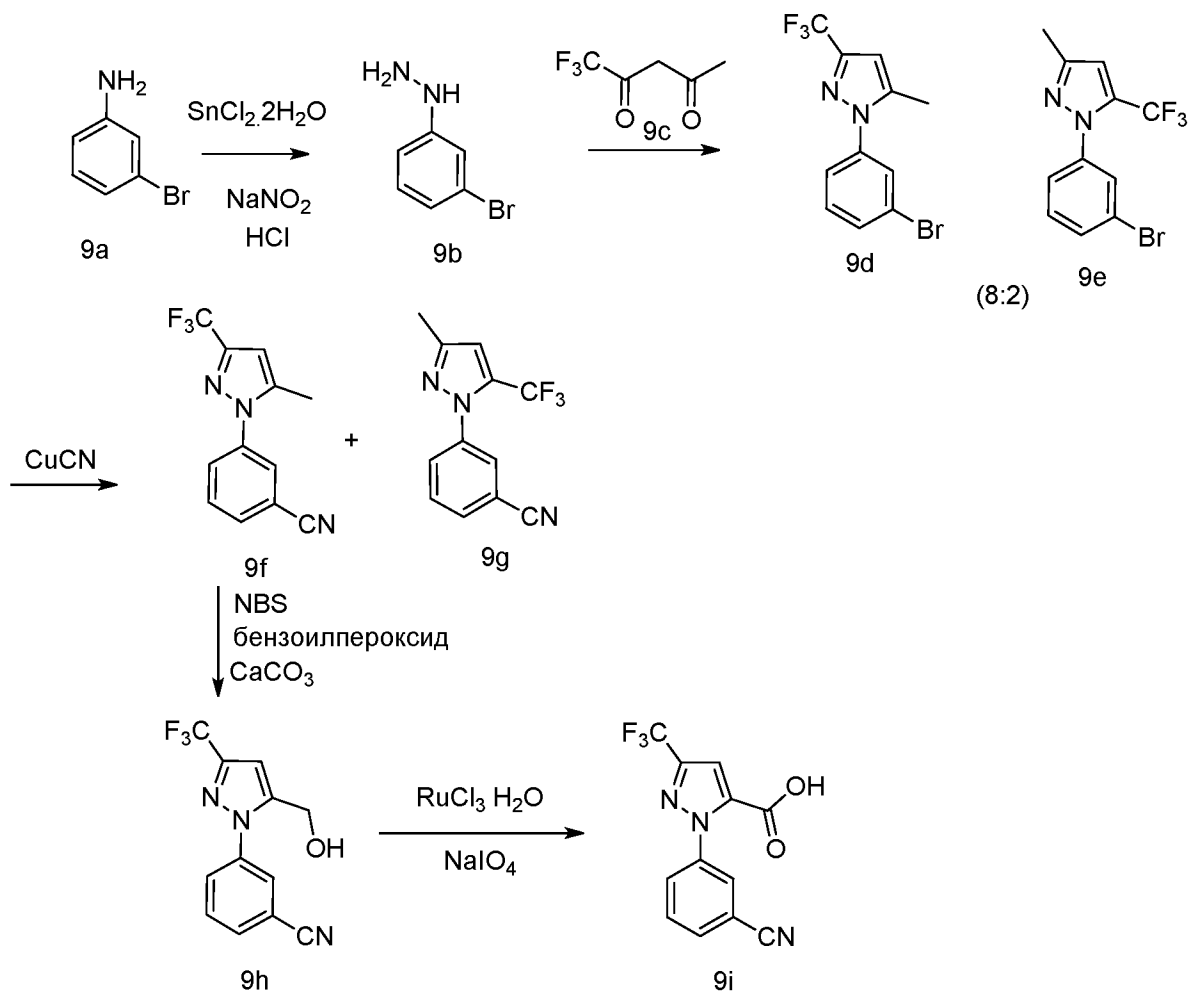


Схема 9



Пример получения 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**)

Стадия 1: Получение 3-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**9f**)

В суспензию 3-броманилина (**9a**) (30,8 мл, 283 ммоль) в 12н. хлороводороде (85 мл, 1017 ммоль) медленно добавляли раствор нитрита натрия (23,39 г, 339 ммоль) в воде (160 мл) при 0°C . После перемешивания в течение 1 часа в смесь добавляли дигидрат хлорида олова (II) (127 г, 565 ммоль), предварительно растворенный в 12н. хлороводороде (85 мл, 1017 ммоль), с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C . После перемешивания в течение 2 часов в неочищенную реакционную смесь, содержащую 3-(бромфенил)гидразин (**9b**), добавляли раствор 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (**9c**) (39,4 мл, 325 ммоль) в этаноле (650 мл) и смесь грели при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры удаляли растворитель и подщелачивали водный раствор твердым NaHCO_3 и разбавляли водой (300 мл), разделяли с использованием этилацетата (3x500 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 , концентрировали с получением смеси 1-(3-бромфенил)-5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**9d**) и 1-(3-

бромметил)-3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразола (**9e**) (81,6 г, выход 94,6%) в виде неочищенного остатка. Реакционную смесь использовали в таком виде на следующей стадии.

В смесь 1-(3-бромфенил)-5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**9d**) и 1-(3-бромметил)-3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразола (**9e**) (6,1 г, 20 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли цианид меди (2,24 г, 25 ммоль) и нагревали до температуры обратной конденсации в течение ночи. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 20%) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и фильтровали. Промывали фильтрат водой (200 мл) и солевым раствором (100 мл) и сушили. Неочищенную смесь очищали на 80 г колонке с силикагелем для флэш-хроматографии с использованием смесей этилацетат/гексаны (0-50%) в качестве элюента с получением

1. 3-(3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**9g**) (0,5 г, выход 20%, верхнее пятно) в виде желтой маслянистой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 – 8,02 (m, 2H), 7,92 – 7,76 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,32 (s, 3H); ИКС (KBr) 3143, 3084, 2934, 2236, 1565, 1498, 1463, 1366, 1302, 1238, 1194, 1147, 1008, 800, 685, 507 cm^{-1} ; анализ, расчет для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$: C, 57,37; H, 3,21; N, 16,73; эксперимент: C, 57,58; H, 3,35; N, 16,83.
2. 3-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**9f**) (1,2 г, 4,78 ммоль, выход 48%, нижнее пятно) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,06 – 7,92 (m, 2H), 7,79 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,40 (d, J = 0,5 Гц, 3H). ИКС (KBr) 3153, 3082, 2928, 2231, 1588, 1488, 1434, 1379, 1252, 1189, 1126, 969, 890, 812, 701 cm^{-1} ; анализ, расчет для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$: C, 57,37; H, 3,21; N, 16,73; эксперимент: C, 57,58; H, 3,35; N, 16,83.

Стадия 2: Получение 3-(5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**9h**)

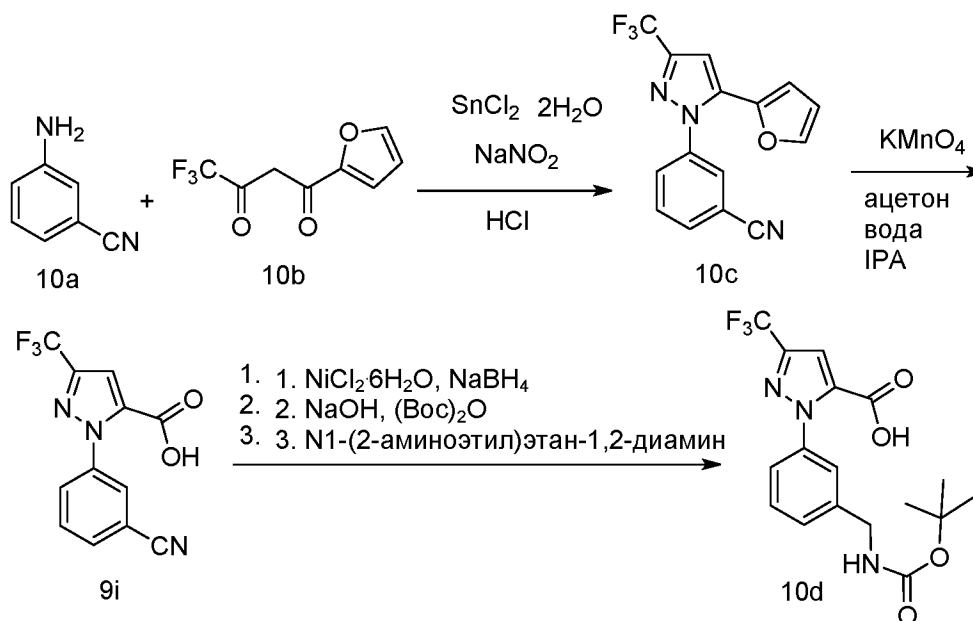
В раствор 3-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**9f**) (2,66 г, 10,59 ммоль) в тетрахлориде углерода (80 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (NBS, 1,98 г, 11,12 ммоль) и бензоилпероксид (0,077 г, 0,318 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждали, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бромида. Неочищенный бромид растворяли в смеси диоксана (40 мл) и воды (40 мл) и добавляли карбонат кальция (1,91 г, 19,06 ммоль). Раствор грели при 60°C в течение ночи при постоянном перемешивании.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали осадок этилацетатом, концентрировали фильтрат для удаления летучего растворителя и экстрагировали водный раствор этилацетатом (2x150 мл). Объединяли органические слои, сушили над $MgSO_4$, концентрировали с получением неочищенного 3-(5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**9h**). Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-50% этилацетат/гексаны] с получением 3-(5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**9h**) (520 мг, 1,946 ммоль, выход 18,38%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,99 (ddd, $J = 8,1, 2,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,75 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,72 (t, $J = 9,8$ Гц, 2H), 2,13 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H); ИКС (KBr) 3370, 3076, 2946, 2235, 1484, 1463, 1256, 1192, 1127, 1019, 805, 691, 503 cm^{-1} ; анализ, расчет для $C_{12}H_8F_3N_3O$: C, 53,94; H, 3,02; N, 15,73; эксперимент: C, 53,96; H, 3,07; N, 15,48.

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**)

К 3-(5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрилу (**9h**) (20,21 г, 76 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли периодат натрия (32,4 г, 151 ммоль), воду (100 мл) и гидрат хлорида рутения (III) (0,341 г, 1,513 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали для удаления ацетонитрила. Водный слой подщелачивали 1н. NaOH, затем промывали диэтиловым эфиром (2x100 мл) для удаления органических примесей. Щелочной водный слой подкисляли 1н. HCl, экстрагировали диэтиловым эфиром (2x150 мл), концентрировали слой в диэтиловом эфире примерно до 75 мл, затем добавляли гексаны до получения мутной смеси, после чего перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме с получением 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (7,48 г, выход 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,84 (шир.s, 1H), 8,22 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,96 (ddd, $J = 8,2, 2,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 0,4$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO$) δ -60,96 (s); анализ, расчет для: $C_{12}H_6F_3N_3O_2$: C, 51,26; H, 2,15; N, 14,94; эксперимент: C, 51,19; H, 2,14; N, 14,58.

Схема 10



Пример получения 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (**10d**)

Стадия 1: Получение 3-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензонитрила (**10c**)

В 1,0 л трехгорлую колбу, содержащую суспензию 3-аминобензонитрила (5 г, 42,3 ммоль) в 12н. HCl (12,70 мл, 152 ммоль), медленно при 0°C добавляли водный раствор нитрита натрия (3,50 г, 50,8 ммоль) в воде (15 мл). Твердую суспензию перемешивали в течение 1 часа и добавляли предварительно приготовленный раствор дигидрата хлорида олова (II) (19,10 г, 85 ммоль) в 12н. HCl (12,70 мл, 152 ммоль) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не превышала 5°C. После перемешивания в течение 2 часов при 0-5°C в смесь добавляли раствор 4,4,4-трифтор-1-(фуран-2-ил)бутан-1,3-диона (**10b**) (10,47 г, 50,8 ммоль) в этаноле (61 мл) и грели смесь при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме для удаления этанола, подщелачивали водным NaHCO₃ (25 г в 250 мл), разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 3-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензонитрила (**10c**) (8,91 г, выход 69,4%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**)

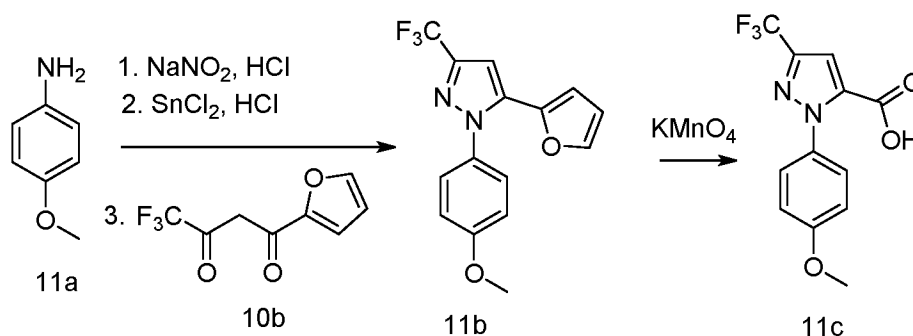
В раствор 3-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**10c**) (4,15 г, 13,69 ммоль) в ацетоне (75 мл) добавляли раствор перманганата калия (15,14 г, 96 ммоль) в воде (75 мл). Полученную смесь грели при 60°C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили 2-пропанолом (75 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакцию смесь через Celite и промывали твердый осадок смесью ацетон/вода (2x50 мл), метанолом (2x50 мл). Упаривали фильтрат при пониженном давлении для удаления органических растворителей. Водный слой подщелачивали 1н. NaOH и промывали диэтиловым эфиром (2x100 мл). Водный слой выливали в колотый лед, очень осторожно подкисляли 2н. HCl при постоянном перемешивании. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали гексанами (2x50 мл), сушили над P₂O₅ с получением 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,68 г, выход 69,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,01 (s, 1H), 8,22 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,03 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,96 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,75 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 0,7 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,95.

Стадия 3: Получение 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (100 г, 356 ммоль) в безводном метаноле (1000 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (8,45 г, 35,6 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (53,8 г, 1423 ммоль) в течение 70 минут, поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне 0-5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 15 минут. Добавляли холодный раствор NaOH (28,4 г, 711 ммоль) в воде (250 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (124 г, 569 ммоль) и ТГФ (500 мл) при 0°C. Через 2 часа добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (15,52 г, 71,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) и продолжали перемешивать в течение 10 часов. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (38 мл, 356 ммоль), перемешивали смесь в течение 30 минут и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество растворяли в воде (3000 мл) и удаляли нерастворенное вещество путем фильтрования через подложку с целитом. Подкисляли фильтрат, добавляя по каплям 1н. бисульфат калия (2134 мл, 2134 ммоль, pH~2) в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю

температуру в диапазоне 0-5°C. Отделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (500 мл) и растворяли в дихлорметане (4000 мл). Слой в дихлорметане промывали водой (1000 мл), солевым раствором (1000 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии {2 кг силикагеля, элюировали СМА 80 в хлороформе (0%, 5% и 10% [по 4000 мл каждой смеси], 20%, 30% и 40% [по 2000 мл каждой смеси], 50% (10000 мл) и 60% (4000 мл))} с получением 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (97 г, 252 ммоль, выход 70,8%) в виде светло-зеленого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,49 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,20 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ - 60,75.

Схема 11



Пример получения 1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**11c**)

Стадия 1: Получение 5-(фуран-2-ил)-1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**11b**)

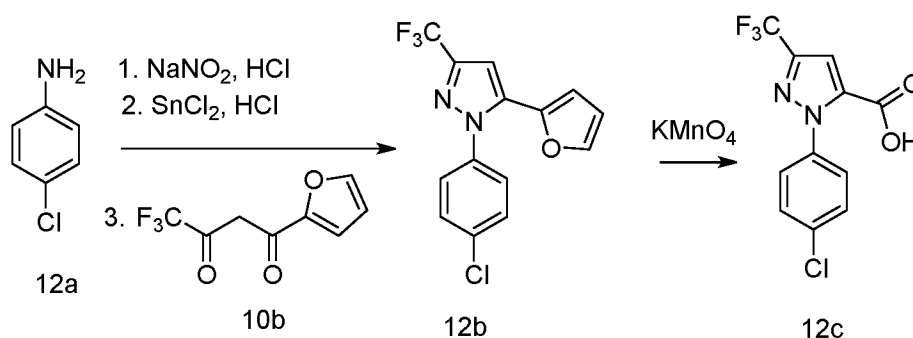
В суспензию 4-метоксианилина (3,08 г, 25 ммоль) в хлороводороде (7,50 мл, 90 ммоль) по каплям добавляли раствор нитрита натрия (2,070 г, 30,0 ммоль) в воде (13 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа в полученную смесь добавляли дигидрат хлорида олова (II) (11,28 г, 50,0 ммоль), предварительно растворенный в хлороводороде (7,50 мл, 90 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C. После перемешивания в течение 2 часов в смесь добавляли раствор 4,4,4-трифтор-1-(фуран-2-ил)бутан-1,3-диона (**10b**) (5,67 г, 27,5 ммоль) в этаноле (52 мл) и грели смесь при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры собирали полученное твердое вещество путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением 5-(фуран-2-ил)-1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**11b**) (5,93 г, 19,22 ммоль, выход 77%) в виде серого твердого вещества; T_{пл.}: 81,1°C; ¹H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (dd, $J = 1,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Гц, 1H), 6,12 (dd, $J = 3,5, 0,7$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,39; МС (ИЭР+) 309,0.

Стадия 2: Получение 1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**11c**)

В раствор 5-(фуран-2-ил)-1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**11b**) (5 г, 16,22 ммоль) в ацетоне (180 мл) добавляли раствор KMnO_4 (17,94 г, 114 ммоль) в воде (200 мл). Реакционную смесь грели при 60°C в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили IPA (180 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite и промывали ацетоном и водой. Концентрировали фильтрат для удаления органического растворителя. Водный раствор подкисляли уксусной кислотой до pH 4-5 и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**11c**) (3,965 г, 13,85 ммоль, выход 85%) в виде светло-желтого твердого вещества, образец для анализа получали путем колоночной очистки небольшой порции неочищенного остатка. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,34 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 3,83 (s, 3H); МС (ИЭР+) 287,0 (M+1).

Схема 12



Пример получения 1-(4-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**12c**)

Стадия 1: Получение 1-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**12b**)

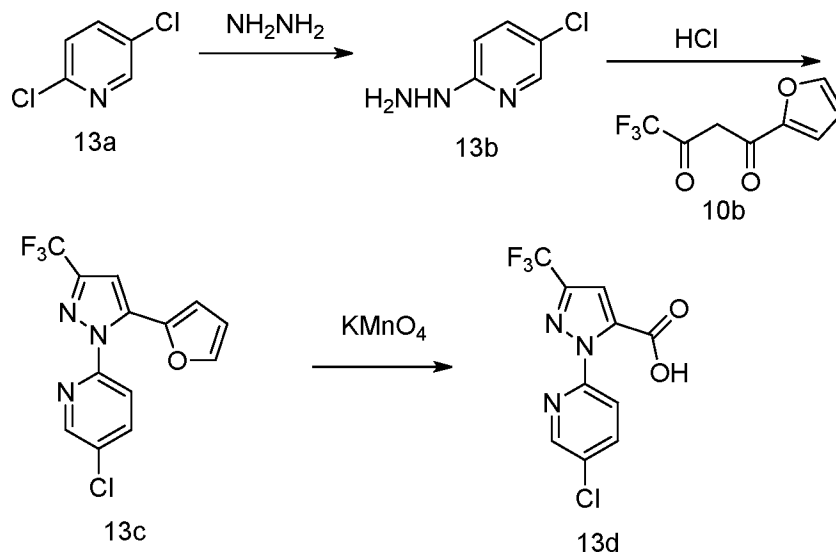
В суспензию 4-хлоранилина (**12a**) (3,19 г, 25 ммоль) в хлороводороде (7,50 мл, 90 ммоль) по каплям добавляли раствор нитрита натрия (2,070 г, 30,0 ммоль) в воде

(13 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа в полученную смесь добавляли дигидрат хлорида олова (II) (11,28 г, 50,0 ммоль), предварительно растворенный в хлороводороде (7,50 мл, 90 ммоль), с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C. После перемешивания в течение 2 часов в смесь добавляли раствор 4,4,4-трифтор-1-(фуран-2-ил)бутан-1,3-диона (**10b**) (5,67 г, 27,5 ммоль) в этаноле (52 мл) и грели смесь при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь нейтрализовали до pH=4 с использованием 10н. NaOH (18 мл) и 1н. NaOH. Концентрировали реакционную смесь в вакууме для удаления этанола. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме. Остаток помещали в 100 мл насыщенного водного NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-50% этилацетата в гексане) с получением 1-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**12b**) (6,238 г, 19,95 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества; T_{пл.}: 62°C; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,79 (dd, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,31 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 3,5, 0,7 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,90; MS (ИЭР+) 314,9 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(4-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**12c**)

В раствор 1-(4-хлорфенил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**12b**) (6,23 г, 19,92 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли раствор KMnO₄ (22,04 г, 139 ммоль) в воде (220 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили IPA (200 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite и промывали ацетоном и водой. Концентрировали фильтрат для удаления органического растворителя. Водный раствор подкисляли уксусной кислотой до pH 4-5 и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6,7 г неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями метанола в хлороформе) с получением 1-(4-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**12c**) (2,5 г, 8,60 ммоль, выход 43,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,06 (шир.s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Гц, 1H); MS (ИЭР+) 328,8 (M+K).

Схема 13



Пример получения 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**13d**)

Стадия 1: Получение 5-хлор-2-гидразинилпиридина (**13b**)

Раствор 2,5-дихлорпиридина (**13a**) (7,4 г, 50,0 ммоль) и гидрата гидразина (101 мл, 3250 ммоль) в пиридине (100 мл) грели при температуре обратной конденсации в течение 6 часов и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДХМ (500 мл), промывали 1н. водным NaOH (500 мл), водой (3x500 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением 5-хлор-2-гидразинилпиридина (**13b**) (2,95 г, 20,55 ммоль, выход 41%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,97 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H); МС (ИЭР+) 144,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 5-хлор-2-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридина (**13c**)

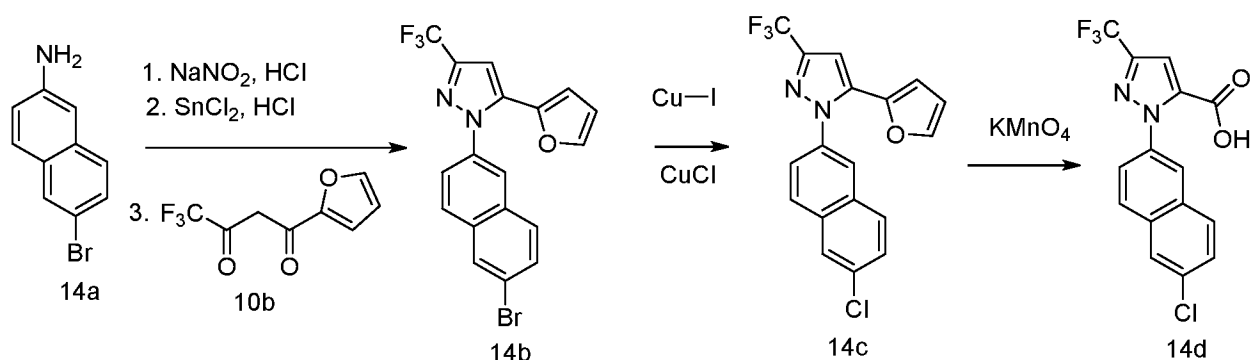
В раствор 5-хлор-2-гидразинилпиридина (**13b**) (717,87 мг, 5,00 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли 4,4,4-трифтор-1-(фуран-2-ил)бутан-1,3-дион (**10b**) (1134 мг, 5,50 ммоль), воду (3 мл) и хлороводород (конц. HCl, 1,667 мл, 20,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре обратной конденсации в течение ночи и концентрировали в вакууме для удаления органического растворителя. Водный слой подщелачивали 1н. NaOH, а затем дважды разделяли в этилацетате. Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г,

элюировали смесями 0-50% этилацетата в гексане) с получением 5-хлор-2-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридина (**13c**) (795 мг, 2,53 ммоль, выход 50,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. Анализ ^1H ЯМР указывал на получение смеси двух соединений с отношением 2:1. МС (ИЭР+) 314,0 (M+1), 335,9 (M+Na).

Стадия 3: Получение 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**13d**)

В раствор 5-хлор-2-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридина (**13c**) (750 мг, 2,39 ммоль) в ацетоне (25 мл) и воде (27,5 мл) добавляли KMnO_4 (2645 мг, 16,74 ммоль). Реакционную смесь грели при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили изопропанолом (25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Celite и промывали осадок 50 мл смеси ацетон-вода (1:1). Концентрировали фильтрат для удаления органических растворителей и полученный водный раствор подкисляли 1н. HCl до pH 2-3. Раствор становился мутным, полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали некоторым количеством воды, гексанами и сушили в вакууме с получением 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**13d**) (345 мг, 1,183 ммоль, выход 49,5%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 13,67 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -56; МС (ИЭР+) 292,0 (M+1), 313,9 (M+Na), 329,9 (M+K).

Схема 14



Пример получения 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14d**)

Стадия 1: Получение 1-(6-бромнафталин-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразола (**14b**)

В суспензию 6-бромнафталин-2-амин (**14a**) (2,6 г, 11,71 ммоль) в хлороводороде (7,02 мл, 84 ммоль) медленно добавляли раствор нитрита натрия (0,969 г, 14,05 ммоль) в воде (12 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа в полученную смесь добавляли дигидрат хлорида олова (II) (5,28 г, 23,41 ммоль), предварительно растворенный в хлороводороде (7,02 мл, 84 ммоль), с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C. После перемешивания в течение 2 часов в смесь добавляли раствор 4,4,4-трифтор-1-(фуран-2-ил)бутан-1,3-диона (**10b**) (2,65 г, 12,88 ммоль) в этаноле (24 мл) и грели при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подщелачивали до pH=8 при помощи 10н. водного NaOH (15 мл) и насыщенного NaHCO₃. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через подложку с целитом. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (50 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(6-бромнафталин-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**14b**) (1,3 г, 3,19 ммоль, выход 27,3%) в виде полутвердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,39 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,32 (dd, *J* = 3,5, 0,7 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,85; МС (ИЭР+) 406,9, 408,8 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**14c**)

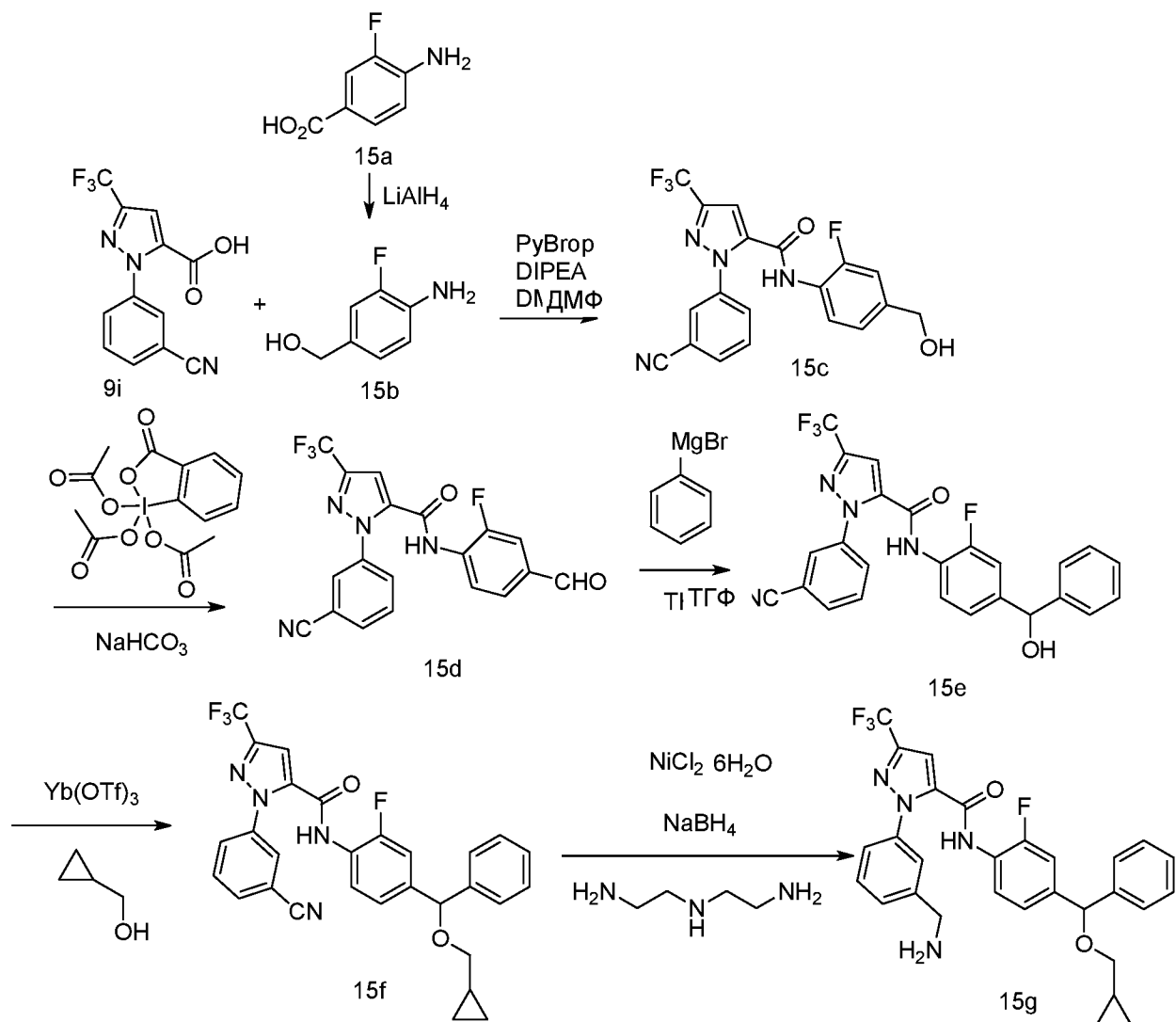
В раствор 1-(6-бромнафталин-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**14b**) (1,73 г, 4,25 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли йодид меди (I) (0,809 г, 4,25 ммоль), хлорид меди (I) (4,21 г, 42,5 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (35 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали несколько раз водой и сушили в вакууме с получением 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**14c**) (22 г), содержащего примеси солей меди. Твердое вещество суспендировали в этилацетате (100 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат досуха в вакууме с получением 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**14c**) (1,2 г, 3,31 ммоль, выход 78%) в виде светло-желтого твердого вещества после очистки путем

колоночной хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (t, J = 1,6 Гц, 2H), 8,10 (dd, J = 9,0, 1,5 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,7, 6,6, 2,2 Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,32 (dd, J = 3,5, 0,8 Гц, 1H); анализ, расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 59,60; H, 2,78; N, 7,72; Cl, 9,77; эксперимент: C, 59,34; H, 2,60; N, 7,70; Cl, 9,96.

Стадия 3: Получение 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14d**)

В раствор 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (**14c**) (4,42 г, 12,19 ммоль) в ацетоне (120 мл) добавляли раствор KMnO_4 (13,48 г, 85 ммоль) в воде (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили изопропанолом (120 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite, промывали ацетоном и водой. Концентрировали фильтрат в вакууме для удаления органических растворителей. Водный раствор промывали диэтиловым эфиром, затем подкисляли 1н. водной HCl до pH 4. Водный слой разделяли в этилацетате, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14d**) (0,86 г, 2,52 ммоль, выход 21%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,95 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 2,1 Гц, 2H), 8,08 (dd, J = 13,5, 8,9 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H); МС (ИЭР+) 340,9 (M+1); 338,7 (M-1).

Схема 15



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(4-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**15g**)

Стадия 1: Получение (4-амино-3-фторфенил)метанола (**15b**)

В суспензию алюмогидрида лития (1,835 г, 48,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор 4-амино-3-фторбензойной кислоты (5 г, 32,2 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C , реакцию гасили этилацетатом (30 мл) и водой (10 мл). Полученную взвесь фильтровали через Celite и промывали этилацетатом (50 мл). Отделяли водный слой и сушили органический слой, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (4-амино-3-фторфенил)метанола (**15b**) (2,2 г, выход 48,4%) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,91 (dd, $J =$

12,5, 1,8 Гц, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J = 9,3, 8,0$ Гц, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 3H), 4,31 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H); МС (ИЭР⁺) 142,0 (M+1); (ИЭР⁻) 140,0 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**15c**)

В 100 мл одnogорлую круглодонную колбу помещали 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,99 г, 7,09 ммоль), (4-амино-3-фторфенил)метанол (**15b**) (1 г, 7,09 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyVgor) (3,3 г, 7,09 ммоль), последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (42,8 мл, 553 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (6,17 мл, 35,4 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x150 мл), промывали солевым раствором (75 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесью этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**15c**) (1,151 г, 2,85 ммоль, выход 40,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 405,2 (M+1), МС (ИЭР⁻) 403,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**15d**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**15c**) (1,106 г, 2,74 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли бикарбонат натрия (1,149 г, 13,68 ммоль), периодинан Десса-Мартина (1,74 г, 4,10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (1,74 г, 4,10 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**15d**) (0,418 г, выход 38,0%)

в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,85 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,95 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,18 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 3H), 7,74 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,97, -120,36; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 425,08 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 401,1 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (15e)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (15d) (0,4 г, 0,994 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденный до 0°C , по каплям добавляли бромид фенилмагния (2,018 мл, 2,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (60 мл). Продукт дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл, 75 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (15e) (0,377 г, 0,785 ммоль, выход 79%) в виде воскообразного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,12 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,20 (dt, $J = 8,6, 2,4$ Гц, 2H), 6,06 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,71 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98, -121,26; ИКС (КВг, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (валентные колебания C-N); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 503,15 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 479,24 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(4-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (15f)

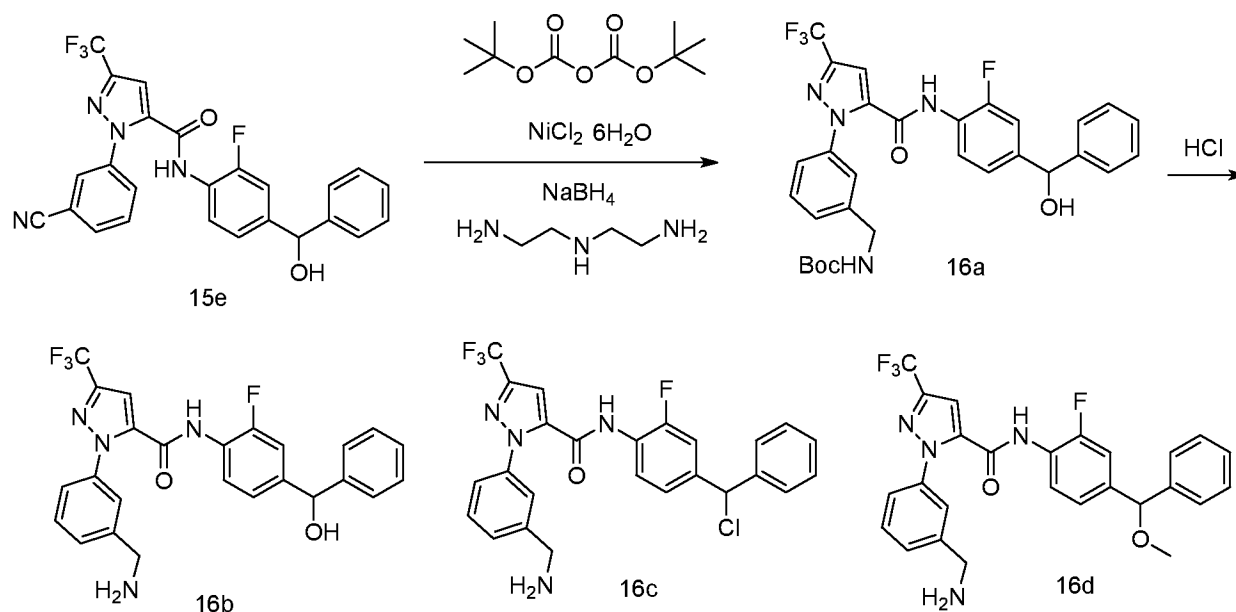
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (15e) (0,453 г, 0,943 ммоль) в циклопропилметаноле (6,77 мл, 94 ммоль) добавляли трифторметансульфонат иттербия (III) (1,170 г, 1,886 ммоль) и грели при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесью этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(4-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (15f) (0,076 г, выход 15%) в

виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,11 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,20 - 0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98, -120,92; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 557,1 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 533,1 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(4-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**15g**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(4-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**15f**) (0,071 г, 0,133 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,047 г, 0,199 ммоль) и небольшими порциями боргидрид натрия (0,060 г, 1,594 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,143 мл, 1,328 ммоль) и перемешивали в течение еще 30 минут. Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали нас. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г, элюировали смесью метанола в хлороформе, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(4-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**15g**) (48 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 6H), 7,26 (dd, $J = 6,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,21 - 0,11 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O) δ 7,55 (s, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 6H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,56 - 0,41 (m, 2H), 0,20 - 0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74, -121,19; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 539,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 537,2 (M-1).

Схема 16



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**16b**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**16a**)

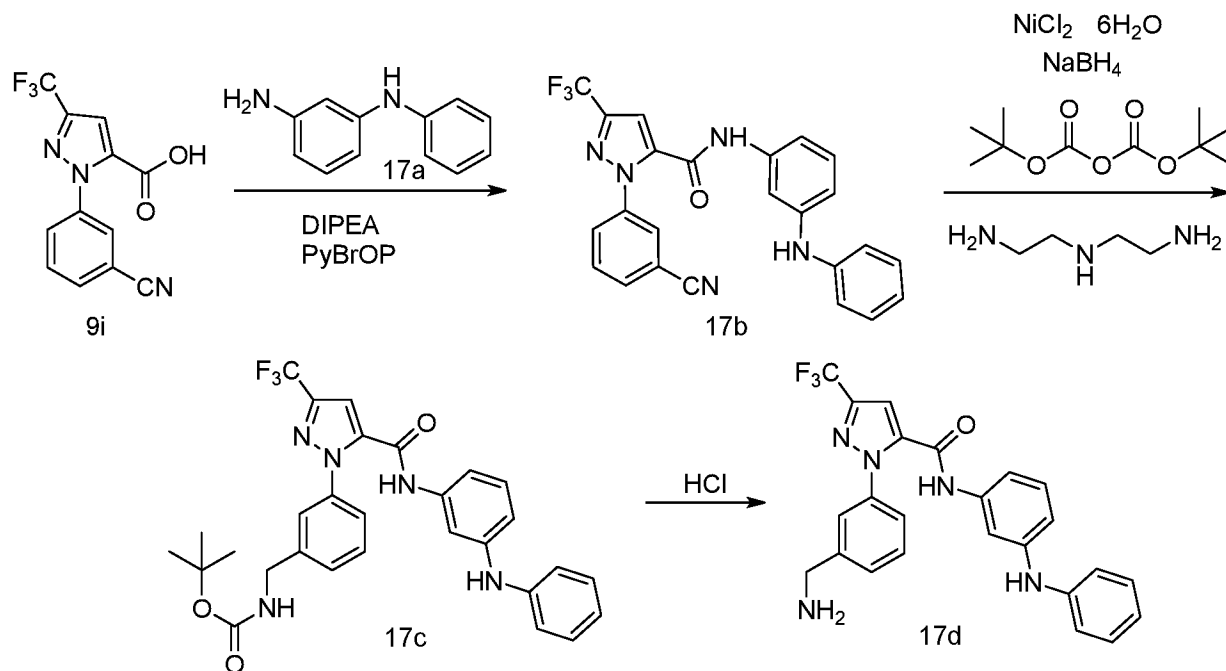
В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**15e**) (0,284 г, 0,59 ммоль) в безводном метаноле (5 мл), охлажденный до 0°C , добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,258 г, 1,182 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,035 г, 0,148 ммоль). В реакционную смесь небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,134 г, 3,55 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C . Анализ ТСХ (50% EtOAc в гексанах) указывал на полное израсходование исходного вещества. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,128 мл, 1,182 ммоль), смесь перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и воде (20 мл). Отделяли органический слой, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**16a**) (0,185 г, 0,316 ммоль, выход 53,5%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,31 (m, 4H), 7,29 (dt, J = 6,3, 0,8 Гц, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,04 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -121,61; МС (ИЭР+) 607,3 (M+Na); (ИЭР-) 583,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**16b**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**16a**) (0,17 г, 0,291 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли конц. HCl (1,212 мл, 14,54 ммоль) и воду (1,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-4-(метокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**16c**) (0,040 г, 0,080 ммоль, выход 27,6%) в виде белого твердого вещества, который содержал примесь 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(4-(хлор(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**16d**). Дополнительное элюирование приводило к получению 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-4-(гидрокси(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**16b**) (0,022 г, 0,045 ммоль, выход 15,62%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (td, J = 5,4, 2,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,07 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 4,0 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -121,23; МС (ИЭР+) 485,1 (M+1); (ИЭР-) 483,2 (M-1).

Схема 17



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фениламино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (17d)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фениламино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (17b)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (9i) (400 мг, 1,423 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли N1-фенилбензол-1,3-диамин (17a) (262 мг, 1,423 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,0 мл, 11,48 ммоль) и гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 682 мг, 1,434 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фениламино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (17b) (316 мг, 50%) в виде коричневого вязкого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,31 – 6,73 (m, 14H); МС (ИЭР+) 448,3 (M+1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(фениламино)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (17c)

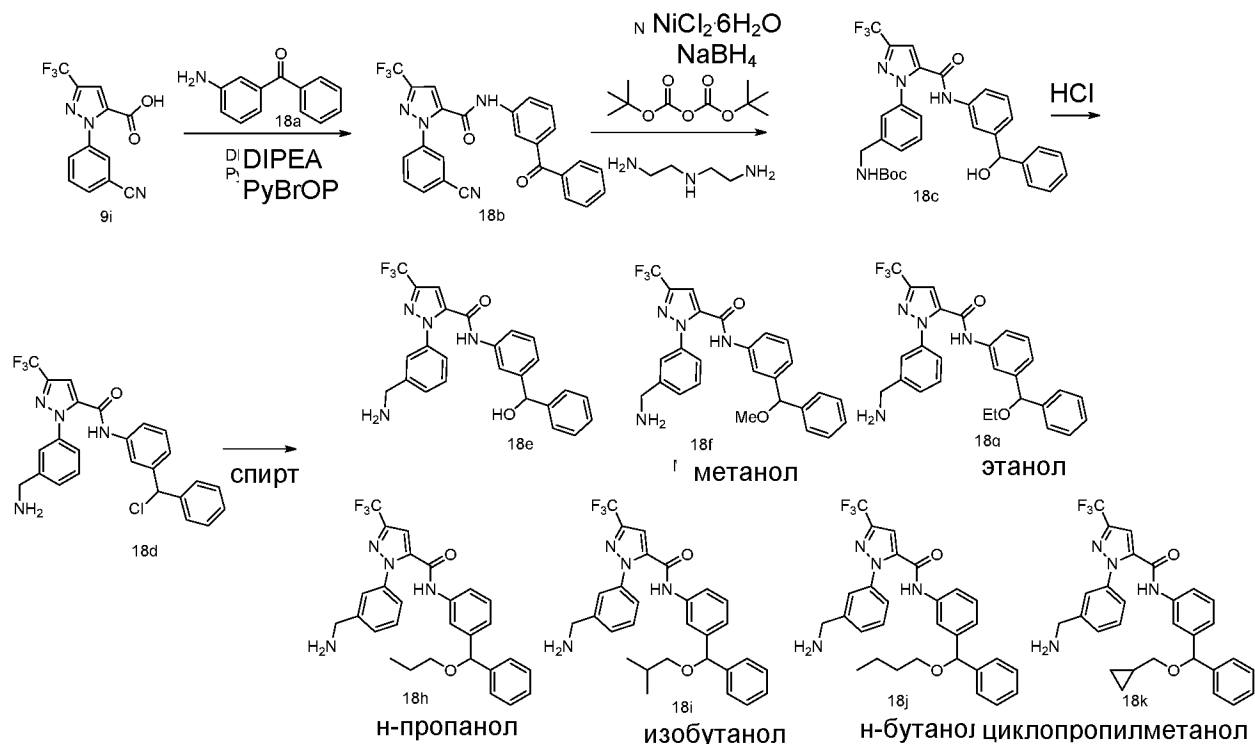
Раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фениламино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (17b) (200 мг, 0,447 ммоль) в метаноле (4 мл) охлаждали в смеси лед/вода

и обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (296 мг, 1,341 ммоль) и гексагидратом хлорида никеля (II) (21,85 мг, 0,092 ммоль), затем медленно добавляли боргидрид натрия (104 мг, 2,68 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,104 мл, 0,952 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток обрабатывали этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением трет-бутил-3-(5-((3-(фениламино)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**17c**) (160 мг, 65%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 – 6,51 (m, 14H), 4,20 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР+) 552,4 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фениламино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**17d**)

Раствор трет-бутил-3-(5-((3-(фениламино)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**17c**) (127 мг, 0,230 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) обрабатывали, добавляя по каплям хлороводород (2,4 мл, 9,60 ммоль, 4M в 1,4-диоксане), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимую часть очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фениламино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**17d**) (23 мг, 22%) в виде белого твердого вещества; $T_{пл}$: 73,8°C; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 3,78 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,70; МС (ИЭР+) 452,3 (M+1).

Схема 18



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(метокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**18f**)

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(этоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**18g**)

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(пропокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**18h**)

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(изобутоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**18i**)

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(бутоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**18j**)

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(циклопропилметокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**18k**)

Стадия 1: Получение N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**18b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (5,42 г, 19,27 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли 3-аминобензофенон (**18a**) (3,8 г, 19,27 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (27 мл, 155 ммоль) и гексафторфосфат

бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (9,24 г, 19,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 39 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (600 мл), промывали водой (2x300 мл), соевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-25%] с получением N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18b**) (5,633 г, выход 63%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 3H), 7,93 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 6H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,50 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98; МС (ИЭР+) 461,162 (M+1), 483,134 (M+Na).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**)

В перемешиваемый раствор N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18b**) (4,704 г, 10,22 ммоль) в безводном метаноле (100 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,76 г, 30,7 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,5 г, 2,103 ммоль), затем боргидрид натрия (2,367 г, 61,3 ммоль) по частям в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (2,3 мл, 21,08 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (400 мл), промывали водой (200 мл), соевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением трет-бутил-3-(5-((3-(гидрокси-(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (2,71 г, выход 46,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 7H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 5,94 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,66 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80 ; МС (ИЭР+) 589,3 (M+1), (ИЭР-) 565,3 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(хлор(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18d**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (65 мг, 0,115 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) по каплям добавляли хлороводород (1,2 мл, 4,80 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами и декантировали. Остаток растирали с гексанами, декантировали с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(хлор(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18d**) в виде белого твердого вещества.

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(метокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18f**)

В раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(хлор(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18d**) в смеси хлороформ/метанол (40 мл/15 мл) добавляли 2 г силикагеля и концентрировали в вакууме с получением взвеси, которую очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x4 г, элюировали смесью хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(метокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18f**) (26 мг, 47%) в виде белого твердого вещества, $T_{\text{пл}}$: 89,5°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,65 – 7,62 (m, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 4,3 Гц, 5H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,26 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74. МС (ИЭР+) 481,3 (M+1).

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(этокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18g**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (193 мг, 0,341 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) по каплям добавляли хлороводород (3,60 мл, 14,39 ммоль, 4M в 1,4-диоксане), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь разбавляли гексанами, декантировали и полученный остаток промывали гексанами, декантировали. К остатку 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(хлор(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18d**), растворенному в смеси хлороформ/этанол (40 мл/15 мл), добавляли 2 г силикагеля и концентрировали в вакууме с получением взвеси, которую очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(этокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18g**) в виде белого твердого вещества (24 мг, 14%); ^1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,0 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73. МС (ИЭР+) 495,3 (M+1).

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(пропокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18h**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (80 мг, 0,141 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) по каплям добавляли хлороводород (1,5 мл, 6 ммоль, 4M в 1,4-диоксане), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами, декантировали и полученный остаток промывали гексанами, декантировали. К остатку 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(хлор(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18d**), растворенному в смеси хлороформ/1-пропанол (40 мл/15 мл), добавляли 2 г силикагеля и концентрировали в вакууме с получением взвеси, которую очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(пропокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18h**) (31 мг, 43%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,61 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 3H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 6H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,47 – 3,39 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Гц, 3H); ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,57 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 7,40 (dt, J = 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 7H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,40 (td, J = 6,4, 1,0 Гц, 2H), 1,64 (dtd, J = 13,8, 7,4, 6,5 Гц, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,73; МС (ИЭР+): 509,3 (M+1); (ИЭР-) 507,3 (M-1).

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(изобутоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**18i**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (80 мг, 0,141 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) по каплям добавляли хлороводород (1,5 мл, 6 ммоль, 4M в 1,4-диоксане), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами, декантировали и полученный остаток промывали гексанами, декантировали. К остатку 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(хлор(фенил)метил)фенил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18d**), растворенному в смеси хлороформ/изобутанол (40 мл/15 мл), добавляли 2 г силикагеля и концентрировали в вакууме с получением взвеси, которую очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(изобутоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18i**) (14 мг, 19%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 7,42 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 7,32 (t, J = 6,4 Гц, 5H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 1,87 (dq, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 0,88 (dd, J = 6,6, 1,3 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,71; МС (ИЭР+) 523,3 (M+1); (ИЭР-) 521,4 (M-1).

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(бутоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18j**)

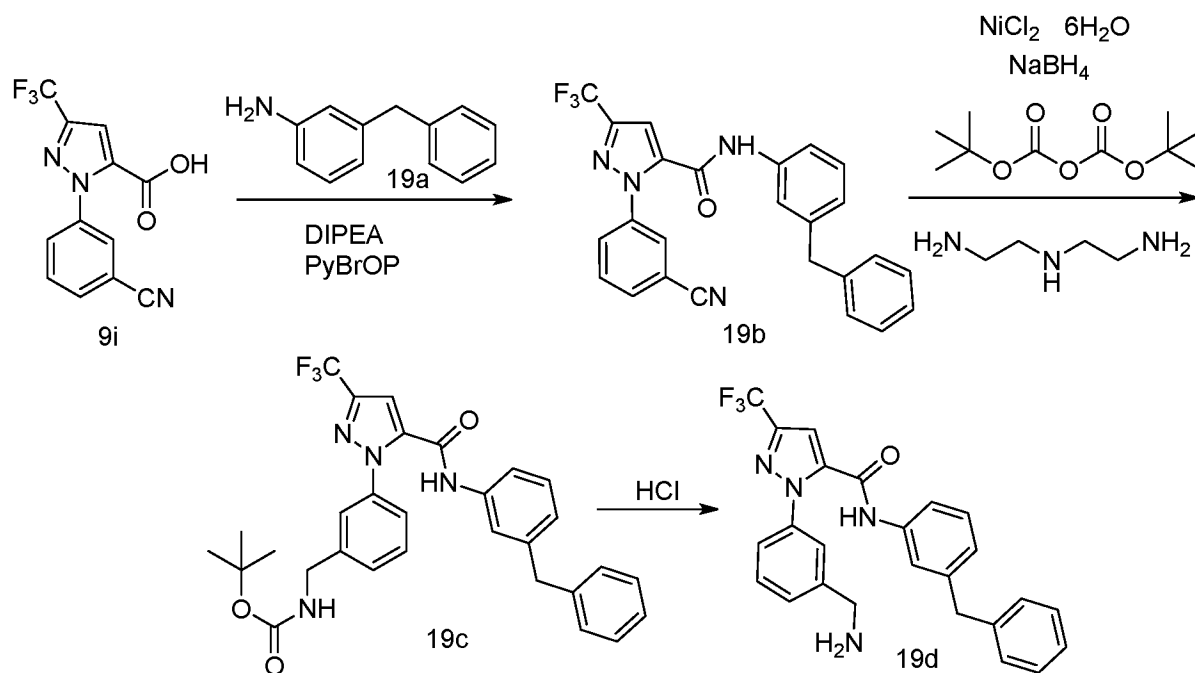
В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (80 мг, 0,141 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) по каплям добавляли хлороводород (1,5 мл, 6 ммоль, 4M в 1,4-диоксане), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами, декантировали и полученный остаток промывали гексанами, декантировали. К остатку 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(хлор(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18d**), растворенному в смеси хлороформ/1-бутанол (40 мл/15 мл), добавляли 2 г силикагеля и концентрировали в вакууме с получением взвеси, которую очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(бутоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18j**) (14 мг, 19%) в виде бесцветного полутвердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 4H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 7H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 1,54 (dq, J = 8,3, 6,3 Гц, 2H), 1,36 (dq, J = 9,4, 7,2 Гц, 2H), 0,85 (t, J = 7,3 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73. МС (ИЭР+): 523,4 (M + 1).

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**18k**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (1 г, 1,765 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) добавляли 4M раствор хлороводорода в диоксане (19,00 мл, 76 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и разбавляли гексанами. Декантировали органический раствор и промывали остаток гексанами. Остаток растворяли в смеси хлороформ/циклопропанметанол (120 мл/7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 68 часов. В реакционную смесь добавляли силикагель (3 г) и концентрировали смесь досуха в вакууме. Взвесь дважды очищали путем колоночной хроматографии CombiFlash (силикагель, 12 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80, 0-25%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**18k**) (124 мг, 13,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 4H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 6H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,23 (dd, $J = 6,7, 1,3$ Гц, 2H), 1,14 – 0,97 (m, 1H), 0,50 – 0,42 (m, 2H), 0,19 – 0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73; МС (ИЭР+) 521,3 (M+1).

Схема 19



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-бензилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**19d**)

Стадия 1: Получение N-(3-бензилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**19b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (400 мг, 1,423 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 3-бензиланилин (**19a**) (261 мг, 1,423 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,0 мл, 11,48 ммоль) и

гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония (РyBrOP, 682 мг, 1,434 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением N-(3-бензилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**19b**) (330 мг) в виде желтого вязкого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 469,3 (M+23).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-((3-бензилфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**19c**)

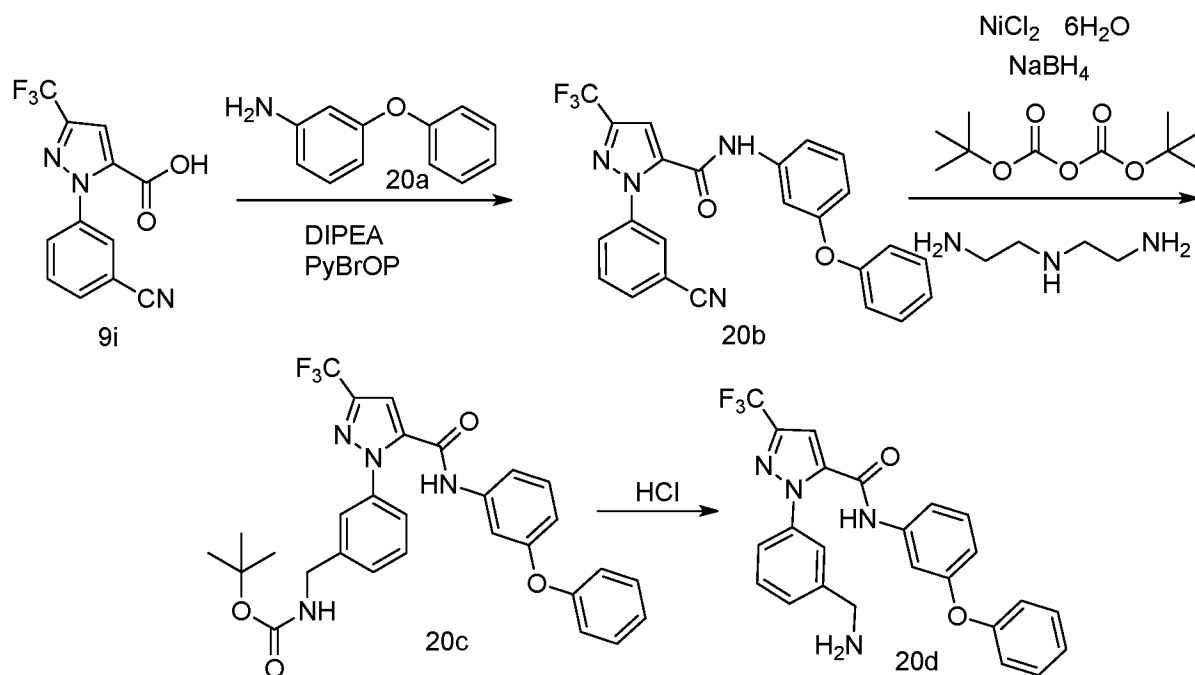
В раствор N-(3-бензилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**19b**) (200 мг, 0,448 ммоль) в метаноле (4 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (296 мг, 1,344 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (22,00 мг, 0,093 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (104 мг, 2,69 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,100 мл, 0,914 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (50 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 4:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-бензилфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**19c**) (121 мг, 26% за две стадии) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,72 – 6,87 (m, 15H), 4,19 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР+) 473,4 (M+23).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-бензилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**19d**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-бензилфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**19c**) (105 мг, 0,191 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) по каплям добавляли хлороводород (2,0 мл, 8,0 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимую часть очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-бензилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**19d**) (33 мг, 38%) в виде беловатого твердого вещества; $T_{пл}$: 69,9°C; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 6H), 7,33 – 7,25 (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73; МС (ИЭР+) 451,3 (M+1).

Схема 20



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**20d**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**20b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (400 мг, 1,423 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 3-феноксианилин (**20a**) (263 мг, 1,423 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,0 мл, 11,48 ммоль) и гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 682 мг, 1,434 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x75 мл), соевым раствором (75 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме.

Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**20b**) (296 мг, 46%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 2H), 7,51 – 7,27 (m, 5H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 2H), 6,83 – 6,78 (m, 1H); МС (ИЭР+) 471,2 (M+23).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-((3-феноксифенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**20c**)

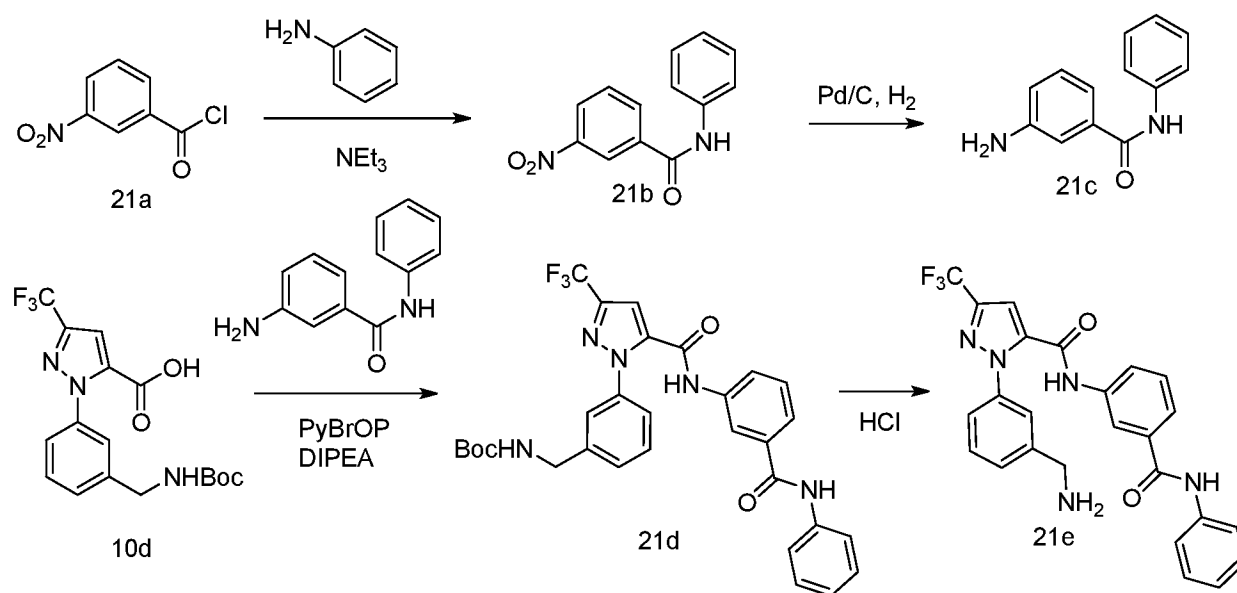
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**20b**) (200 мг, 0,446 ммоль) в метаноле (4 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (295 мг, 1,338 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (22,00 мг, 0,093 ммоль), затем медленно по частям добавляли боргидрид натрия (103 мг, 2,68 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,100 мл, 0,912 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (50 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-феноксифенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**20c**) (173 мг, 70%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 – 6,75 (m, 14H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР+) 475,4 (M+23).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**20d**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-феноксифенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**20c**) (115 мг, 0,208 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) по каплям добавляли хлороводород (2,2 мл, 8,8 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимую часть

очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**20d**) (70 мг, 74%) в виде беловатого твердого вещества; $T_{пл}$: 89,0°C; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,46 – 7,32 (m, 6H), 7,16 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,95 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,78; МС (ИЭР+) 453,3 (M+1).

Схема 21



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенилкарбамоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**21e**)

Стадия 1: Получение 3-нитро-N-фенилбензамида (**21b**)

В раствор анилина (2,94 мл, 32,2 ммоль) в этилацетате (30 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (5,39 мл, 38,7 ммоль), затем раствор 3-нитробензоилхлорида (5,98 г, 32,2 ммоль) в этилацетате (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и реакцию гасили водой (30 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением 3-нитро-N-фенилбензамида (**21b**) (2,93 г, 12,1 ммоль, выход 37,5%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.60 (s,

1H, обмен с D₂O), 8,79 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (dddd, *J* = 12,0, 7,8, 2,1, 1,1 Гц, 2H), 7,85 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 1H).

Стадия 2: Получение 3-амино-N-фенилбензамида (**21c**)

В суспензию палладия на углеродной подложке (5%) (0,149 г, 1,404 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли 3-нитро-N-фенилбензамид (3,4 г, 14,04 ммоль) и гидрировали при 45 psi (310 кПа) в аппарате Парра в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали в вакууме. Остаток сушили с получением 3-амино-N-фенилбензамида (**21c**) (2,872 г, 13,53 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,09 (s, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 2H), 7,43 - 7,25 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 3H), 6,75 (ddd, *J* = 7,9, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H, обмен с D₂O).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(фенилкарбамоил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**21d**)

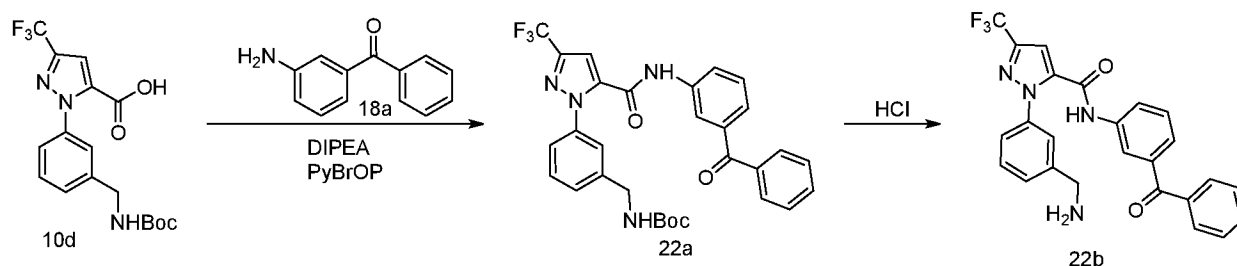
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,1 г, 0,26 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 3-амино-N-фенилбензамид (0,066 г, 0,311 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,362 мл, 2,076 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop, 0,133 г, 0,285 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (10 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, 0-100%) с получением трет-бутил-3-(5-(3-(фенилкарбамоил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**21d**) (77 мг, 0,133 ммоль, выход 51,2%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,56 - 7,31 (m, 8H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ИЭР+) 580,3 (M+1), 602,3 (M+23), (ИЭР-) 578,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенилкарбамоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**21e**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(3-(фенилкарбамоил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**21d**) (50 мг, 0,086 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли конц. хлороводородную кислоту (0,052 мл, 1,725 ммоль) и

перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Добавляли 20 экв. HCl и перемешивали при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Остаток сушили в вакууме в течение ночи, суспендировали в диэтиловом эфире (25 мл), грели при температуре обратной конденсации в течение 30 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили с получением дигидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенилкарбамоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**21e**) (45 мг, 0,081 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1H, обмен с D $_2$ O), 10,32 (s, 1H, обмен с D $_2$ O), 8,34 (s, 3H, обмен с D $_2$ O), 8,23 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 5H), 7,65 – 7,47 (m, 4H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 4,14 (s, 2H); МС (ИЭР+) 480,2 (M+1); (ИЭР-) 478,2 (M-1), 514,12 (M+35); анализ, расчет для C $_{25}$ H $_{20}$ F $_3$ N $_5$ O $_2$ (HCl) $_2$: C, 54,43; H, 4,02; N, 12,72; эксперимент C, 54,59; H, 4,55; N, 12,52.

Схема 22



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-бензоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**22b**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-((3-бензоилфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**22a**)

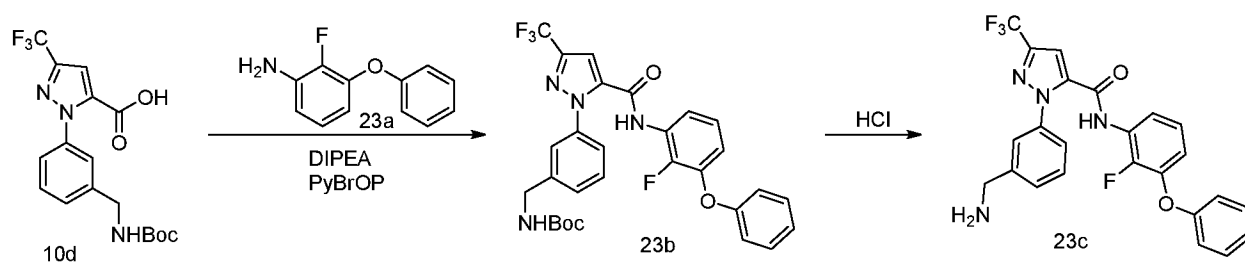
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (200 мг, 0,519 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли (3-аминофенил)(фенил)метанон (**18a**) (102 мг, 0,518 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,730 мл, 4,19 ммоль) и гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 248 мг, 0,552 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (100, 75 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO $_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-бензоилфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-

ил)бензилкарбамата (**22a**) (182 мг, 62%) в виде светло-желтого вязкого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,78 – 7,28 (m, 13H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); МС (ИЭР+) 587,3 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-бензоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**22b**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-бензоилфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**22a**) (0,15 г, 0,266 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) по каплям добавляли хлороводород (2,80 мл, 11,21 ммоль, 4М в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами и полученное твердое вещество собирали путем фильтрования. Светло-желтое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-бензоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**22b**) (75 мг, 61%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (dt, $J = 5,3, 2,5$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75; МС (ИЭР+) 465,2 (M+1).

Схема 23



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**23c**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-((2-фтор-3-феноксифенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**23b**)

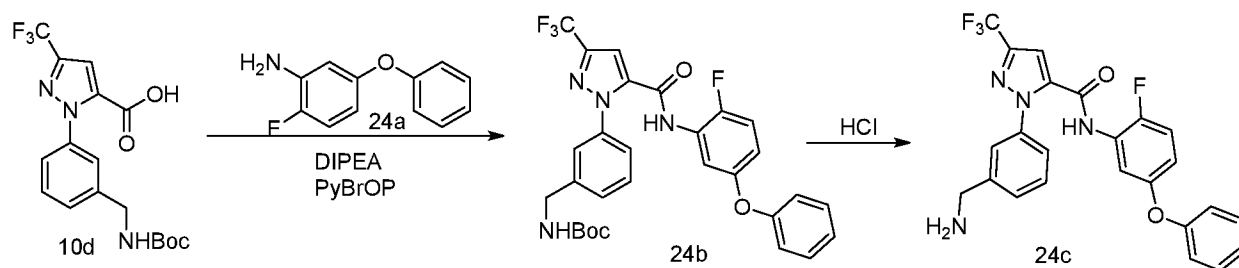
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (200 мг, 0,519 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-фтор-3-феноксанилин (**23a**) (105 мг, 0,519 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,730 мл, 4,19 ммоль) и гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония

(PyBrOP, 249 мг, 0,523 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2x75 мл), соевым раствором (750 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-3-(5-((2-фтор-3-феноксифенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**23b**) (72 мг, 24%) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,80 – 6,72 (m, 13H), 3,78 (s, 2H); MS (ИЭР+): 593,2 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**23c**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(2-фтор-3-феноксифенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**23b**) (70 мг, 0,123 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) по каплям добавляли хлороводород (1,3 мл, 5,2 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами и полученное твердое вещество собирали путем фильтрования. Светло-желтое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**23c**) (32 мг, 55%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 6H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 7,06 – 6,97 (m, 3H), 3,78 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,76, -139,25; MS (ИЭР+), 471,2 (M+1).

Схема 24



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**24c**)

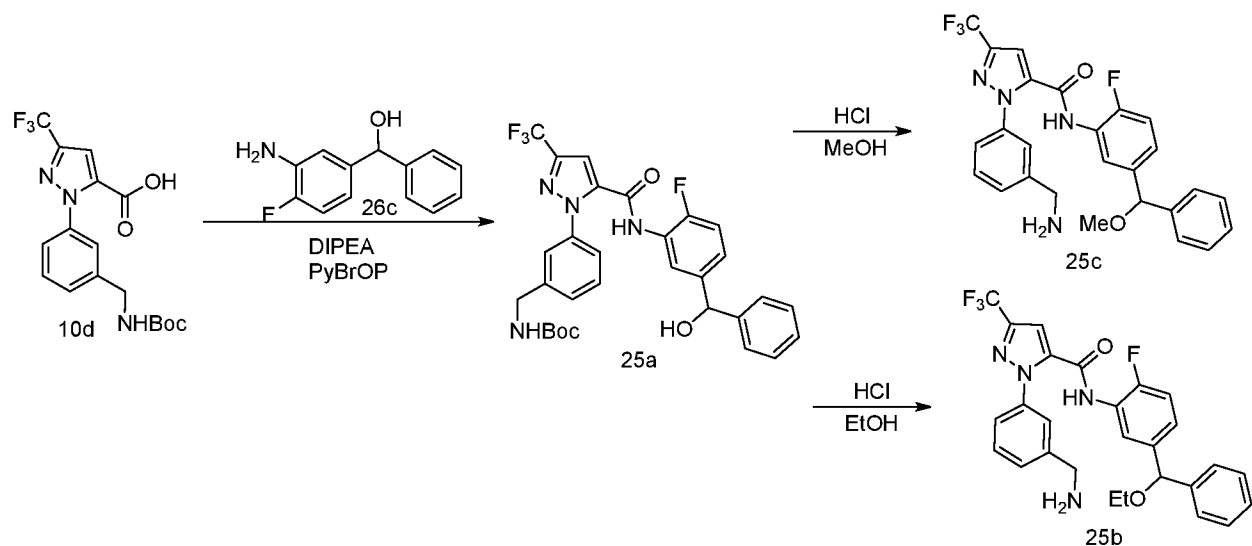
Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-((2-фтор-5-феноксифенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**24b**)

В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (152 мг, 0,394 ммоль) в ДМФ (3,5 мл) добавляли 2-фтор-5-феноксанилин (**24a**) (80 мг, 0,394 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,550 мл, 3,16 ммоль) и гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 189 мг, 0,398 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(2-фтор-5-феноксифенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**24b**) (57 мг, 25%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 – 6,86 (m, 13H), 4,18 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); (ИЭР+) 593,3 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**24c**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(2-фтор-5-феноксифенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**24b**) (55 мг, 0,096 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям добавляли хлороводород (1,0 мл, 4,0 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами и полученное твердое вещество собирали путем фильтрования. Полученное твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-феноксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**24c**) (20 мг, 44%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,30 (m, 7H), 7,15 (tt, *J* = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 2H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 3,95 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80, -127,85; MS (ИЭР+) 471,2 (M+1); (ИЭР-) 469,1 (M-1).

Схема 25



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(этоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**25b**) и 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(метокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**25c**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-((2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**25a**)

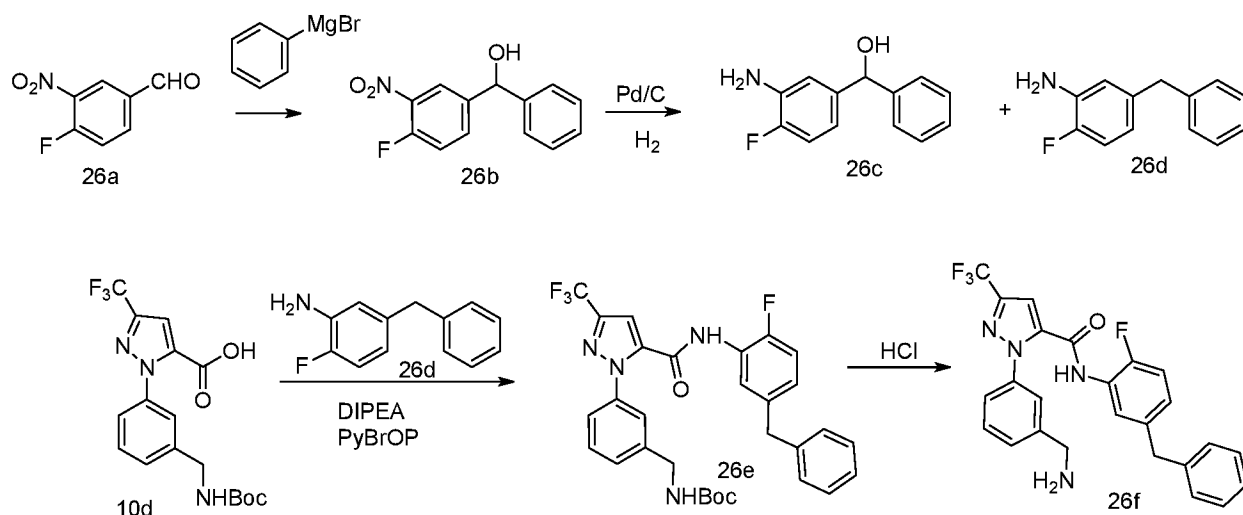
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (284 мг, 0,737 ммоль) в ДМФ (6,5 мл) добавляли (3-амино-4-фторфенил)(фенил)метанол (**26c**) (160 мг, 0,737 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,05 мл, 6,03 ммоль) и гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 353 мг, 0,742 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2x75 мл), солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**25a**) (196 мг, 46%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,64 – 7,14 (m, 14H), 6,00 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,69 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H); МС (ИЭР+) 607,3 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(этоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**25b**) и 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(метокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**25c**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**25a**) (0,18 г, 0,308 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) по каплям добавляли хлороводород (3,2 мл, 12,81 ммоль, 4М в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами (~80 мл) и декантировали с получением желтого маслянистого вещества. Часть нерастворенного желтого маслянистого вещества растворяли в этаноле и переводили в суспензию в силикагеле. Суспензию очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 3:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(этоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**25b**) (61 мг, 39%) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 18,4 Гц, 3H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (M, 5H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,42 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 1,16 (t, J = 7,0 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76, -122,95; МС (ИЭР+) 513,3 (M+1); (ИЭР-) 511,2 (M-1).

Другую часть нерастворенного желтого маслянистого вещества растворяли в метаноле и переводили в суспензию в силикагеле. Суспензию очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(метокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**25c**) (11 мг, 7,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,52 – 7,34 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 6H), 7,29 – 7,21 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,25 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77, -122,99; МС (ИЭР+) 499,3 (M+1); (ИЭР-) 497,3 (M-1); 533,3 (M+Cl).

Схема 26



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-бензил-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**26f**)

Стадия 1: Получение (4-фтор-3-нитрофенил)(фенил)метанола (**26b**)

В раствор 4-фтор-3-нитробензальдегида (**26a**) (4 г, 23,65 ммоль) в ТГФ (60 мл), охлажденный до 0°C, по каплям добавляли бромид фенилмагния (48,0 мл, 48,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (240 мл), экстрагировали смесь этилацетатом (300 мл, 150 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением (4-фтор-3-нитрофенил)(фенил)метанола (**26b**) (3,265 г, 56%) в виде коричневого вязкого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 – 6,51 (m, 14H), 4,20 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР+) 270,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (3-амино-4-фторфенил)(фенил)метанола (**26c**) и 5-бензил-2-фторанилина (**26d**)

В раствор (4-фтор-3-нитрофенил)(фенил)метанола (**26b**) (2 г, 8,09 ммоль) в этаноле (70 мл) и этилацетате (35 мл) добавляли 10% Pd/C (0,440 г, 0,413 ммоль), затем гидрировали (~50 psi, 345 кПа) в течение 4,5 часа. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite и обрабатывали фильтрат 4M HCl в 1,4-диоксане (~0,2 мл) и 4н. HCl (водн., ~0,2 мл) до pH= ~5. Концентрировали фильтрат в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением

1. (3-амино-4-фторфенил)(фенил)метанола (**26c**) (175 мг, 10%) в виде светло-коричневого вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,37 – 7,14 (m, 5H), 6,87 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,76 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 4,6, 2,2, 0,6 Гц, 1H), 5,75 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,52 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -137,89; МС (ИЭР+): 218,2 (M+1).
2. 5-бензил-2-фторанилина (**26d**) (1,084 г, 67%) в виде коричневого вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,34 – 7,11 (m, 5H), 6,86 (dd, *J* = 11,6, 8,2 Гц, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,36 (ddd, *J* = 8,2, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,76 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -139,01; МС (ИЭР+): 202,1 (M+1).

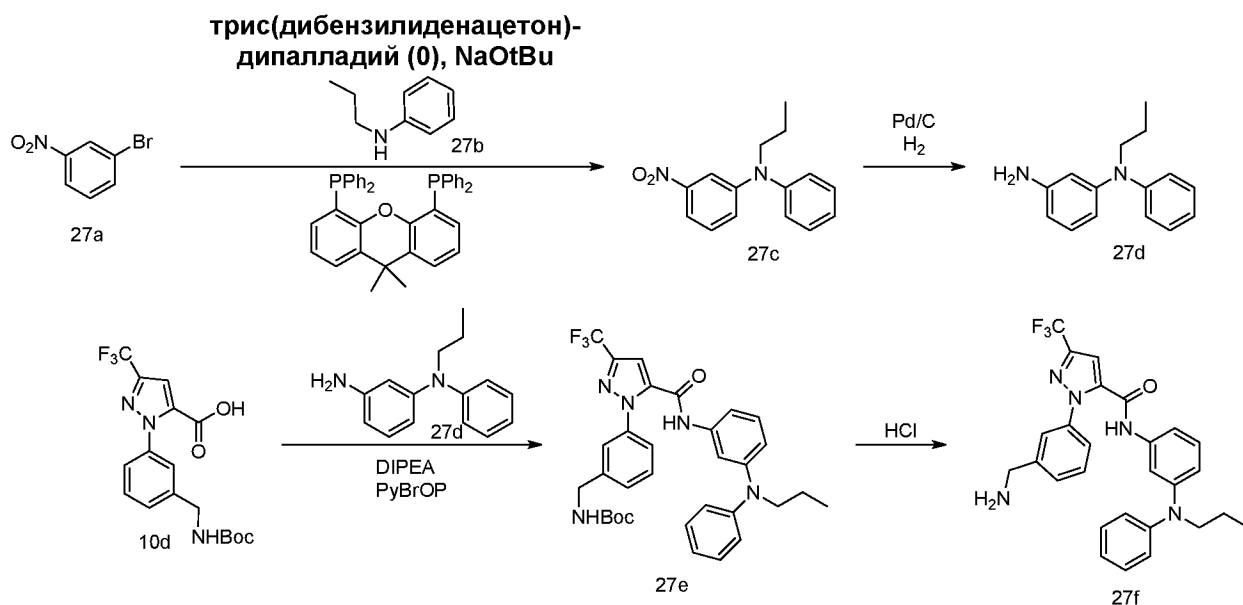
Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(5-бензил-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**26e**)

В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (303 мг, 0,786 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляли 5-бензил-2-фторанилин (**26d**) (158 мг, 0,786 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,1 мл, 6,31 ммоль) и гексафторфосфат (V) бромтрипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 377 мг, 0,793 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2x75 мл), соевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-бензил-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**26e**) (228 мг) в виде белого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 591,3 (M+23).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-бензил-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**26f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-бензил-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**26e**) (0,202 г, 0,355 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) по каплям добавляли хлороводород (3,7 мл, 14,78 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь разбавляли гексанами и полученное желтое твердое вещество собирали путем фильтрования. Желтое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-бензил-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**26f**) (99 мг) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,35 – 7,25 (m, 3H), 7,27 – 7,15 (m, 4H), 7,13 (ddt, J = 8,5, 5,0, 2,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,78 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75, -125,06; МС (ИЭР+) 469,3 (M+1); (ИЭР-) 467,2 (M-1).

Схема 27



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**27f**)

Стадия 1: Получение 3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (**27c**)

В раствор 1-бром-3-нитробензола (**27a**) (3 г, 14,85 ммоль) и N-пропиланилина (**27b**) (2,41 г, 17,82 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (1,142 г, 11,88 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (0,859 г, 1,485 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,408 г, 0,446 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (75 мл), экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (**27c**) (2,931 г, 11,44 ммоль, выход 77%) в виде коричнево-желтой маслянистой жидкости. Выделенный продукт имел недостаточно высокую чистоту, но она была достаточной для применения в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 257,2 (M+1).

Стадия 2: Получение N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамина (**27d**)

В раствор 3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (**27c**) (2,9 г, 11,31 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий (10% Pd на углеродной подложке, 0,241 г). Смесь гидрировали в течение 2 часов, фильтровали через подложку с Celite и концентрировали фильтрат досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии

(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамина (**27d**) (1,195 г, 5,28 ммоль, выход 46,7%) в виде темно-зеленой маслянистой жидкости; МС (ИЭР+) 227,2 (M+1).

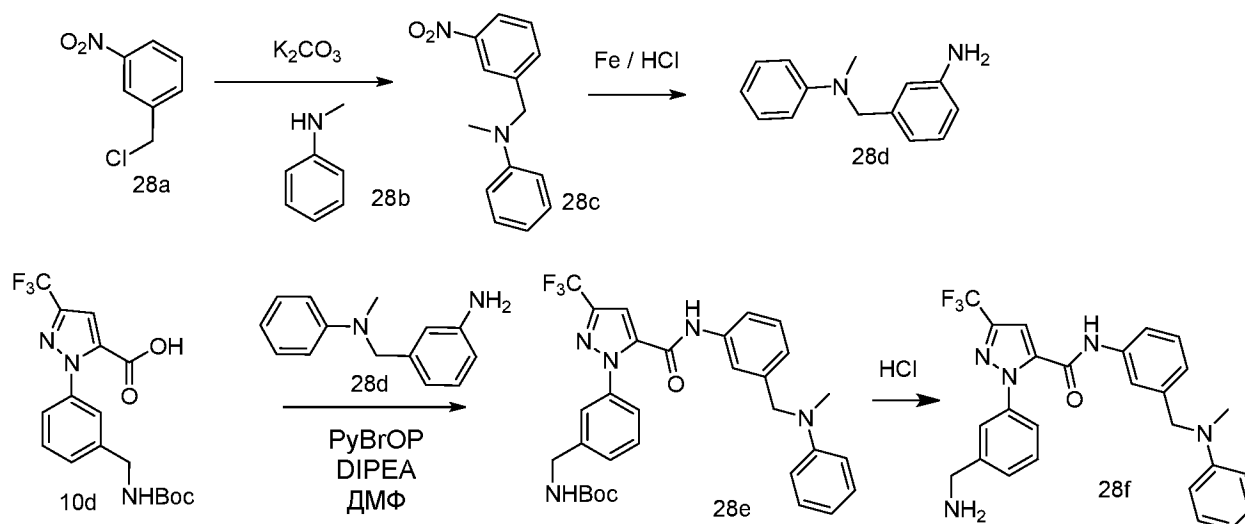
Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(фенил(пропил)амино)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**27e**)

В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,19 г, 0,493 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамин (**27d**) (0,134 г, 0,592 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,687 мл, 3,94 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop, 0,253 г, 0,542 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и концентрировали досуха в вакууме. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (50, 20 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-25%] с получением трет-бутил-3-(5-(3-(фенил(пропил)амино)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**27e**) (0,199 г, 0,335 ммоль, выход 68,0%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 616,3 (M+Na), (ИЭР-) 592,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**27f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(фенил(пропил)амино)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**27e**) (0,183 г, 0,308 ммоль) в диоксане (4 мл) по каплям добавляли хлороводород (4M в диоксане, 4,32 мл, 17,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Концентрировали реакцию досуха в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**27f**) (0,086 г, 0,174 ммоль, выход 56,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,53 (s, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,34–7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 3H), 6,71– 6,67 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,68 – 3,54 (m, 2H), 1,57 (h, $J = 7,5$ Гц, 2H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73; МС (ИЭР+) 494,3 (M+1), (ИЭР-) 492,2 (M-1), 528,2 (M+Cl).

Схема 28



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((метил(фенил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**28f**)

Стадия 1: Получение N-метил-N-(3-нитробензил)анилина (**28c**)

В раствор 1-(хлорметил)-3-нитробензола (**28a**) (4 г, 23,31 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли N-метиланилин (**28b**) (2,53 мл, 23,31 ммоль), затем карбонат калия (20,94 г, 152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением N-метил-N-(3-нитробензил)анилина (**28c**), который обладал достаточной чистотой для применения на следующей стадии; МС (ИЭР+) 243,2 (M+1).

Стадия 2: Получение N-(3-аминобензил)-N-метиланилина (**28d**)

В перемешиваемый раствор N-метил-N-(3-нитробензил)анилина (**28c**) (1,5 г, 6,19 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли порошок железа (1,729 г, 31,0 ммоль), нагревали до 60°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакцию гасили путем добавления воды (100 мл) и фильтровали смесь. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли слои в этилацетате, промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением N-(3-аминобензил)-N-метиланилина (**28d**) (533 мг,

2,51 ммоль, выход 40,6%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,19 – 7,06 (m, 2H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 6,73 – 6,64 (m, 2H), 6,58 (tt, J = 7,2, 1,0 Гц, 1H), 6,49 – 6,36 (m, 3H), 5,46 (s, 2H, обмен с D_2O), 4,39 (s, 2H), 2,98 (s, 3H); МС (ИЭР+) 213,2 (M+1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((3-((метил(фенил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**28e**)

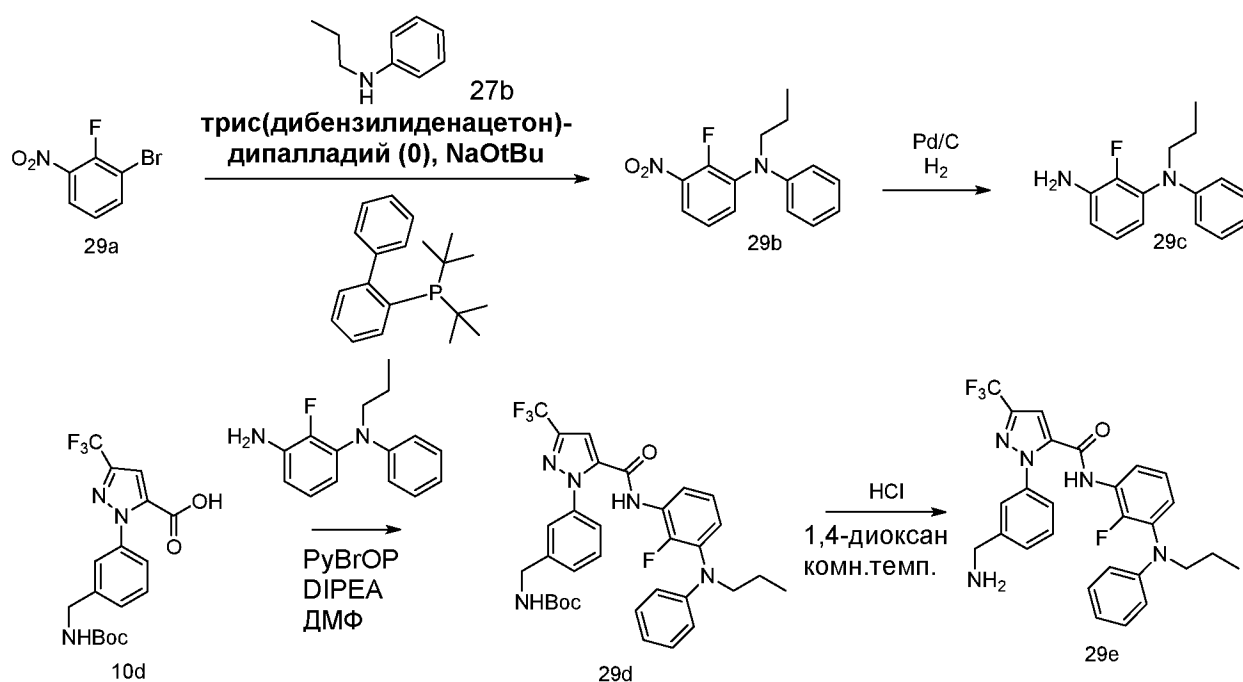
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (193 мг, 0,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,697 мл, 4,00 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,697 мл, 4,00 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBroP , 256 мг, 0,55 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали гексанами в смеси этилацетат/гексаны, 0-100%) с получением трет-бутил-3-(5-((3-((метил(фенил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**28e**) (110 мг, 0,190 ммоль, выход 37,9%) в виде бесцветного липкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,59 – 7,45 (m, 4H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,27 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,19 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР+) 580,4 (M+1), 602,4 (M+23), (ИЭР-) 578,4 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((метил(фенил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**28f**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-((3-((метил(фенил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**28e**) (100 мг, 0,173 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли HCl (0,575 мл, 6,90 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток сушили в вакууме в течение ночи, суспендировали в диэтиловом эфире (25 мл), грели в течение 30 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((метил(фенил)амино)метил)фенил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**28f**) (75 мг, 0,145 ммоль, выход 84%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 25,7 Гц, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,13 (d, J = 5,7 Гц, 3H), 3,02 (s, 3H); МС (ИЭР+) 480,3 (M+1); (ИЭР-) 478,2 (M-1), 514,2 (M+35).

Схема 29



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**29e**)

Стадия 1: Получение 2-фтор-3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (**29b**)

В раствор 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (**29a**) (3 г, 13,64 ммоль) и N-пропиланилина (**27b**) (2,213 г, 16,36 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (1,048 г, 10,91 ммоль), бифенил-2-ил-ди-трет-бутилфосфин (0,407 г, 1,364 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,375 г, 0,409 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в положительном токе азота. Реакцию гасили водой (75 мл), экстрагировали смесь этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 2-фтор-3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (**29b**) (3,451 г, 12,58 ммоль, выход 92%) в виде коричнево-желтой

маслянистой жидкости, который обладал достаточной чистотой для использования на следующей стадии; МС (ИЭР+) 275,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-фтор-N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамина (**29c**)

В раствор 2-фтор-3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (**29b**) (3,4 г, 12,40 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий (10% на углеродной подложке, 0,264 г, 2,479 ммоль). Смесь гидрировали в течение 2,5 часа, фильтровали через подложку с Celite и концентрировали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 2-фтор-N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамина (**29c**) (0,295 г, 1,207 ммоль, выход 9,74%) в виде коричневой маслянистой жидкости; МС (ИЭР+) 245,2 (M+1); (ИЭР-) 243,2 (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(2-фтор-3-(фенил(пропил)амино)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**29d**)

В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,190 г, 0,493 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,98 мл, 38,5 ммоль) добавляли 2-фтор-N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамин (**29c**) (0,145 г, 0,592 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,687 мл, 3,94 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBroP, 0,253 г, 0,542 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 17 часов. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл, 20 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, 0-100%) с получением трет-бутил-3-(5-(2-фтор-3-(фенил(пропил)амино)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**29d**) (0,182 г, 0,298 ммоль, выход 60,3%) в виде белого твердого вещества.

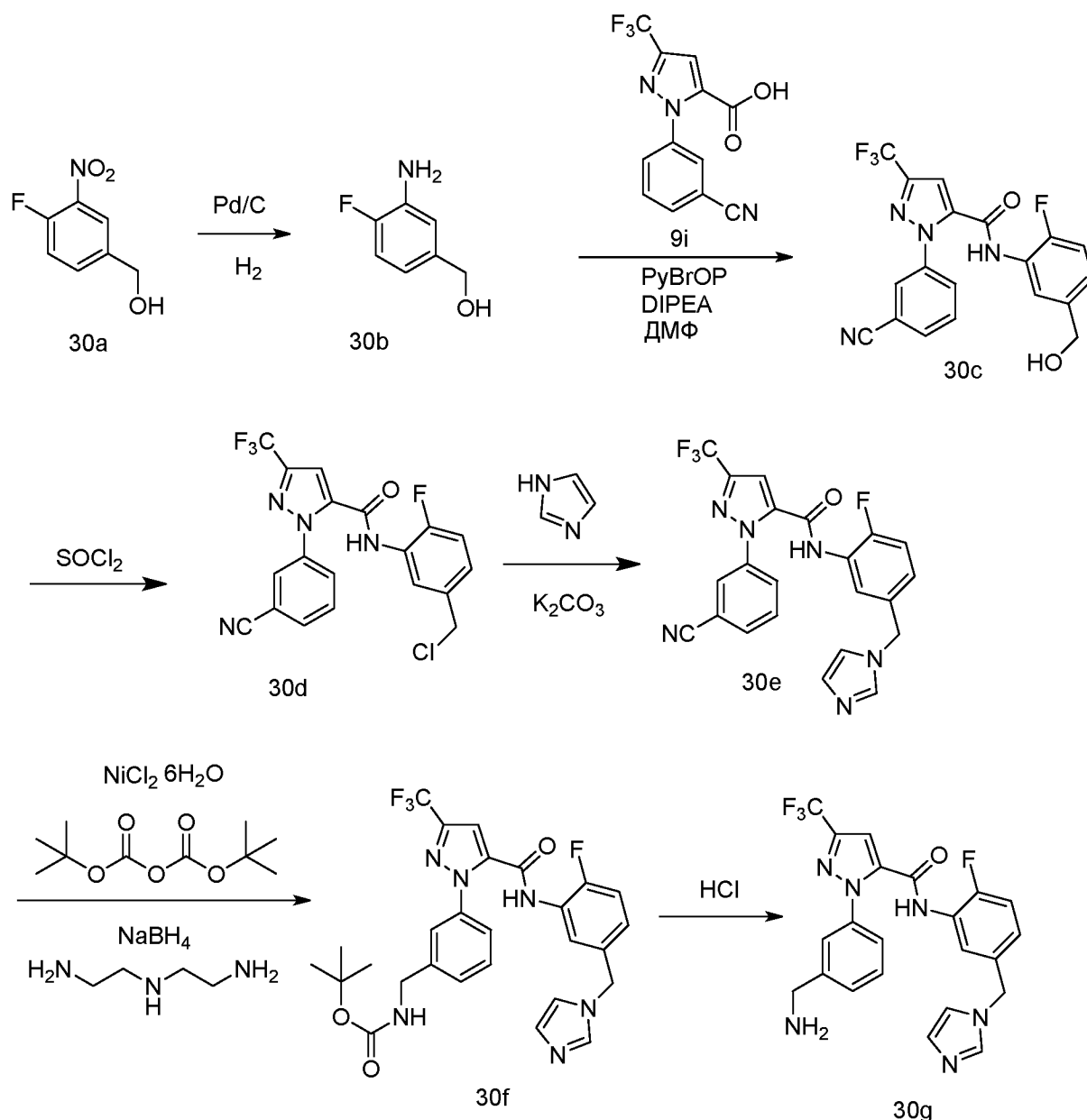
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,57 (s, 1H), 7,53 – 7,31 (m, 4H), 7,28 – 7,15 (m, 4H), 6,94 – 6,83 (m, 4H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,68 – 3,51 (m, 2H), 1,55 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82, -129,49; МС (ИЭР+) 634,33 (M+Na), МС (ИЭР-) 610,31 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**29e**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(2-фтор-3-(фенил(пропил)амино)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**29d**) (0,166 г, 0,271 ммоль) в диоксане (4 мл) по каплям добавляли хлороводород (4н. в диоксане) (3,80 мл, 15,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Анализ ТСХ (CHCl₃/MeOH, 8/2, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении, остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**29e**) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 4H), 6,95 – 6,82 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 1,54 (h, *J* = 7,3 Гц, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75, -129,55; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 512,3 (M+1), (ИЭР⁻) 510,3 (M-1), 546,2 (M+Cl).

Схема 30



Пример получения N-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**30g**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)метанола (**30b**)

В раствор (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (**30a**) (3,81 г, 22,24 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (10%) (0,39 г, 3,67 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 1 часа. Удаляли катализатор путем фильтрования через Celite и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетат/метанол (9:1) в гексанах] с получением (3-амино-4-фторфенил)метанола (**30b**) (3,05 г, 21,61 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,89 (dd, J = 11,6, 8,2 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 9,1,

2,1 Гц, 1H), 6,52 – 6,33 (m, 1H), 5,20 – 4,91 (m, 3H), 4,32 (dd, J = 5,8, 0,9 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -138,13.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**30c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (5,67 г, 20,15 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли (3-амино-4-фторфенил)метанол (**30b**) (2,37 г, 16,79 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (14,62 мл, 84 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyVtop) (8,61 г, 18,47 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), промывали солевым раствором (25 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетат/метанол (9/1) в гексанах] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**30c**) (1,66 г, 4,11 ммоль, выход 24,45%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,18 – 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 2H), 5,30 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98, -124,32; МС (ИЭР+) 427,2 (M+Na), (ИЭР-) 403,2 (M-1).

Стадия 3: Получение N-(5-(хлорметил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**30d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**30c**) (1,66 г, 4,11 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,798 мл, 24,63 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением белого остатка. Остаток растворяли в CHCl₃ и обрабатывали силикагелем (2 г). Полученную взвесь очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-50%) с получением N-(5-(хлорметил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**30d**) (1,353 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 8,01 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 3H), 7,43 – 7,22 (m, 2H), 4,77 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98 (d, J = 6,8 Гц), -121,36.

Стадия 4: Получение N-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**30e**)

В перемешиваемый раствор N-(5-(хлорметил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**30d**) (0,15 г, 0,355 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли имидазол (0,121 г, 1,774 ммоль) и карбонат калия (0,343 г, 2,484 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и полученный остаток растворяли в метаноле и фильтровали через подложку с Celite®. Выпаривали фильтрат досуха и полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% метанола в хлороформе) с получением N-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**30e**) (0,107 г, выход 66,4%) в виде белой твердой пены; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,13 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 10,4, 8,5 Гц, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 6,90 (t, J = 1,1 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98 (d, J = 5,4 Гц), -122,18; МС (ИЭР+) 455,2 (M+1), (ИЭР-) 453,2 (M-1).

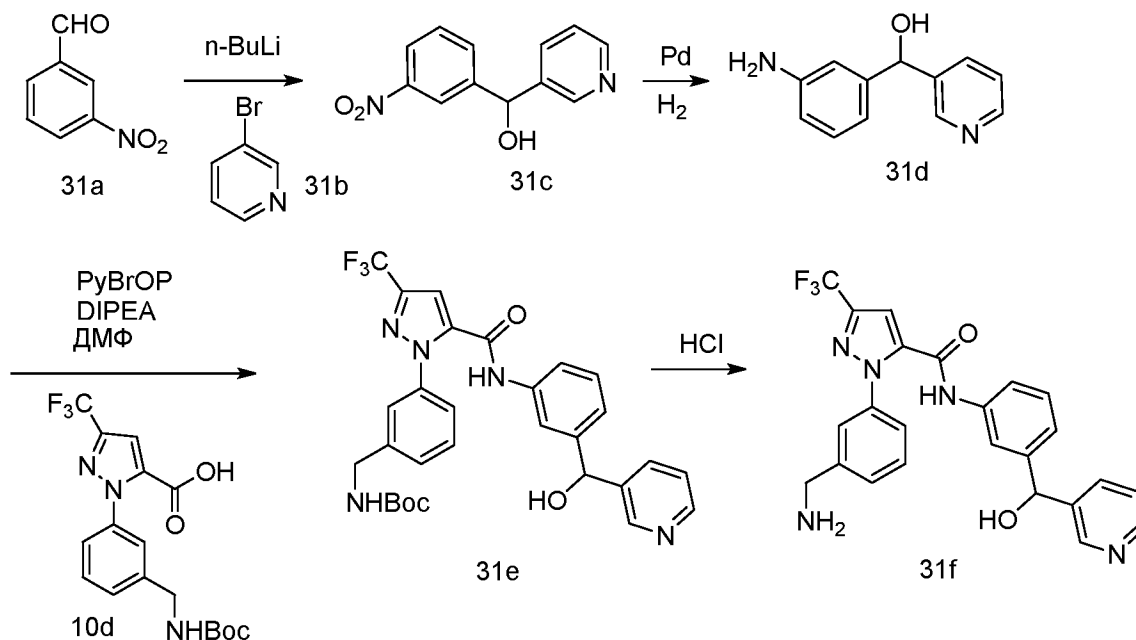
Стадия 5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**30f**)

В перемешиваемый раствор N-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**30e**) (0,1 г, 0,22 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат [(Boc)₂O] (0,144 г, 0,66 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (10,46 мг, 0,044 ммоль), затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,050 г, 1,320 ммоль) в течение 5 минут. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,048 мл, 0,440 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в смеси вода/этилацетат (1:1, по 25 мл). Отделяли органический слой и концентрировали досуха в вакууме, полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% этилацетат/гексаны) с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**30f**) (0,042 г, 0,075 ммоль, выход 34,2%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 559,3 (M+1), (ИЭР-) 557,2 (M-1).

Стадия 6: Получение N-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**30g**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**30f**) (0,022 г, 0,039 ммоль) в диоксане (4 мл) по каплям добавляли хлороводород (4н. в диоксане, 0,551 мл, 2,206 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% метанола в хлороформе) с получением N-(5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**30g**) (0,016 г, 0,035 ммоль, выход 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,58 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,77 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,21 (s, 1H), 8,37 (s, 3H, обмен с D_2O), 7,75 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,69 (ddd, $J = 11,3, 3,6, 1,7$ Гц, 4H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -121,10; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 459,3 (M+1), (ИЭР $^-$) 457,3 (M-1), 493,2 (M+Cl).

Схема 31



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**31f**)

Стадия 1: Получение (3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**31c**)

В раствор 3-бромпиридина (**31b**) (2,89 мл, 30,0 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при -78°C по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (15,94 мл, 25,5 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при -78°C . К 3-литийсодержащему пиридину по каплям добавляли раствор 3-нитробензальдегида (**31a**) (4,53 г, 30 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Отделяли органический слой, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**31c**) (2,842 г, 12,34 ммоль, выход 41,1%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,30 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,12 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 1,1$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,78 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,9, 4,7, 0,9$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H); МС (ИЭР+) 231,1 (M+1), (ИЭР-) 459,4 (2M-1).

Стадия 2: Получение (3-аминофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**31d**)

В раствор (3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**31c**) (1 г, 4,34 ммоль) в этаноле (36 мл) и этилацетате (18 мл) добавляли 10% Pd/C (0,1 г) и гидрировали при ~ 50 psi (345 кПа) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite и концентрировали фильтрат в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x12 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением (3-аминофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**31d**) (209 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (dt, $J = 2,2, 0,7$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,68 (dddd, $J = 7,8, 2,3, 1,7, 0,6$ Гц, 1H), 7,31 (ddd, $J = 7,8, 4,7, 0,9$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,61 – 6,56 (m, 1H), 6,55 – 6,48 (m, 1H), 6,40 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,58 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H); МС (ИЭР+) 201,1 (M + 1).

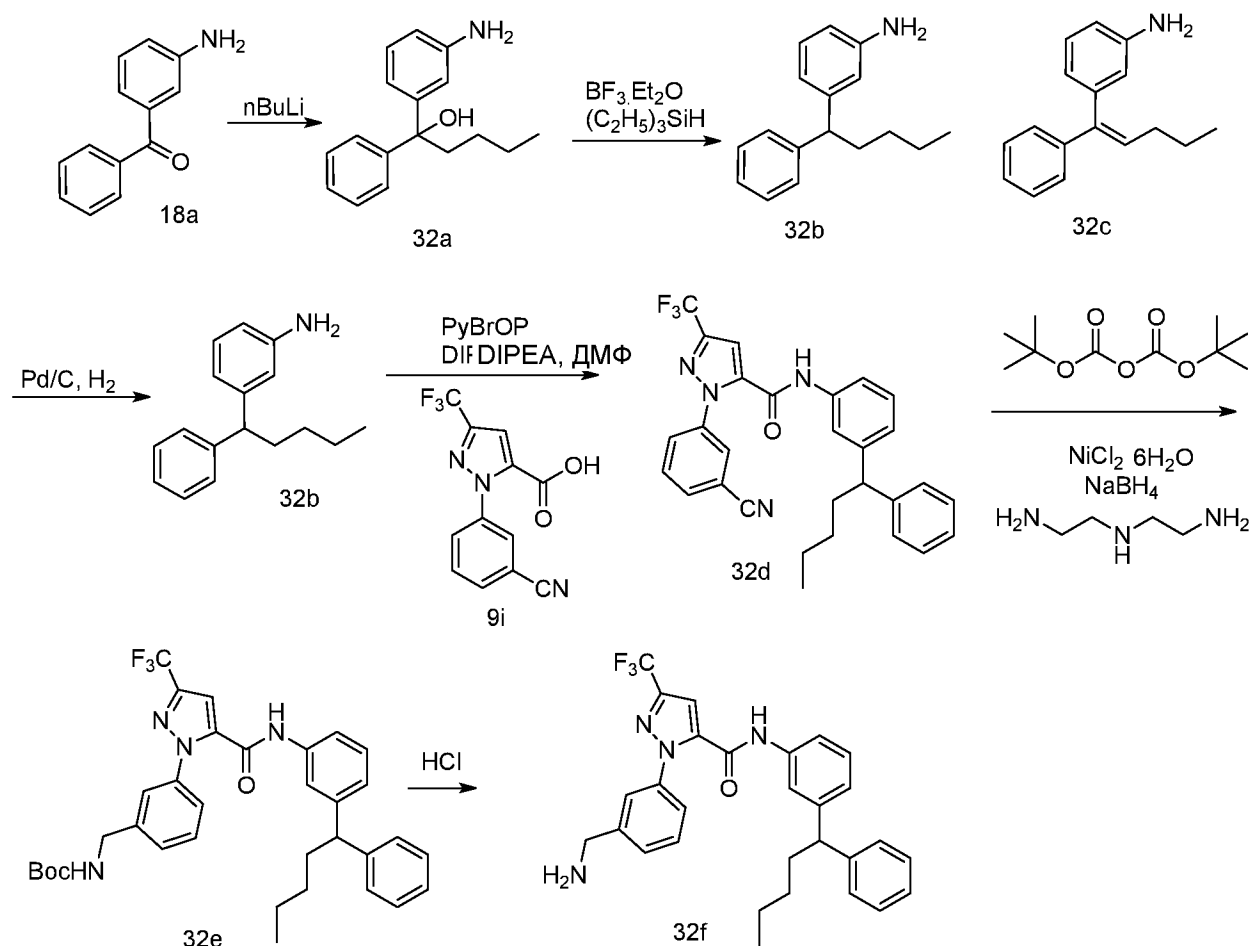
Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(3-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**31e**)

В раствор (3-аминофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**31d**) (80 мг, 0,400 ммоль) в N,N -диметилформамиде (4 мл) добавляли 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**10d**) (154 мг, 0,400 ммоль), N -этил- N -изопропилпропан-2-амин (0,560 мл, 3,22 ммоль) и гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrop , 192 мг, 0,403 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 22 часов и разбавляли этилацетатом (120 мл). Реакционную смесь промывали водой (2x60 мл), солевым раствором (60 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**31e**) (153 мг, 68%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,43 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (dt, *J* = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,64 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,60 – 7,11 (m, 10H), 6,14 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80; МС (ИЭР+) 568,3 (M + 1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**31f**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**31e**) (135 мг, 0,238 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами и декантировали. Остаток промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый продукт растворяли в смеси хлороформ (40 мл)/этанол (10,00 мл) и переводили в суспензию с использованием 2 г силикагеля. Суспензию очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**31f**) (93 мг, 84%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,43 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,15 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,77 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73; МС (ИЭР+) 468,3 (M+1).



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(1-фенилпентил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**32f**)

Стадия 1: Получение 1-(3-аминофенил)-1-фенилпентан-1-ола (**32a**)

В перемешиваемый раствор (3-аминофенил)(фенил)метанола (**18a**) (2 г, 10,14 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли n-BuLi (19,01 мл, 30,4 ммоль, 1,6М в гексанах) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь, гасили путем добавления раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный остаток 1-(3-аминофенил)-1-фенилпентан-1-ола (**32a**) использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ИЭР-) 254,1 (М-1)

Стадия 2: Получение 3-(1-фенилпентил)анилина (**32b**) и (Z)-3-(1-фенилпент-1-ен-1-ил)анилина (**32c**)

В раствор 1-(3-аминофенил)-1-фенилпентан-1-ола (**32a**) (0,7 г, 2,74 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли комплекс диэтилового эфира и трифторида бора (0,695 мл, 5,48 ммоль), триэтилсилан (1,751 мл, 10,97 ммоль) и перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления раствора хлорида аммония и экстрагировали смесь дихлорметаном (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением соединения, содержащего неразделимую смесь 3-(1-фенилпентил)анилина (**32b**) и (Z)-3-(1-фенилпент-1-ен-1-ил)анилина (**32c**). Полученную смесь использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 238,2 (M+1) (**32c**) и 240,2 (M+1, **32b**), (ИЭР-) 239,1 (M-1, **32b**).

Стадия 3: Получение чистого 3-(1-фенилпентил)анилина (**32b**)

В суспензию Pd-C (10% на углеродной подложке) (10,76 мг, 0,101 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли смесь 3-(1-фенилпентил)анилина (**32b**) и (Z)-3-(1-фенилпент-1-ен-1-ил)анилина (**32c**) (240 мг, 1,011 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением 3-(1-фенилпентил)анилина (155 мг, 0,648 ммоль, выход 64,0%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,25 (d, J = 4,9 Гц, 4H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,49 - 6,41 (m, 2H), 6,34 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,69 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 1,22 - 1,05 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 240,2 (M+1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(1-фенилпентил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**32d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (147 мг, 0,522 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,16 мл, 40,8 ммоль) добавляли раствор 3-(1-фенилпентил)анилина (**32b**) (150 мг, 0,627 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,16 мл, 40,8 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 268 мг, 0,575 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и реакцию гасили водой (25 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали гексанами в смесях этилацетат/гексаны, 0-20%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(1-фенилпентил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**32d**) (155 мг, 0,308 ммоль, выход 59,0%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ

10,61 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 5H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 3,88 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 1,95 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,16 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 525,3, (ИЭР-) 501,2 (M-1).

Стадия 5: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(1-фенилпентил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**32e**)

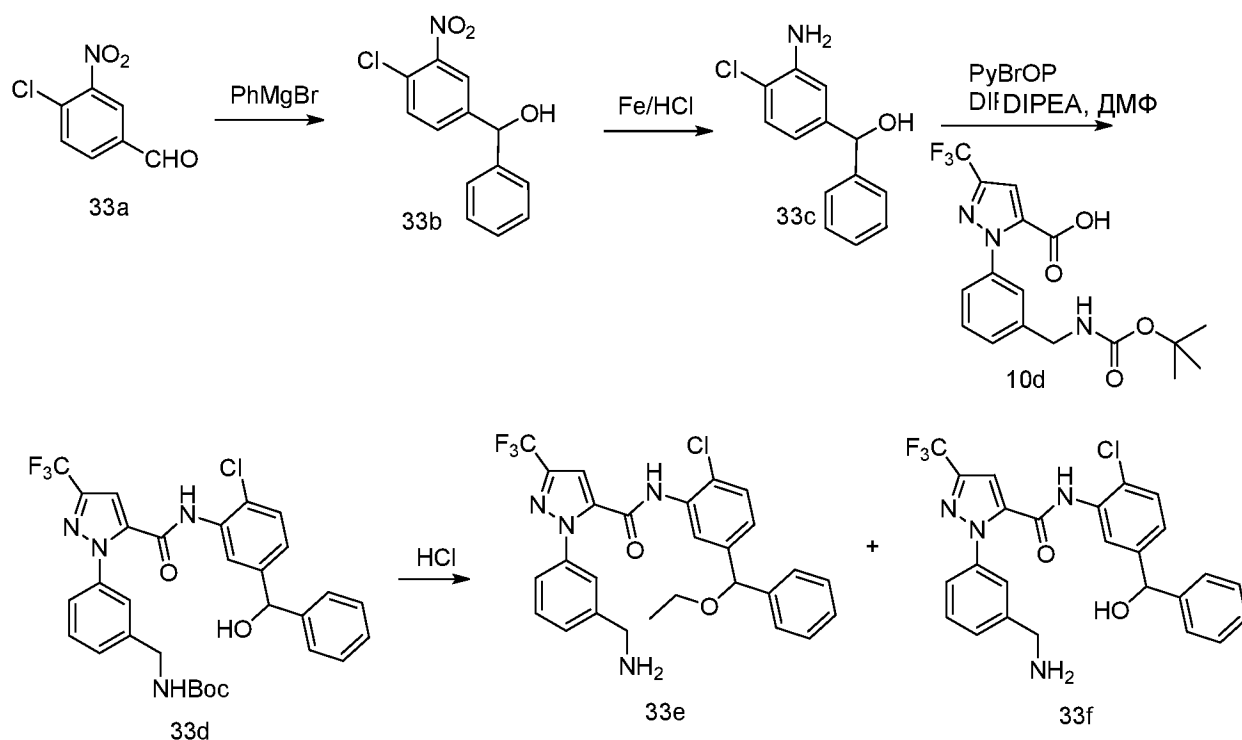
В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(1-фенилпентил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**32d**) (137 мг, 0,273 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (178 мг, 0,818 ммоль), хлорид никеля (II) (12,96 мг, 0,055 ммоль) и по частям боргидрид натрия (61,9 мг, 1,636 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 36 минут при комнатной температуре, реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,059 мл, 0,545 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. К остатку добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-(1-фенилпентил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**32e**) (75 мг, выход 45,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 5H), 7,15 (dt, J = 8,6, 4,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,87 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 1,98 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,28 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,22 - 1,10 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 629,3 (M+Na), (ИЭР-) 605,2 (M-1), 641,3 (M+Cl).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(1-фенилпентил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**32f**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(3-(1-фенилпентил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**32e**) (0,065 г, 0,107 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (0,357 мл, 4,29 ммоль) и нагревали до температуры обратной конденсации в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. К остатку добавляли метанол (50 мл) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (25 мл) и выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме с

получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(1-фенилпентил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**32f**) (60 мг) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,71 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,31 (s, 3H, обмен с D_2O), 7,71(d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 4H), 7,32 - 7,20 (m, 5H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 1,98 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,29 (p, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,16 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 0,82 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) 507,3 (M+1), 508,3 (M+2), (ИЭР-) 505,2 (M-1), 541,2 (M+35).

Схема 33



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-(этокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**33e**) и 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**33f**)

Стадия 1: Получение (4-хлор-3-нитрофенил)(фенил)метанола (**33b**)

В раствор 4-хлор-3-нитробензальдегида (**33a**) (1 г, 5,39 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), охлажденный до 0°C , по каплям добавляли бромид фенилмагния (8,08 мл, 8,08 ммоль, 1M раствор в ТГФ) в течение 2 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 14 часов, гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной

флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат, 0-100%) с получением чистого (4-хлор-3-нитрофенил)(фенил)метанола (**33b**) (653 мг, выход 46,0%) в виде желтого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,31 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 4,0 Гц, 1H); МС (ИЭР+) 286,1 (M+23), 262,1 (M-1), 308,1 (M+35).

Стадия 2: Получение (3-амино-4-хлорфенил)(фенил)метанола (**33c**)

В перемешиваемый раствор (4-хлор-3-нитрофенил)(фенил)метанола (**33b**) (600 мг, 2,276 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли порошок железа (762 мг, 13,65 ммоль) и грели при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этанолом (100 мл) и фильтровали через целит. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА 80 в хлороформе) с получением (3-амино-4-хлорфенил)(фенил)метанола (**33c**) (383 мг, 1,639 ммоль, выход 72,0%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,37 - 7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H, обмен с D₂O), 5,53 (s, 1H), 5,29 (s, 2H, обмен с D₂O); МС (ИЭР+) 234,1 (M+1), 236,1 (M+3).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(2-хлор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**33d**)

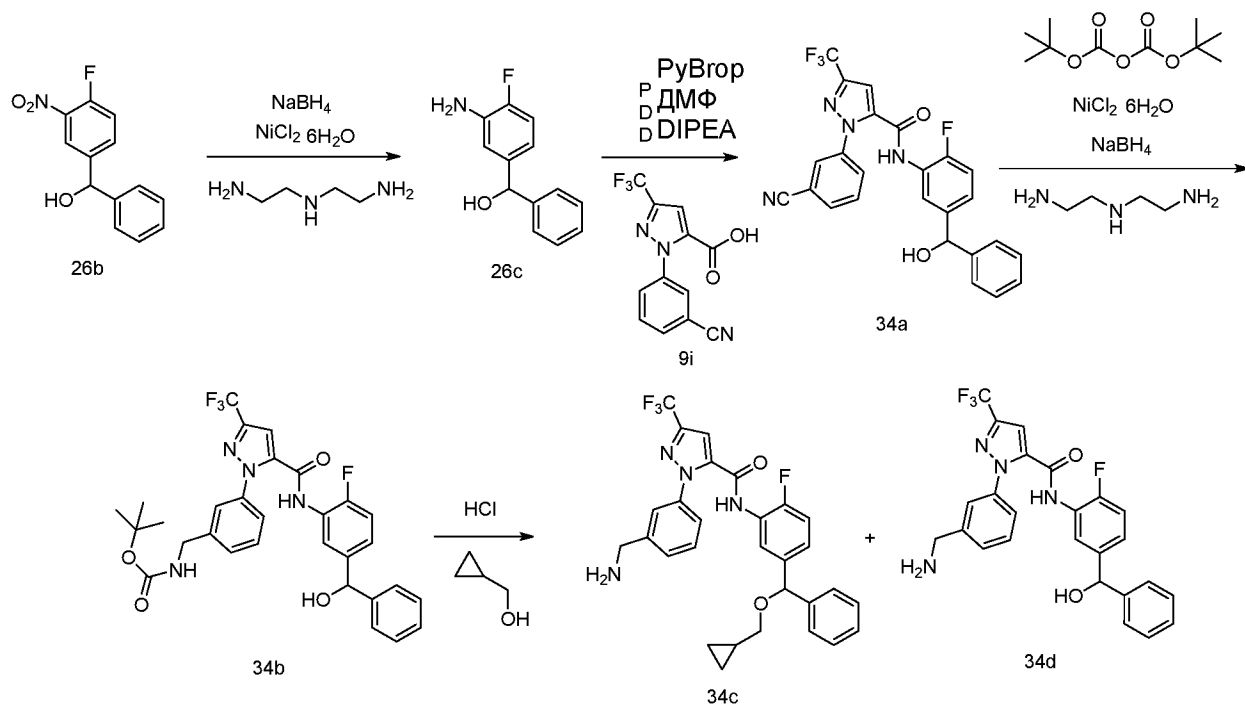
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,193 г, 0,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,02 мл, 39,0 ммоль) добавляли (3-амино-4-хлорфенил)(фенил)метанол (**33c**) (0,140 г, 0,6 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,697 мл, 4,0 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (0,256 г, 0,55 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл и 50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, 0-100%) с получением трет-бутил-3-(5-(2-хлор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**33d**) (0,059 г, выход 19,63%) в виде маслянистой жидкости. МС (ИЭР-) 599,2, 601,2 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-(этокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**33e**) и 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**33f**)

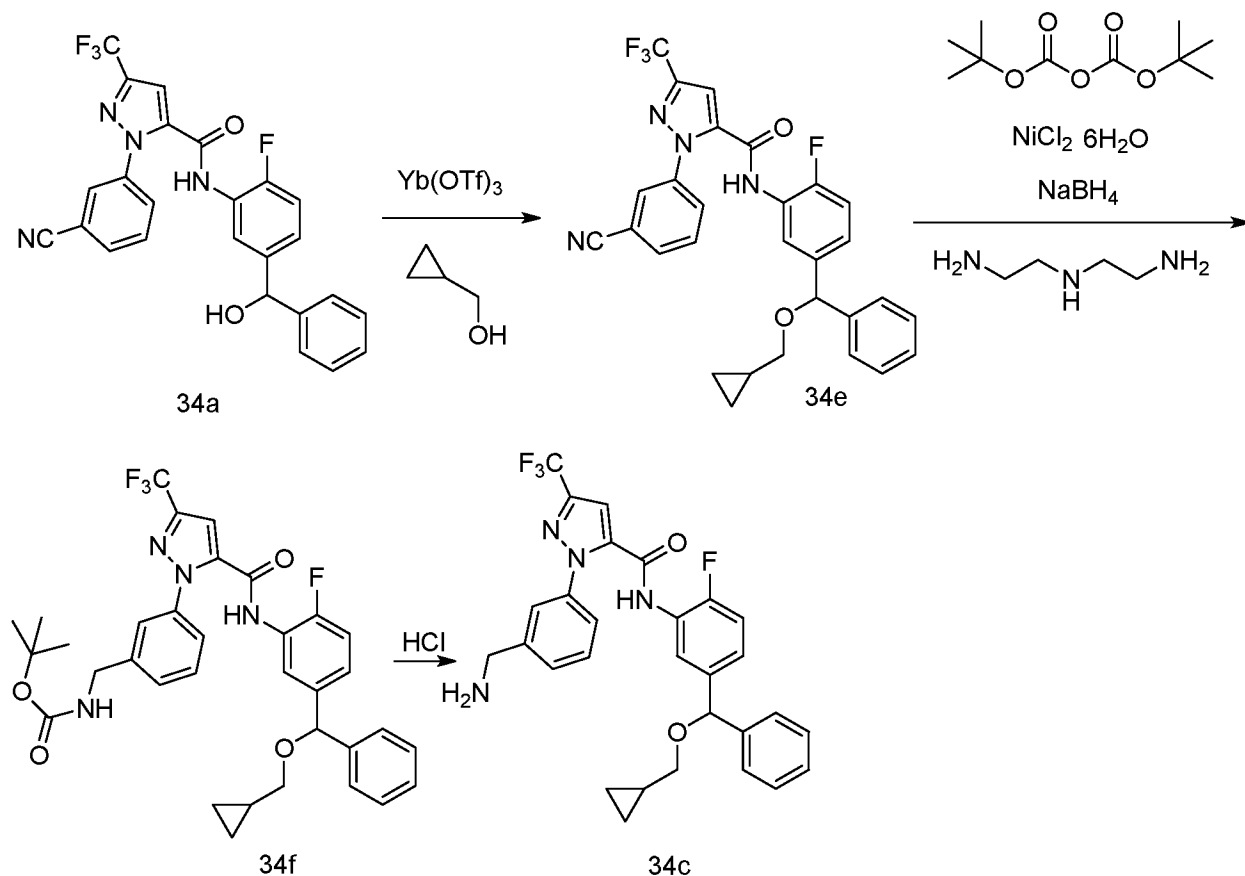
В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(2-хлор-5-(гидрокси(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**33d**) (0,053 г, 0,088 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли конц. HCl (0,294 мл, 3,53 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 2 часов и концентрировали в вакууме для удаления избытка хлороводородной кислоты. Остаток растворяли в этаноле и наносили на силикагель. Взвесь силикагеля очищали путем колоночной флэш-хроматографии (элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-20%) с получением:

1. 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-(этокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**33e**) (7 мг, 15,01%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,52 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,53 (t, J = 8,9 Гц, 4H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,34 (t, J = 4,5 Гц, 6H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,16 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 529,2 (M), 531,2 (M+2); (ИЭР-) 529,1 (M), 527,1 (M-2).
2. 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**33f**) (8 мг, выход 18,11%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19 (d, J = 190,4 Гц, 1H, обмен с D₂O), 7,55 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,16 (m, 9H), 6,08 (d, J = 4,2 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,70 (s, 1H), 3,80 (s, 2H). МС (ИЭР+) 501,1 (M), 503,1 (M+2); (ИЭР-) 499,1 (M-1).

Схема 34



Альтернативный способ



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**34c**) и 1-(3-

(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**34d**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)(фенил)метанола (**26c**)

В перемешиваемый раствор (4-фтор-3-нитрофенил)(фенил)метанола (**26b**) (1,077 г, 4,36 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,259 г, 1,089 ммоль), затем по частям боргидрид натрия (0,989 г, 26,1 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,941 мл, 8,71 ммоль), смесь перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (25 мл), промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%) с получением (3-амино-4-фторфенил)(фенил)метанола (**26c**) (0,813 г, выход 86%) в виде маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,36 – 7,25 (m, 4H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 11,5, 8,2 Гц, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,50 (ddd, *J* = 8,2, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 5,76 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,52 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -137,80 - - 137,95 (m); МС (ИЭР+) 218 (M+1); (ИЭР-) 216 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**34a**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1 г, 3,56 ммоль) в N,N-диметилформамиде (21,48 мл), последовательно добавляли (3-амино-4-фторфенил)(фенил)метанол (**26c**) (0,773 г, 3,56 ммоль), гексафторфосфат бром-*трис*-пирролидинофосфония (PyBrop) (1,658 г, 3,56 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,10 мл, 17,78 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и реакцию гасили водой (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением (**34a**) (0,763 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,12 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7,

1,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,27 (q, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,69 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,99, -123,32; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 503,1 (M+Na), (ИЭР⁻) 479,1 (M-1), 959,3 (2M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**34b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**34a**) (0,730 г, 1,520 ммоль) в безводном метаноле (15 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат [(Boc)₂O] (0,995 г, 4,56 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,072 г, 0,304 ммоль) и небольшими порциями боргидрид натрия (0,345 г, 9,12 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,328 мл, 3,04 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакцию смесь в вакууме и обрабатывали остаток водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO₄ и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**34b**) (0,458 г, выход 52%) в виде маслянистого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 6,00 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,69 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,38 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82, -123,71; МС (ИЭР⁺) 607,2 (M+Na), (ИЭР⁻) 583,2 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**34c**) и 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**34d**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**34b**) (0,277 г, 0,474 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли хлороводород (4M в

1,4-диоксане, 6,87 мл, 27,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли 75 мл гексанов и собирали полученное маслянистое твердое вещество путем фильтрования. Остаток (маслянистое твердое вещество) перерастворяли в смеси хлороформ (40 мл)/циклопропилметанол (1,880 мл, 22,75 ммоль), добавляли 3 г силикагеля и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали смесь досуха в вакууме и полученную взвесь очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%)] с получением:

1. 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**34d**) (19 мг, выход 8%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,17 (m, 8H), 6,01 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D₂O) δ 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,38 - 7,18 (m, 8H), 5,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75, -123,78; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 485,2 (M+1), 969,4 (2M+1), (ИЭР⁻) 483,2 (M-1), 519,2 (M+Cl), 967,3 (2M-1).
2. Вторая очистка фракций, содержащих примеси, на колонке [(силикагель, 12 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 100%)] приводила к получению 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**34c**) (39 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 4,4$ Гц, 5H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 2H), 0,21 - 0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75, -122,96; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 539,3 (M+1), (ИЭР⁻) 537,2 (M-1); анализ, расчет для C₂₉H₂₆F₄N₄O₂: С, 64,68; Н, 4,87; N, 10,40; эксперимент: С, 64,58; Н, 5,07; N, 10,19.

Альтернативный способ получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**34c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**34e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**34a**) (1,1 г, 2,290 ммоль) в

циклопропилметаноле (14,80 мл, 206 ммоль) добавляли трифторметансульфонат иттербия (III) (1,065 г, 1,717 ммоль) и грели при перемешивании при 80°C в течение 16 часов. Откачивали избыток растворителя и сушили остаток при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**34e**) (1,014 г, выход 83%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,18 – 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 4H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 3,22 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,04 (dddd, *J* = 12,2, 8,1, 4,0, 2,6 Гц, 1H), 0,53 – 0,39 (m, 2H), 0,14 (tq, *J* = 4,6, 2,1 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,99, -122,52; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 557,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 533,1 (M-1); ИКС (KBr, см⁻¹): 2235 см⁻¹ (валентные колебания C-N).

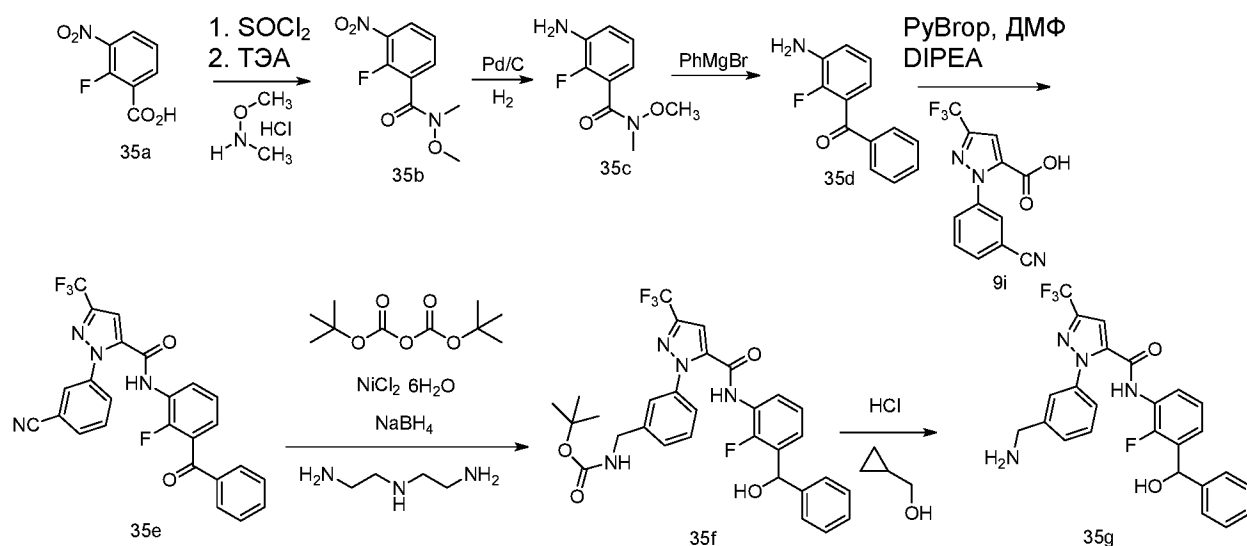
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**34f**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**34e**) (0,996 г, 1,863 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат [(Boc)₂O] (1,220 г, 5,59 ммоль), небольшими порциями боргидрид натрия (0,423 г, 11,18 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие проходило с выделением тепла и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**34f**) (445 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,58 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 7,51 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 7H), 7,29 – 7,21 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,22 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,10 – 0,99 (m, 1H), 0,51 – 0,41 (m, 2H), 0,19 – 0,10 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,83, -122,90; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 661,29 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 637,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**34c**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**34f**) (0,431 г, 0,675 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (9,79 мл, 39,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**34c**) (0,209 г, 0,388 ммоль, выход 57,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,58 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 4,4 Гц, 5H), 7,28-7,20 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,54-0,38 (m, 2H), 0,21-0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75, -122,96; МС (ИЭР+) 539,3 (M+1), (ИЭР-) 537,2 (M-1). Анализ, расчет для C₂₉H₂₆F₄N₄O₂: С, 64,68; Н, 4,87; N, 10,40; эксперимент: С, 64,58; Н, 5,07; N, 10,19.

Схема 35



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**35g**)

Стадия 1: Получение 2-фтор-N-метокси-N-метил-3-нитробензамида (**35b**)

В раствор 2-фтор-3-нитробензойной кислоты (**35a**) (5,0 г, 27,0 ммоль) в толуоле (20,0 мл) добавляли тионилхлорид (19,71 мл, 270 ммоль), одну каплю ДМФ и грели при

температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме, перегоняли один раз совместно с толуолом (10 мл) и сушили в вакууме для удаления следов тионилхлорида. Полученный хлорангидрид растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли при комнатной температуре гидроклорид N,O-диметилгидроксиламина (3,95 г, 40,5 ммоль) и триэтиламин (18,82 мл, 135 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, промывали водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 2-фтор-N-метокси-N-метил-3-нитробензамида (**35b**) (5,062 г, выход 82%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (ddd, $J = 8,3, 7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,93 (ddd, $J = 7,5, 5,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,5, 7,7, 1,0$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,00 (t, $J = 6,6$ Гц); МС (ИЭР+) 251,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение метил-3-амино-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (**35c**)

В раствор 2-фтор-N-метокси-N-метил-3-нитробензамида (**35b**) (3,792 г, 16,62 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (0,8 г) и гидрировали смесь при 50 psi (345 кПа) в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь через Celite и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением метил-3-амино-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (**35c**) (3,072 г, 15,50 ммоль, выход 93%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,90 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,80 (td, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,49 (ddd, $J = 7,5, 5,7, 1,8$ Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,62 – 3,43 (m, 3H), 3,22 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -138,16; МС (ИЭР+) 221,1 (M+Na).

Стадия 3: Получение (3-амино-2-фторфенил)(фенил)метанона (**35d**)

Раствор метил-3-амино-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (**35c**) (2,8 г, 14,13 ммоль) в ТГФ (60 мл) охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали бромидом фенилмагния (28,7 мл, 28,7 ммоль), затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакцию гасили нас. хлоридом аммония (120 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2x100 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г,

элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 50%)] с получением (3-амино-2-фторфенил)(фенил)метанона (**35d**) (1,297 г, выход 43%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,08 – 6,92 (m, 2H), 6,67 – 6,55 (m, 1H), 5,44 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -135,94; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 238,1 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 214,0 (M-1).

Стадия 4: Получение N-(3-бензоил-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**35e**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,38 г, 4,91 ммоль), (3-амино-2-фторфенил)(фенил)метанона (**35d**) (1,056 г, 4,91 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл), последовательно добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (2,288 г, 4,91 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,27 мл, 24,54 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением N-(3-бензоил-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**35e**) (0,287 г, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,85 (td, $J = 7,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,3, 7,0$ Гц, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 8,13 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,1, 2,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,84 (td, $J = 7,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 5H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -61,00, -122,24; ИКС (КВг, cm^{-1}): 2233 cm^{-1} (валентные колебания C-N); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 479,1 (M+1), 501,1 (M+Na), (ИЭР $^-$) 477,1 (M-1), 955,2 (M+Cl).

Стадия 5: Получение трет-бутил-3-(5-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**35f**)

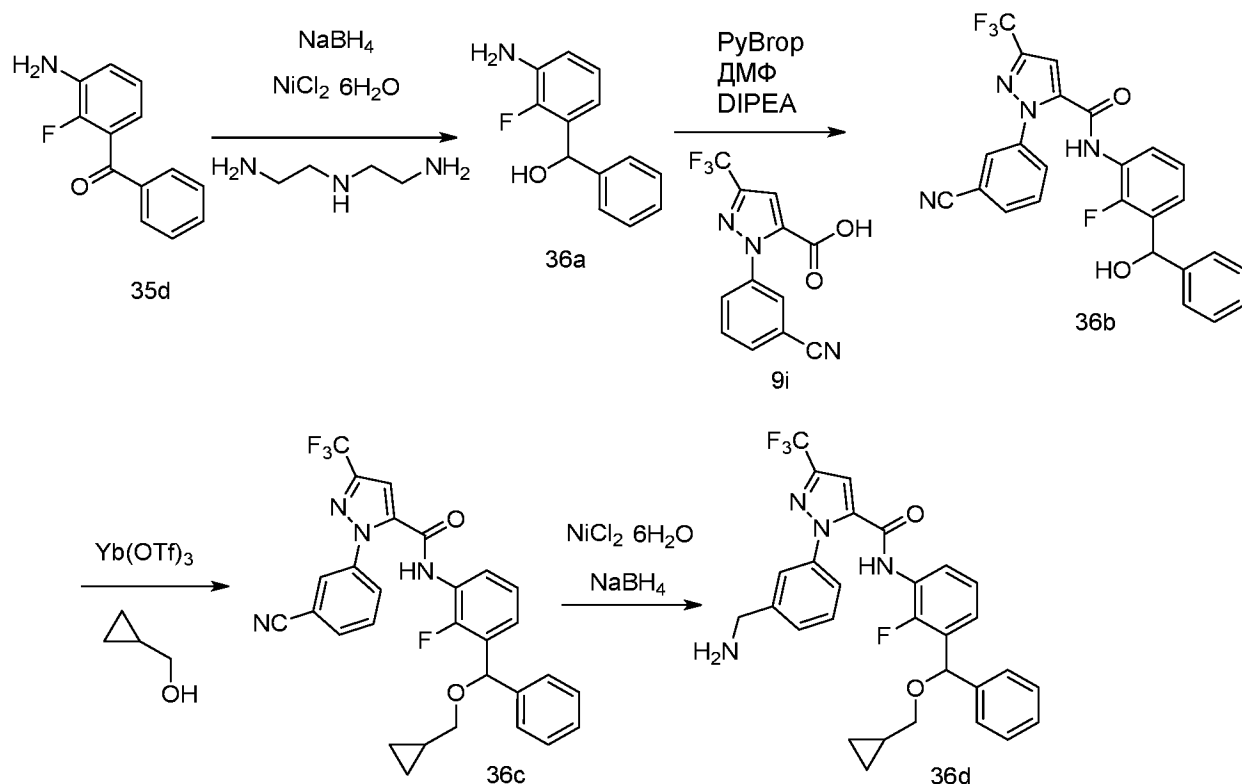
В перемешиваемый раствор N-(3-бензоил-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**35e**) (0,276 г, 0,577 ммоль) в безводном

метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат [(Boc)₂O] (0,378 г, 1,731 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,027 г, 0,115 ммоль), затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,131 г, 3,46 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 минут при 0°C, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,125 мл, 1,154 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(2-фтор-3-(гидрокси-(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**35f**) (0,212 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,58 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,08 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,93 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,83, -127,57; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 607,2 (M+Na), (ИЭР⁻) 583,2 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксоамида (**35g**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**35f**) (0,151 г, 0,258 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) по каплям добавляли хлороводород (2,78 мл, 11,11 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси хлороформ/циклопропилметанол (1,452 мл, 17,57 ммоль) и суспендировали с использованием 2 г силикагеля, затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 100%)] с получением ВСХ-6967 (0,109 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,64 (s, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 5H), 7,32 (d, *J* = 6,5 Гц, 4H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,92 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -127,34; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 485,2 (M+1), (ИЭР⁻) 483,2 (M-1), 519,1 (M+Cl).

Схема 36



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксоамида (**36d**)

Стадия 1: Получение (3-амино-2-фторфенил)(фенил)метанола (**36a**)

В перемешиваемый раствор (3-амино-2-фторфенил)(фенил)метанола (**35d**) (1,25 г, 5,81 ммоль) в безводном метаноле (50 мл), охлажденный до 0°C, добавляли хлорид никеля (II) (0,345 г, 1,452 ммоль) и небольшими порциями боргидрид натрия (0,879 г, 23,23 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,255 мл, 11,62 ммоль), перемешивали в течение еще 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 50%)] с получением (3-амино-2-фторфенил)(фенил)метанола (**36a**) (0,834 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,37 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 1H), 6,64 (dddd, *J* = 18,3, 9,3, 7,1, 1,8 Гц, 2H), 5,94 – 5,74 (m, 2H), 5,03 (s, 2H, обмен с D₂O); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -140,94; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 240,1 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 216,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**36b**)

В 250 мл одnogорлую колбу, содержащую раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,263 г, 4,49 ммоль), (3-амино-2-фторфенил)(фенил)метанола (**36a**) (0,813 г, 3,74 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФ) (22,60 мл, 292 ммоль), последовательно добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBtop, 2,094 г, 4,49 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (3,26 мл, 18,71 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**36b**) (1,378 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 7,99 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,09 (d, J = 4,3 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,93 (d, J = 3,7 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -61,00, -127,24; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 503,1 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 479,1 (M-1); ИКС (КВг, см⁻¹): 2235 см⁻¹ (валентные колебания C-N).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**36c**)

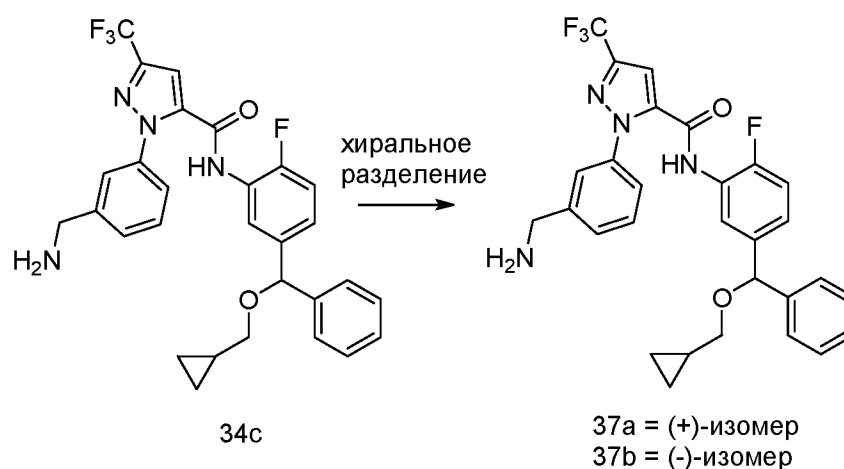
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**36b**) (0,193 г, 0,402 ммоль) в циклопропилметаноле (2,89 мл, 40,2 ммоль) добавляли трифторметансульфонат иттербия (III) (0,498 г, 0,803 ммоль) и грели при 80°C в течение 16 часов. Откачивали избыток растворителя, разбавляли хлороформом (2x50 мл) и фильтровали через подложку с Celite. Концентрировали фильтрат в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**36c**) (63 мг, выход 29%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (t, J

= 7,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 5H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,27 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 1H), 0,52 - 0,42 (m, 2H), 0,20 - 0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ - 60,99, -126,92; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 557,16 (M+Na), (ИЭР $^-$) 533,22 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**36d**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**36c**) (0,060 г, 0,112 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,027 г, 0,112 ммоль) и небольшими порциями боргидрид натрия (0,025 г, 0,674 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 2x12 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, 0-100%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**36d**) (24 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,58 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 6H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,27 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 2H), 0,15 (ddd, $J = 5,5, 4,7, 3,6$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D $_2$ O) δ 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 4,5$ Гц, 5H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,27 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,13 - 0,98 (m, 1H), 0,56 - 0,40 (m, 2H), 0,15 (dt, $J = 4,4, 2,8$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76, -127,15; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 539,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 537,2 (M-1), 573,1 (M+Cl).

Схема 37

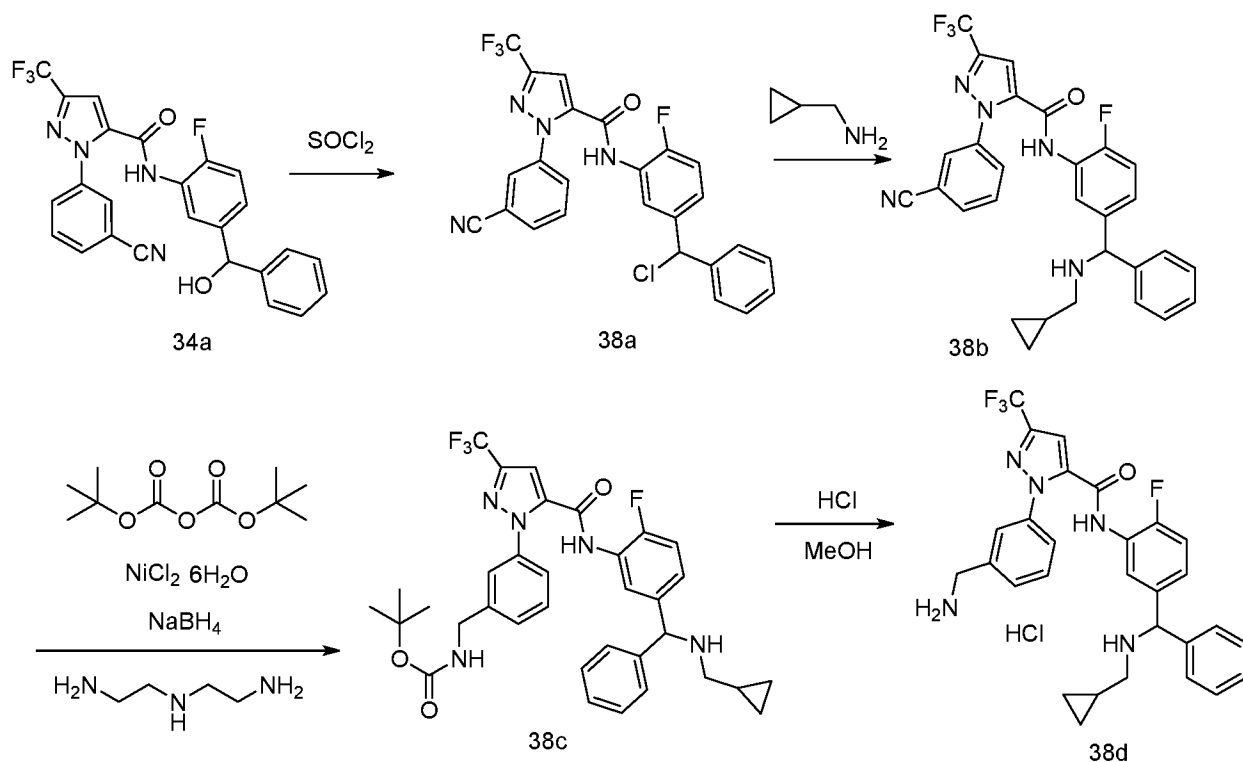


Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**37a**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**37b**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**34c**) (1,24 г) очищали посредством хирального разделения путем ВЭЖХ с использованием колонки Chiral AD-H (80/20/0,1 гексан/этанол/ТЭА), 0,8 мл/мин, УФ 260 нм, цикл 20 минут (температура 20°C) с получением:

1. (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**37a**) (213 мг, э.и. = 18,32%), $R_t = 14,453$ [40,8415% (-)-изомер]; $R_t = 15,713$ [59,1585%, (+)-изомер]. Полученное вещество повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2x12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетат/метанол (9:1) в гексанах) с получением 45 мг чистого продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,58 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 4,3$ Гц, 5H), 7,25 (dd, $J = 8,3, 3,8$ Гц, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,03 (dd, $J = 11,7, 5,5$ Гц, 1H), 0,56-0,39 (m, 2H), 0,22-0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73, -122,98; МС (ИЭР+) 539,2 (M+1), 537,2 (M-1), 573,1 (M+Cl).
2. (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**37b**) (55 мг, э.и. = 37,8%), $R_t = 14,433$ [68,9002%, (-)-изомер], $R_t = 15,793$ [31,0998, (+)-изомер]. Полученное вещество повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)) с получением 12,3 мг чистого продукта, $[\alpha]_D = -3,90$ [CH_3OH , 0,615].

Схема 38



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**38d**)

Стадия 1: Получение N-(5-(хлор(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**38a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**34a**) (0,462 г, 0,962 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,211 мл, 2,89 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением N-(5-(хлор(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**38a**) (0,208 г, 0,417 ммоль, выход 43,4%) в виде бледно-желтого маслянистого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,05 (t, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,8 Гц, 2H), 7,88 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 3H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,9, 4,9, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (dd, *J* = 10,0, 8,7 Гц, 1H), 7,32 (dt, *J* = 4,3, 1,1 Гц, 4H), 6,57 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -61,09, -121,678; МС (ИЭР+) 534,2 (M+1); (ИЭР-) 533,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**38b**)

В раствор N-(5-(хлор(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**38a**) (0,17 г, 0,341 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли циклопропилметанамин (0,591 мл, 6,82 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Добавляли дополнительное количество циклопропилметанамина (0,591 мл, 6,82 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 48 часов. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2x10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали 0-100% смесями этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**38b**) (0,12 г, 0,225 ммоль, выход 66,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,15 (m, 6H), 4,84 (s, 1H), 2,26 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 1H), 0,43 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (dd, J = 5,3, 3,9 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -61,06, -123,36; МС (ИЭР+) 534,2 (M+1); (ИЭР-) 533,2 (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(5-(((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**38c**)

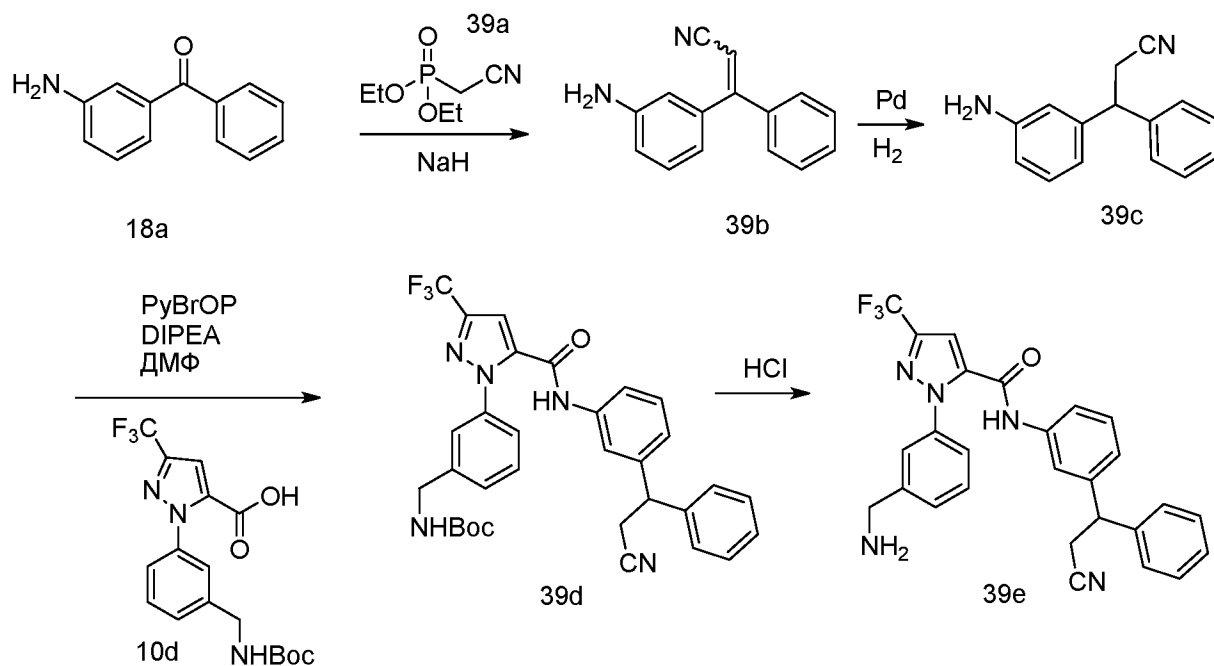
В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**38b**) (0,12 г, 0,225 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат [(Вос) $_2$ О] (0,196 г, 0,900 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,013 г, 0,056 ммоль). В реакционную смесь небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,051 г, 1,350 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,126 мл, 1,163 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут, после чего выпаривали растворитель в вакууме. Остаток обрабатывали водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO $_4$, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-(((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**38c**) (0,12 г, 0,188 ммоль, выход 32,4%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 12,6, 6,1$ Гц, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 10H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,26 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,92 (dd, $J = 13,7, 5,7$ Гц, 1H), 0,43 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, $J = 5,6, 4,9, 2,1$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -123,76; МС (ИЭР+) 638,3 (M+1); (ИЭР-) 636,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**38d**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-(((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**38c**) (0,12 г, 0,188 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли HCl (0,286 мл, 9,41 ммоль) и перемешивали при температуре обратной конденсации в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Следовые количества HCl и воды удаляли путем вакуумной перегонки в виде азеотропа с этанолом (10 мл) и толуолом (10 мл). Остаток сушили с использованием вакуумного насоса и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 8 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**38d**) (0,044 г, 0,082 ммоль, выход 43,5%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,20 (dd, $J = 8,4, 5,7$ Гц, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,32 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,01 - 0,86 (m, 1H), 0,45 - 0,34 (m, 2H), 0,13 - 0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,83; -123,36; МС (ИЭР+) 538,3 (M+1); (ИЭР-) 536,1 (M-1), 572,2 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 1,25\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 57,94; Н, 5,07; Cl, 7,37; N, 11,65; эксперимент: С, 58,12; Н, 4,99; Cl, 7,40; N, 11,34.

Схема 39



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-циано-1-фенилэтил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**39e**)

Стадия 1: Получение (E/Z)-3-(3-аминофенил)-3-фенилакрилонитрила (**39b**)

В суспензию NaH (0,507 г, 12,68 ммоль) в ДМЭ (10 мл) добавляли диэтилцианометилфосфонат (**39a**) (1,835 мл, 11,66 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли раствор (3-аминофенил)(фенил)метанона (**18a**) (1 г, 5,07 ммоль) в ДМЭ (10,00 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным хлоридом аммония (50 мл) при 0°C, экстрагировали смесь этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г) с получением (E/Z)-3-(3-аминофенил)-3-фенилакрилонитрила (**39b**) (1,1 г, 98%); МС (ИЭР+) 243,1 (M+Na); (ИЭР-) 219,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 3-(3-(аминометил)фенил)-3-фенилпропаннитрила (**39c**)

В суспензию Pd/C (10%) (0,012 г, 0,113 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли (E/Z)-3-(3-аминофенил)-3-фенилакрилонитрил (**39b**) (0,25 г, 1,135 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 14 часов. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в

гексанах, от 0 до 100%) с получением 3-(3-аминофенил)-3-фенилпропаннитрила (**39c**) (180 мг, 71,3%); МС (ИЭР+) 245,1 (M+Na); (ИЭР-) 221,1 (M-1).

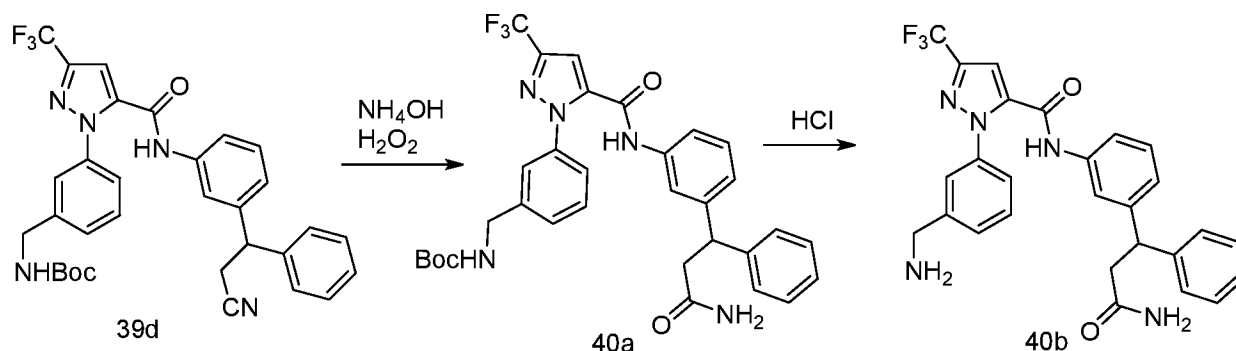
Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(3-(2-циано-1-фенилэтил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**39d**)

В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (144 мг, 0,375 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) добавляли 3-(3-аминофенил)-3-фенилпропаннитрил (**39c**) (100 мг, 0,45 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,522 мл, 3,00 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop, 192 мг, 0,412 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением трет-бутил-3-(5-(3-(2-циано-1-фенилэтил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**39d**) (180 мг, выход 81%) в виде бесцветного твердого вещества; МС (ИЭР+) 612,2 (M+Na); (ИЭР-) 588,8 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-циано-1-фенилэтил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**39e**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(3-(2-циано-1-фенилэтил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**39d**) (0,090 г, 0,153 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли 4н. хлороводородную кислоту в 1,4-диоксане (0,763 мл, 3,05 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха в вакууме. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (30 мл) и выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-циано-1-фенилэтил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**39e**) (70 мг, выход 94%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,38 (s, 3H, обмен с D₂O), 7,72 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 -7,47 (m, 5H), 7,33 (d, J = 4,1 Гц, 5H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 4,42 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 3,31 (d, J = 8,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+) 490,3 (M+1), (ИЭР-) 488,2 (M-1), 524,2 (M+35).

Схема 40



Пример получения N-(3-(3-амино-3-оксо-1-фенилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**40b**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(3-амино-3-оксо-1-фенилпропил)фенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**40a**)

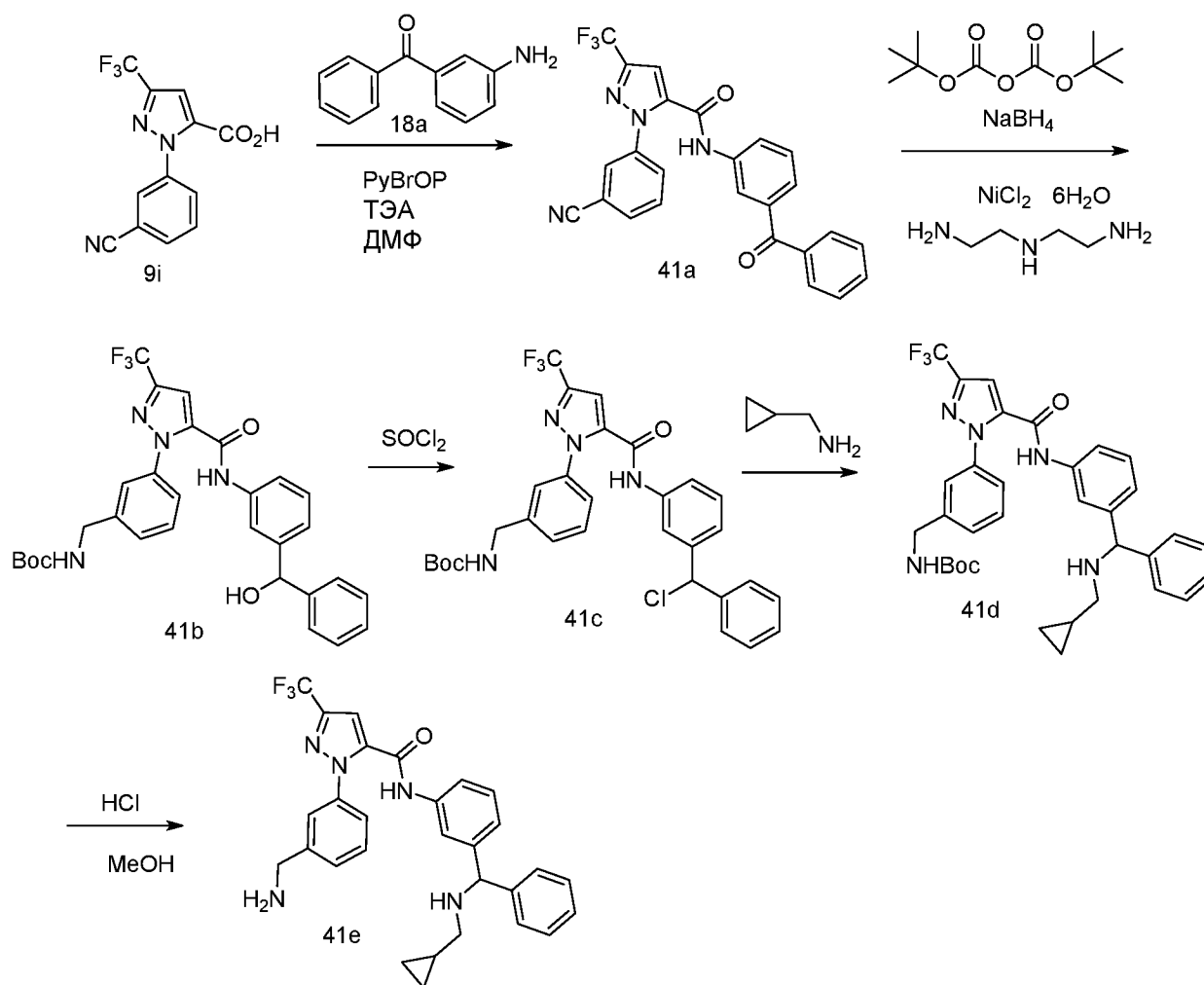
В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(3-(2-циано-1-фенилэтил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**39d**) (0,07 г, 0,119 ммоль) в MeOH (4 мл), охлажденный до 0°C, добавляли конц. NH_4OH (0,826 мл, 5,94 ммоль), 35% раствор пероксида водорода (1,559 мл, 17,81 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакцию смесь в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат и метанол в гексанах,] с получением трет-бутил-3-(5-(3-(3-амино-3-оксо-1-фенилпропил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**40a**) (47 мг, выход: 65,2%); МС (ИЭР+) 630,3 (M+Na); (ИЭР-) 606,3 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(3-(3-амино-3-оксо-1-фенилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**40b**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(3-(3-амино-3-оксо-1-фенилпропил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**40a**) (0,040 г, 0,066 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли конц. HCl (0,110 мл, 1,317 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире и выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме. Твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 20%) с получением N-(3-(3-амино-3-оксо-1-фенилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-

карбоксамид (**40b**) (15 мг, выход 44,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 5H), 7,17 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,78 (dd, $J = 7,9, 3,6$ Гц, 2H); МС (ИЭР+) 508,3 (M+1), (ИЭР-) 542,2 (M+35).

Схема 41



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино))(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**41e**)

Стадия 1: Получение N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**41a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (5,42 г, 19,27 ммоль) в ДМФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли (3-аминофенил)(фенил)метанон (**18a**) (3,8 г, 19,27 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (27 мл, 155 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP)

(9,42 г, 19,42 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 39 часов в атмосфере азота и разбавляли этилацетатом (600 мл). Реакционную смесь промывали водой (2x300 мл), соевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**41a**) (4,704 г, 53%) в виде белого твердого вещества, содержащего примесь (3-аминофенил)(фенил)метанола; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 3H), 7,93 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 4H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,50 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98.

Стадия 2: Получение N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**41b**)

В перемешиваемый раствор N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**41a**) (4,704 г, 10,22 ммоль) в безводном метаноле (100 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат [(Boc)₂O] (6,76 г, 30,7 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,5 г, 2,103 ммоль). В реакционную смесь по частям добавляли боргидрид натрия (2,367 г, 61,3 ммоль) в течение 45 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (2,3 мл, 21,08 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток обрабатывали водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (400 и 150 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%)] с получением N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**41b**) (2,71 г, 46,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,59 – 7,39 (m, 5H), 7,38 – 7,17 (m, 8H), 7,13 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 5,94 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,66 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81; МС (ИЭР+) 589,26 (M+Na).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**41d**)

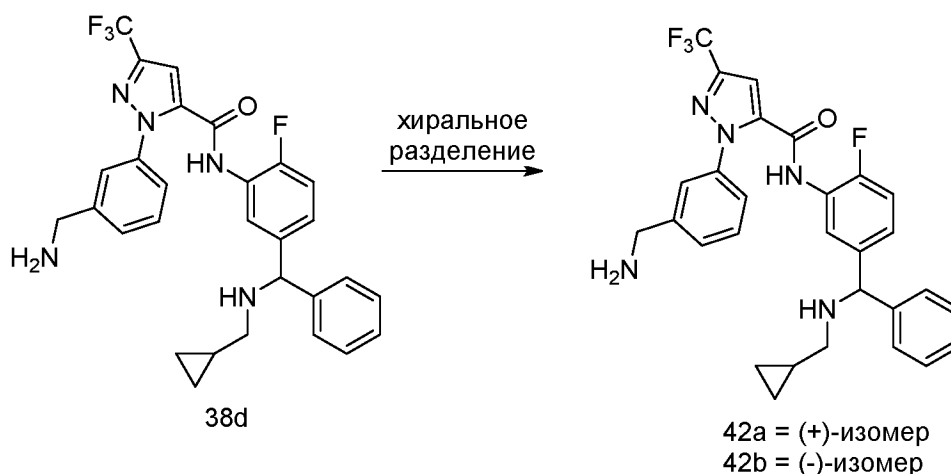
В раствор N-(3-бензоилфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**41b**) (0,142 г, 0,25 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,073 мл, 0,999 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. В реакционную смесь, содержащую трет-бутил-3-(5-((3-(хлор(фенил)метил)-фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**41c**), добавляли циклопропилметанамин (0,217 мл, 2,500 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ ТСХ указывал на наличие только трет-бутил-3-(5-((3-(хлор(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**41c**). В реакционную смесь добавляли дихлорметан (5 мл) и дополнительное количество циклопропилметанамина (0,217 мл, 2,5 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**41d**) (0,07 г, 0,113 ммоль, выход 45,2%), который обладал достаточной чистотой для применения в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 7H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,24 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,36 (d, *J* = 2,1 Гц, 9H), 0,94 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 0,41 – 0,34 (m, 2H), 0,09 – 0,03 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80; МС (ИЭР+) 620,4 (M+1); (ИЭР-) 618,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**41e**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**41d**) (0,07 г, 0,113 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли конц. HCl (0,069 мл, 2,259 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Удаляли следовые количества HCl и воды путем вакуумной перегонки в виде азеотропа с этанолом (10 мл) и толуолом (10 мл). Остаток сушили с использованием вакуумного насоса и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 8 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**41e**) (0,031 г, 0,060 ммоль, выход 52,8%) в виде желтого гигроскопичного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,23 (m, 4H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,38 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,99 - 0,86 (m, 1H), 0,42 - 0,34 (m, 2H), 0,04 (td, $J = 5,5, 3,9$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,72; МС (ИЭР+) 520,3 (M+1); (ИЭР-) 518,2 (M-1).

Схема 42



Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42a**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42b**)

Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42a**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42b**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**38d**) (1,09 г) очищали при помощи способа препаративной SFC в следующих условиях.

Колонка	3,0 x 25,0 см, ChiralPak AD-H производства Chiral Technologies (West Chester, PA)
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	метанол:ацетонитрил (1:1) с 1% изопропиламина
Изократический способ	30% соразтворителя, расход 80 мл/мин

Давление в системе	200 бар (20 МПа)
Температура колонки	40°C
Разбавитель образца	метанол:ацетонитрил (~2:1)

Очистка приводила к получению:

1. (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42b**) (463 мг, э.и. 99,9%); ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,74 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,43 – 7,26 (m, 6H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,37 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,04 – 0,90 (m, 1H), 0,51 – 0,42 (m, 2H), 0,11 – 0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,73, -127,27; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 4H), 7,35 – 7,25 (m, 4H), 7,19 (tt, $J = 7,3, 2,7$ Гц, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,03 – 0,72 (m, 1H), 0,46 – 0,25 (m, 2H), 0,12 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73, -123,86; МС (ИЭР+) 538,3 (M+1); (ИЭР-) 536,3 (M-1); оптическое вращение -4,95 (MeOH, 1,415).

В раствор свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42b**) (0,44 мг, 0,82 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли 2н. раствор HCl в метаноле (4 мл, получали из метанола и конц. HCl, 4 ммоль). Смесь оставляли отстаиваться на 15 минут при комнатной температуре, концентрировали досуха в вакууме с получением дигидрохлорида (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42b**) (0,46 г); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,30 (d, $J = 16,0$ Гц, 2H), 8,52 (s, 3H), 7,95 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 5H), 7,64 (dt, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 4H), 5,74 – 5,59 (m, 1H), 4,12 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 2,69 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,24 – 1,09 (m, 1H), 0,61 – 0,50 (m, 2H), 0,36 – 0,23 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -120,59; МС (ИЭР+) 538,3 (M+1); (ИЭР-) 536,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 55,42; Н, 4,97; Cl, 11,28; N, 11,14; эксперимент: С, 55,45; Н, 5,13; Cl, 11,12; N, 11,15.

2. (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42a**) (461 мг, э.и. 95,1%), содержащего примесь изопропиламина; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,59 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 – 7,09 (m, 11H), 4,81 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,26

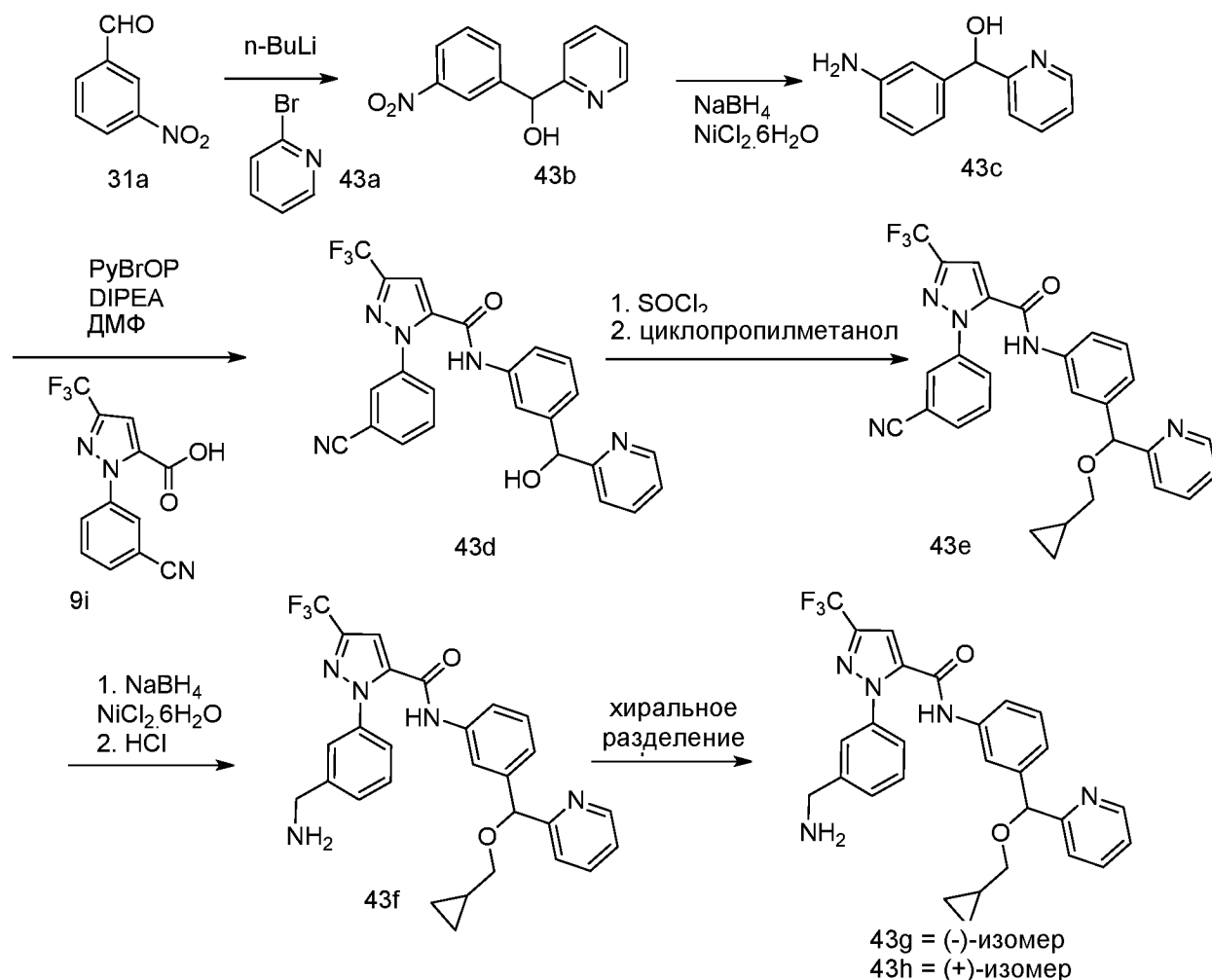
(d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,92 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 0,44 – 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, $J = 5,5, 5,0, 1,9$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,68, -124,17; ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,65 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,33 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,02 – 0,85 (m, 1H), 0,49 – 0,38 (m, 2H), 0,09 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,71, -127,26; МС (ИЭР+) 538,2 (M+1); (ИЭР-) 536,2 (M-1); оптическое вращение +2,77 (MeOH, 1,95).

В раствор полученного выше свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**42a**) (0,44 мг, 0,82 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли 2н. раствор HCl в метаноле (4 мл, получали из метанола и конц. HCl, 4 ммоль). Смесь оставляли отстаиваться на 15 минут при комнатной температуре, концентрировали досуха в вакууме с получением дигидрохлорида (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**42a**) (0,46 г); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,24 (d, $J = 20,4$ Гц, 2H), 8,52 (s, 3H), 7,95 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 5H), 7,64 (dt, $J = 7,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 4H), 5,66 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,68 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,24 – 1,12 (m, 1H), 0,63 – 0,48 (m, 2H), 0,36 – 0,24 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -120,62; МС (ИЭР+) 538,3 (M+1); (ИЭР-) 536,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$: С, 54,54; Н, 5,44; Cl, 11,88; N, 11,47; эксперимент: С, 54,34; Н, 5,64; Cl, 12,12; N, 11,78.

Для проверки чистоты соединений **42a** и **42b** использовали следующий способ аналитической SFC:

Колонка	4,6 x 100 мм ChiralPak AD-H производства Chiral Technologies (West Chester, PA)			
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	метанол:ацетонитрил (1:1) с 0,1% изопропиламина			
Изократический способ	20% соразтворителя, расход 4 мл/мин			
Давление в системе	150 бар (15 МПа)			
Температура колонки	40°C			
Разбавитель образца	метанол			
Фракция 1 (42b)	1,6 мин (Rt)	463 мг	99,9% (э.и.)	97,1% (чистота)
Фракция 2 (42a)	2,9 мин (Rt)	461 мг	95,1% (э.и.)	96,5% (чистота)

Схема 43



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)-(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**43f**); (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**43g**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**43h**)

Стадия 1: Получение (3-нитрофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**43b**)

В раствор 2-бромпиридина (**43a**) (2,9 мл, 29,8 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при -78°C по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (19,00 мл, 30,4 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при -78°C . К 2-литийсодержащему пиридину по каплям добавляли раствор 3-нитробензальдегида (**31a**) (4,50 г, 29,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию

гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (75 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-нитрофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**43b**) (1,246 г, 18%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,27 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,10 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 2H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,26 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H); МС (ИЭР+): 231,1 (M + 1).

Стадия 2: Получение (3-аминофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**43c**)

В раствор (3-нитрофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**43b**) (1,152 г, 5,00 ммоль) в метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,297 г, 1,251 ммоль), затем по частям боргидрид натрия (0,773 г, 20,02 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,100 мл, 10,18 ммоль), перемешивали в течение еще 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (150 мл), промывали водой (75 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (75 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 0:1)] с получением (3-аминофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**43c**) (746 мг, 75%) в виде светло-желтого вязкого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,43 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,75 (td, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,21 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,90 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 1,6$ Гц, 1H), 6,56 – 6,50 (m, 1H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,51 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H); МС (ИЭР+): 223,1 (M+23).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**43d**)

В раствор (3-аминофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**43c**) (0,983 г, 3,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,983 г, 3,50 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,90 мл, 28,1 ммоль) и гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (1,676 г,

3,52 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 часов и разбавляли этилацетатом (200 мл). Реакционную смесь промывали водой (2x100 мл), соевым раствором (75 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 0:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43d**) (1,049 г, 65%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,44 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,16 (dd, *J* = 2,1, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,81 – 7,65 (m, 4H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,30 – 7,15 (m, 3H), 6,16 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,68 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,95; МС (ИЭР+): 464,2 (M + 1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43d**) (0,48 г, 1,036 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,240 мл, 3,29 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Реакцию гасили триэтиламино (1,3 мл, 9,33 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К хлорсодержащему соединению добавляли циклопропилметанол (8,00 мл, 97 ммоль), триэтиламин (1,300 мл, 9,33 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления основной части дихлорметана. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (1,3 мл, 9,33 ммоль) и грели при 70°C в течение 14 часов и при 100°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43e**) (231 мг, 43%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,29 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,89 – 6,95 (m, 11H), 5,30 (s, 1H), 3,11 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 0,98 – 0,80 (m, 1H), 0,38 – 0,21 (m, 2H), 0,08 – -0,08 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,97; МС (ИЭР+): 540,2 (M + 23).

Стадия 5: Получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43e**) (30 мг, 0,058 ммоль) в MeOH (2 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (3,0 мг, 0,013 ммоль), затем боргидрид натрия (14,00 мг, 0,363 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,015 мл, 0,133 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43f**) (14 мг, 46%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 7,93 – 7,04 (m, 12H), 5,46 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,53 – 0,41 (m, 2H), 0,20 – 0,11 (m, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, обмен с D₂O) δ 8,48 – 8,43 (m, 1H), 7,91 – 7,03 (m, 12H), 5,46 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,14-0,96 (m, 1H), 0,53 – 0,43 (m, 2H), 0,22 – 0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73; МС (ИЭР+): 522,3 (M + 1).

В раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43f**) (193 мг, 0,37 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли конц. HCl (0,123 мл, 1,480 ммоль) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток сушили в вакууме для удаления избытка HCl и растворяли в IPA (2 мл) и нагревали до растворения. В гомогенный раствор добавляли диэтиловый эфир (40 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением дигидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**43f**) (0,227 г, 0,382 ммоль, выход 103%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, оксид дейтерия) δ 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,25 (td, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 7,6, 5,8, 1,3 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (t, *J* = 2,5 Гц, 4H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (dt, *J* = 7,0, 1,8 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 0,99 - 0,88 (m, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), 0,07 - -0,07 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, D₂O) δ -62,34; МС (ИЭР-) 520,3 (M-1); анализ,

расчет для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot 1,9HCl \cdot H_2O$: С, 55,24; Н, 4,95; Cl, 11,06; N, 11,50; эксперимент: С, 55,59; Н, 5,19; Cl, 10,91; N, 10,83.

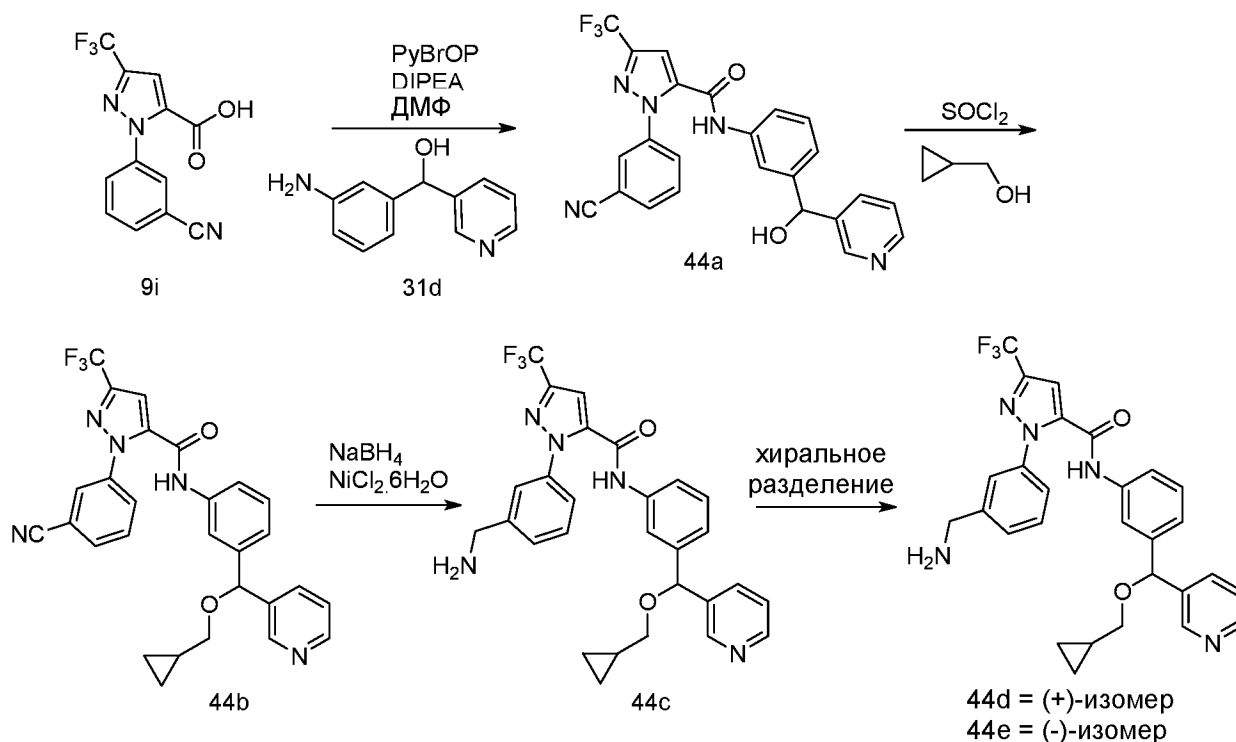
Стадия 6: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**43g**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**43h**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**43f**) (158 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 90% гексана/10% EtOH/0,1% ДЭА, УФ = 254 нм, с получением:

1. (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**43g**) (0,066 г, э.и. 98,2%, Rt = 10,432 мин). Полученный продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе в течение 13 минут) с получением 50 мг чистого (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**43g**); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,50 – 8,43 (m, 1H), 7,81 (td, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 4H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,28 (dd, $J = 6,8, 1,2$ Гц, 2H), 2,37 – 2,09 (m, 2H), 1,15 – 0,98 (m, 1H), 0,56 – 0,33 (m, 2H), 0,27 – 0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,71; МС (ИЭР+) 522,3 (M+1); (ИЭР-) 556,3 (M+Cl); оптическое вращение -11,04 (MeOH, 2,5); анализ, расчет для $C_{28}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot 0,5H_2O$: С, 63,39; Н, 5,13; N, 13,20; эксперимент: С, 63,18; Н, 5,13; N, 12,83; хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 25 см, 0,8 мл/мин, растворитель: 75% гексана/ 24% EtOH /0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, цикл 14 мин, Rt = 6,157 мин (1 пик, **43g**, 100%) 9,32 (2 пик, **43h**, 0%).
2. (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**43h**) (0,071 г, э.и. 98,8%, Rt = 18,373 мин). Полученный продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе в течение 13 минут) с получением 40 мг чистого (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-

(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**43h**); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,37 – 8,24 (m, 1H), 7,64 (td, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 4H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,19 – 7,05 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,00 – 0,79 (m, 1H), 0,44 – 0,18 (m, 2H), 0,13 – -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР+) 522,3 (M+1); (ИЭР-) 556,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 62,85; Н, 5,18; N, 13,09; эксперимент: С, 63,17; Н, 5,24; N, 12,70; оптическое вращение +11,51 (MeOH, 2,05); хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 25 см, 0,8 мл/мин, растворитель: 75% гексана/ 24% EtOH /0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, цикл 14 мин, Rt = 6,157 мин (1 пик, **43g**, 0% э.и.) 9,313 (2 пик, **43h**, 100% э.и.).

Схема 44



Пример получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)-пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**44c**); (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**44d**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**44e**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**44a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,463 г, 1,648 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (3-аминофенил)(пиридин-3-ил)метанол (**31d**) (0,33 г, 1,648 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,435 мл, 8,24 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (0,922 г, 1,978 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44a**) (0,653 г, 1,409 ммоль, выход 86%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 4H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98; МС (ИЭР-) 462,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44a**) (0,24 г, 0,518 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,12 мл, 1,647 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Реакцию гасили триэтиламиноом (0,22 мл, 1,58 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли циклопропилметанол (5,00 мл, 60,4 ммоль), триэтиламин (0,5 мл, 3,59 ммоль), концентрировали для удаления основной части дихлорметана, затем добавляли дополнительное количество триэтилamina (0,5 мл, 3,59 ммоль). Реакционную смесь грели при 70°C в течение 2 часов, при 100°C в течение 6 часов и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44b**) (124 мг, 46%) в виде светло-желтого вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H),

7,78 – 7,58 (m, 5H), 7,42 – 7,28 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 0,54 – 0,41 (m, 2H), 0,20-0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ - 60,97; МС (ИЭР+): 518,3 (M + 1).

Стадия 3: Получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)-пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44c**)

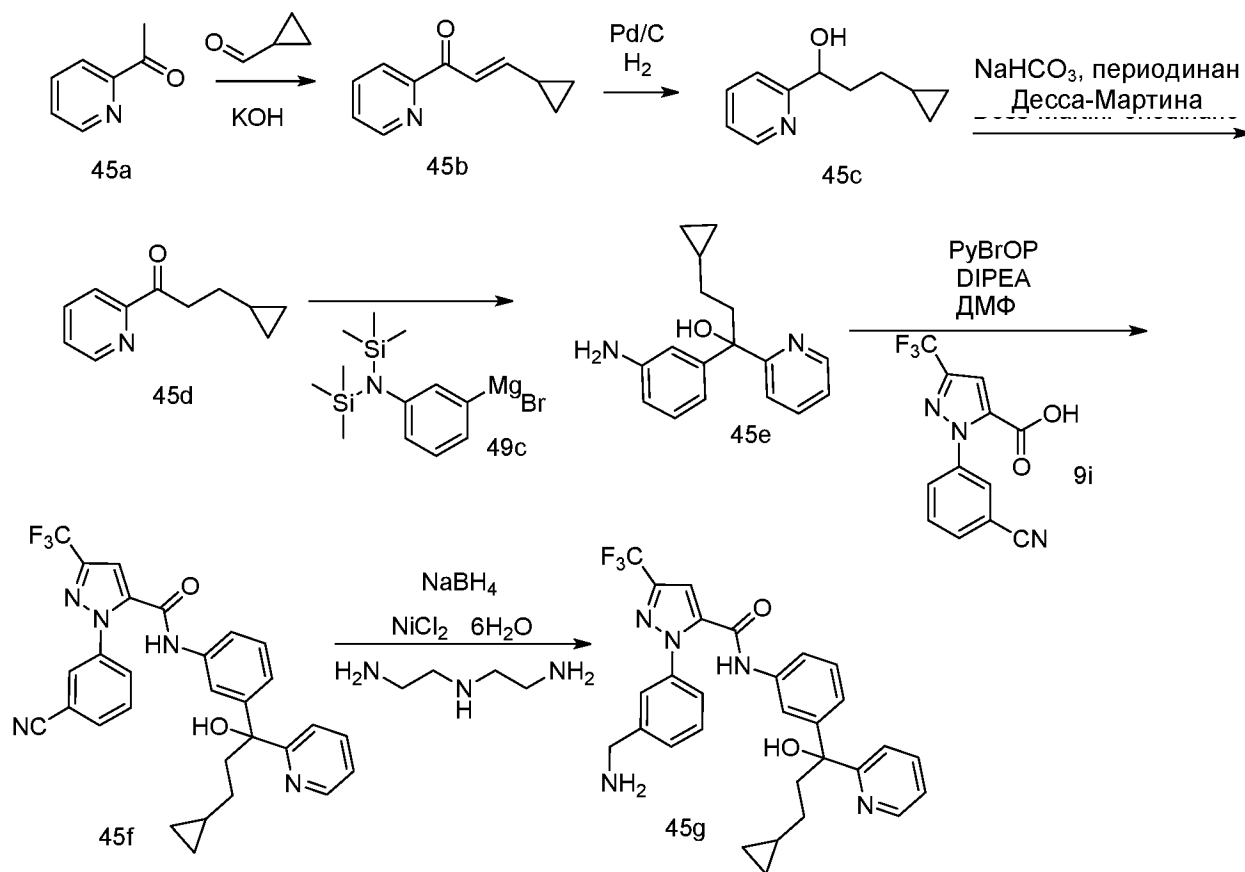
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44b**) (108 мг, 0,209 ммоль) в MeOH (6 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (11,00 мг, 0,046 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (50 мг, 1,296 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,05 мл, 1,296 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и полученный остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и воде (75 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали этилацетатом (75 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44c**) (0,042 г, 39%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,75 – 7,13 (m, 11H), 5,55 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 6,8, 2,5 Гц, 2H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,53 – 0,35 (m, 2H), 0,22 – 0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74; МС (ИЭР+): 522,3 (M+1).

Стадия 4: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44d**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44e**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**44c**) (231 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 80% гексана/20% EtOH/0,1% ДЭА, УФ = 254 нм, с получением:

1. (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**44d**) (0,0791 г, $R_t = 6,28$ мин, 99,8% э.и.). Полученный продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе в течение 13 минут с расходом 50 мл/мин) с получением чистого (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**44d**) (60 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,75 – 7,26 (m, 11H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,26 (dd, $J = 6,8, 2,3$ Гц, 2H), 1,16 – 0,96 (m, 1H), 0,56 – 0,37 (m, 2H), 0,27 – 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР+) 522,3 (M+1); (ИЭР-) 520,3 (M+1); оптическое вращение = +10,86 (метанол, 3,0). Хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ с использованием колонки AD-H (76/24/0,1 гексан/этанол/ТЭА) 0,8 мл/мин, УФ 260 нм, цикл 14 мин (температура 25°C), $R_t = 6,817$ (100%, 1 пик, **44d**), $R_t = 10,043$ (0%, 2 пик, **44e**); анализ, расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 62,85; Н, 5,18; N, 13,09; эксперимент: С, 62,90; Н, 5,11; N, 12,73.
2. (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**44e**) (0,083 г, $R_t = 8,961$ мин, 99,0% э.и.). Полученный продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе в течение 13 минут с расходом 50 мл/мин) с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метил)-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**44e**) (60 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 3H), 7,43 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,25 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Гц, 2H), 1,16 – 0,96 (m, 1H), 0,56 – 0,34 (m, 2H), 0,27 – 0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР+) 522,3 (M+1); (ИЭР-) 520,3 (M+1); оптическое вращение = -11,33 (метанол, 3,0); хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ на колонке AD-H (76/24/0,1 гексан/этанол/ТЭА) 0,8 мл/мин, УФ 260 нм, цикл 14 мин (температура 25°C), $R_t = 6,817$ (0% э.и., 1 пик, **44d**), $R_t = 9,943$ (100%, 2 пик, **44e**); анализ, расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 62,85; Н, 5,18; N, 13,09; эксперимент: С, 62,88; Н, 5,12; N, 12,70.

Схема 45



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**45g**)

Стадия 1: Получение (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**45b**)

В перемешиваемый раствор 1-(пиридин-2-ил)этанона (**45a**) (1,516 мл, 13,27 ммоль) в метаноле (100 мл), охлажденный до 0°C, добавляли циклопропанкарбоксальдегид (1,5 мл, 19,90 ммоль) и водный гидроксид калия (1н., 2,65 мл, 2,65 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Реакционную смесь подкисляли 1н. хлороводородной кислотой и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали раствором карбоната натрия, водой (2x50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением чистого (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (**45b**) (479 мг, 20,85%), который обладал достаточной чистотой для применения в таком виде на следующей стадии. МС (ИЭР+) 174,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**45c**)

В Pd/C (10%, 0,230 г, 0,216 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли (Е)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он (**45b**) (1,5 г, 8,66 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали фильтрат в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**45c**) (1,02 г, 66,5%) в виде маслянистой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,46 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,76 (td, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46(dt, *J* = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 5,29 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,58 (dt, *J* = 8,2, 4,8 Гц, 1H), 1,83 (dddd, *J* = 13,6, 9,2, 7,2, 4,6 Гц, 1H), 1,66 (dtd, *J* = 13,3, 8,1, 6,7 Гц, 1H), 1,22 (dt, *J* = 8,1, 6,5 Гц, 2H), 0,73 – 0,58 (m, 1H), 0,41 – 0,29 (m, 2H), 0,03 – -0,06 (m, 2H); МС (ИЭР+) 200,1 (M+23).

Стадия 3: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**45d**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**45c**) (1 г, 5,64 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°С добавляли NaHCO₃ (1,422 г, 16,93 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (4,79 г, 11,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут и нагревали до комнатной температуры в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (25 мл), экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**45d**) (836 мг, 85%) в виде маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,73 (ddd, *J* = 4,8, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,13 – 7,87 (m, 2H), 7,77 – 7,56 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 1,54 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 0,83 – 0,67 (m, 1H), 0,45 – 0,32 (m, 2H), 0,08 – 0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 176,1 (M+1).

Стадия 4: Получение 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**45e**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**45d**) (400 мг, 2,283 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли бромид 3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (2,283 мл, 2,283 ммоль) при 0°С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили раствором хлорида аммония (25 мл), экстрагировали

смесь этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**45e**) (365 мг, 59,6%), который обладал достаточно чистотой для применения в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,47 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,70 (ddd, *J* = 8,0, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 7,4, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,75 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,64 (ddd, *J* = 7,7, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 6,31 (ddd, *J* = 7,8, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,36 (ddd, *J* = 13,3, 11,1, 5,2 Гц, 2H), 1,17 – 0,89 (m, 2H), 0,60 (dq, *J* = 11,9, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 0,39 – 0,26 (m, 2H), -0,04 – -0,17 (m, 2H); МС (ИЭР+) 291,2 (M+23).

Стадия 5: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**45f**)

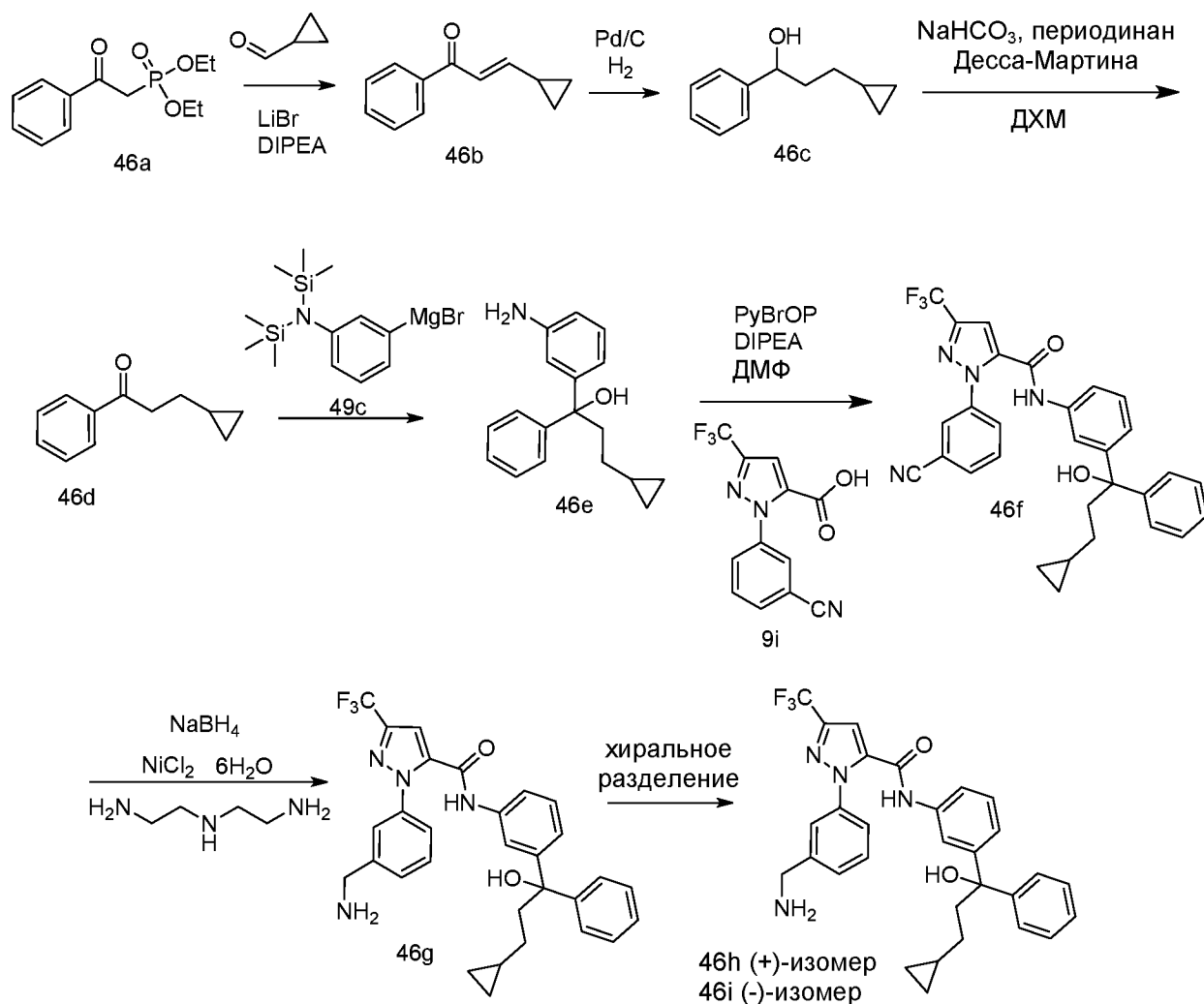
В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (297 мг, 1,056 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (**45e**) (340 мг, 1,267 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,471 мл, 8,45 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 541 мг, 1,161 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл). Объединяли органические слои и сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**45f**) (328 мг, 58,4%); МС (ИЭР+) 532,2 (M+1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**45g**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**45f**) (300 мг, 0,564 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (29,2 мг, 0,123 ммоль). В полученную смесь небольшими порциями добавляли тетрагидроборат натрия (133 мг, 3,53 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь

перемешивали в течение 15 минут, гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (0,135 мл, 1,298 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Концентрировали реакцию смесь в вакууме для удаления метанола. Остаток наносили на силикагель и дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) и (силикагель, 2x4 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 30%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (70 мг, 0,131 ммоль, выход 23,16%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,68 - 8,48 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (ddd, $J = 7,5, 3,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 5,84 (s, 1H, обмен с D_2O), 3,87 (s, 2H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,33 (s, 2H, обмен с D_2O), 1,12 (m, 2H), 0,78 - 0,56 (m, 1H), 0,49 - 0,32 (m, 2H), -0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 536,3 (M+1), (ИЭР-) 534,1 (M-1), 570,0 (M+23).

Схема 46



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**46g**), (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**46h**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**46i**)

Стадия 1: Получение (E)-3-циклопропил-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**46b**)

В перемешиваемый раствор диэтил-2-оксо-2-фенилэтилфосфоната (**46a**) (1,8 г, 7,02 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли LiBr (0,610 г, 7,02 ммоль) и диизопропилэтиламин (DIPEA, 2,454 мл, 14,05 ммоль), по каплям добавляли циклопропанкарбоксальдегид (0,529 мл, 7,02 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь через Celite и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением (E)-3-циклопропил-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**46b**) (315 мг, 26,0%) в виде маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,00 – 7,87 (m, 2H), 7,63 – 7,42 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 15,1 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J* = 15,1, 10,3 Гц, 1H), 1,83 – 1,59 (m, 1H), 1,14 – 0,94 (m, 2H), 0,84 – 0,65 (m, 2H); МС (ИЭР+): 173,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**46c**)

В суспензию Pd/C (10%, 97 мг, 0,091 ммоль) в этилацетате (35 мл) добавляли (E)-3-циклопропил-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**46b**) (315 мг, 1,829 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%) с получением (**46c**) (260 мг, 81%) в виде маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,40 – 7,14 (m, 5H), 5,10 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,52 (ddd, *J* = 7,3, 5,7, 4,4 Гц, 1H), 1,76 – 1,55 (m, 2H), 1,35 – 1,08 (m, 2H), 0,72 – 0,59 (m, 1H), 0,43 – 0,28 (m, 2H), -0,04 (ddt, *J* = 5,2, 4,2, 2,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 199,1 (M+Na).

Стадия 3: Получение 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-она (**46d**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**46c**) (0,250 г, 1,418 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли бикарбонат натрия (0,336 г, 4,00 ммоль), периодиан Десса-Мартина (1,191 г, 2,67 ммоль) и перемешивали в течение

30 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 15 минут, фильтровали через подложку с Celite и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%) с получением 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-она (**46d**) (150 мг, 60,7%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,98 – 7,87 (m, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,47 (ddt, $J = 8,2, 6,6, 1,2$ Гц, 2H), 3,04 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,46 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,81 – 0,59 (m, 1H), 0,41 – 0,24 (m, 2H), 0,04 – -0,05 (m, 2H); МС (ИЭР+): 197,1 (M+Na).

Стадия 4: Получение 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**46e**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-она (**46d**) (150 мг, 0,861 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)-амино)фенил)магния (**49c**) (1,722 мл, 1,722 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 часа при 0°C, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**46e**) (180 мг, 78%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,68 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,55 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,32 (ddd, $J = 7,8, 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,23 (t, $J = 8,2$ Гц, 2H), 1,07 (ddd, $J = 28,3, 13,6, 6,4$ Гц, 2H), 0,61 (dd, $J = 11,7, 6,1$ Гц, 1H), 0,40 – 0,26 (m, 2H), -0,09 (td, $J = 5,2, 3,5$ Гц, 2H); МС (ИЭР+): 290,2 (M+Na), МС (ИЭР-): 266,1 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**46f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,008 г, 3,58 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ол (**46e**) (1,15 г, 4,30 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,01 мл, 28,7 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 1,838 г, 3,94 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x150 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали

путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали гексанами в смеси этилацетат/гексаны, от 0-40 до 100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**46f**) (1,6 г, 84%), который использовали в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 3H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 3H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 0,63 (s, 1H), 0,43 – 0,26 (m, 2H), -0,04 – -0,14 (m, 2H); МС (ИЭР-) 529,2 (M-1).

Стадия 6: Получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**46g**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**46f**) (0,77 г, 1,451 ммоль) в метаноле (75 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,075 г, 0,316 ммоль), затем небольшими порциями тетрагидроборат натрия (0,549 г, 14,51 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (0,076 мл, 0,737 ммоль), перемешивали в течение еще 30 минут при комнатной температуре и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**46g**) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,34 - 7,11 (m, 6H), 5,48 (s, 1H, обмен с D₂O), 3,78 (s, 2H), 2,30 (dd, *J* = 10,5, 5,8 Гц, 4H, 2H обмен с D₂O), 1,06 (dd, *J* = 10,7, 5,7 Гц, 2H), 0,62 (q, *J* = 9,4, 7,3 Гц, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), -0,08 (tt, *J* = 5,4, 2,8 Гц, 2H); масс-спектр (ИЭР+) 535,3 (M+1), 557,3 (M+23), (ИЭР-) 533,3 (M-1), 569,3 (M+35).

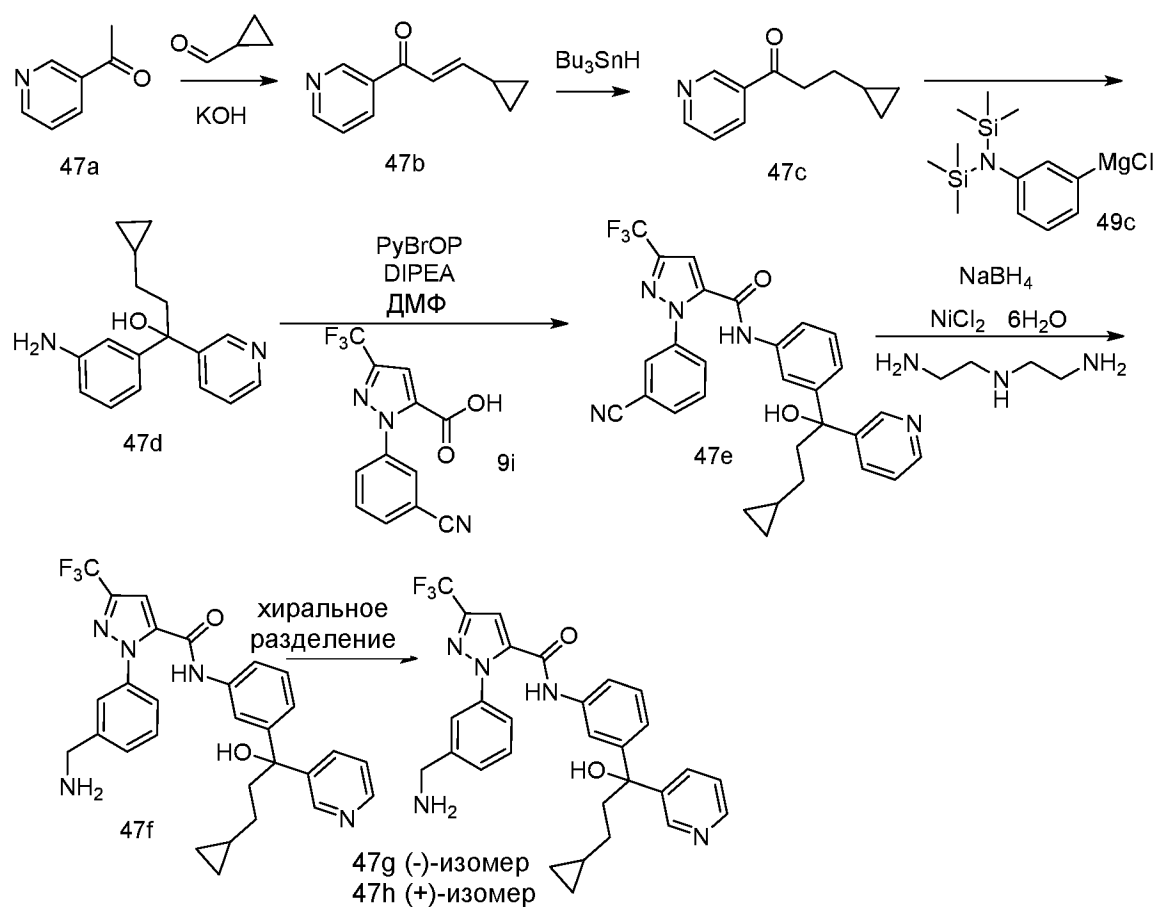
Стадия 7: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**46h**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**46i**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**46g**) (367 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ на CHIRALPAK IC, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 50% гексана/49% ДХМ/1% EtOH/0,1% ДЭА, УФ = 280 нм, 25°C, с получением:

1. 1 пика, соответствующего (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**46h**) (101,9 мг, 97,1% э.и.); хиральная ВЭЖХ ($R_t = 8,975$ мин, 98,5689%, 1 пик, соединение **46h**), ($R_t = 10,075$ мин, 1,4311%, 2 пик, соединение **46i**). Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-25-100% СМА-80 в хлороформе в течение 25 минут) с получением (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**46h**) (84 мг, э.и. 91,49%); оптическое вращение: $[\alpha]_D = +1,674$ [CH₃OH]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,68 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,21 (m, 4H), 7,16 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 5,48 (s, 1H, обмен с D₂O), 3,78 (s, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,61 (h, $J = 6,4$ Гц, 1H), 0,34 (dq, $J = 8,1, 4,0$ Гц, 2H), -0,08 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H); МС (ИЭР+) 535,3 (M+1), (ИЭР-) 533,3 (M-1); анализ, расчет для C₃₀H₂₉F₃N₄O₂·0,75H₂O: C, 65,74; H, 5,61; N, 10,22; эксперимент C, 66,10; H, 5,82; N, 9,78.
2. 2 пика, соответствующего (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**46i**) (98,8 мг, 97,5% э.и.); хиральная ВЭЖХ ($R_t = 9,039$ мин, 1,2741% пик 1, соединение **46h**) ($R_t = 10,052$, 98,7259% пик 2, соединение **46i**). Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-30% MeOH в хлороформе в течение 25 минут) с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**46i**) (45 мг, 87,3% э.и.) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = -2,00$ [CH₃OH, 0,505]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,11 (m, 6H), 5,48 (s, 1H, обмен с D₂O), 3,78 (s, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 1,36 - 1,00 (m, 3H), 0,62 (ddt, $J = 10,5, 7,3, 3,7$ Гц, 1H), 0,47 - 0,30 (m, 2H), -0,08 (td, $J = 5,4, 3,8$ Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,70; МС (ИЭР+) 557,3 (M+Na); анализ, расчет для

$C_{30}H_{29}F_3N_4O_2 \cdot 0,25H_2O$: C, 66,84; H, 5,52; N, 10,39; эксперимент: C, 66,90; H, 5,74; N, 10,04.

Схема 47



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**47f**); (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**47g**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**47h**)

Стадия 1: Получение (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (**47b**)

В перемешиваемый раствор 3-ацетилпиридина (**47a**) (9,07 мл, 83 ммоль) в метаноле (200 мл), охлажденный до 0°C, добавляли циклопропанкарбоксальдегид (9,95 мл, 132 ммоль) и водный гидроксид калия (1н. раствор, 16,51 мл, 16,51 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Реакционную смесь подкисляли 1н. хлороводородной кислотой и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (300 мл), промывали раствором карбоната натрия, водой (2x100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением (Е)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (**47b**) (5,99 г, 41,9%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (td, $J = 2,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,80 (ddd, $J = 4,9, 3,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 1H), 7,57 (ddt, $J = 8,0, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 15,1$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J = 15,1, 10,3$ Гц, 1H), 1,80 (dddd, $J = 12,5, 10,4, 7,8, 4,5$ Гц, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 2H); МС (ИЭР+) 196,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**47c**)

В перемешиваемый раствор (Е)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (**47b**) (5,93 г, 34,2 ммоль) в бензоле (150 мл) добавляли трибутилстаннан (18,42 мл, 68,5 ммоль) и нагревали до температуры обратной конденсации. Реакционную смесь перемешивали при температуре обратной конденсации в течение 5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Выпаривали бензол и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**47c**) (5,29 г, 88%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,07 (dd, $J = 2,3, 0,9$ Гц, 1H), 8,72 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,24 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 0,9$ Гц, 1H), 3,09 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,47 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,70 (dddd, $J = 12,0, 8,1, 5,1, 2,2$ Гц, 1H), 0,40 - 0,21 (m, 2H), 0,06 - -0,05 (m, 2H).

Стадия 3: Получение 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ола (**47d**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**47c**) (2 г, 11,41 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)-амино)фенил)магния (**49c**) (4,23 г, 14,27 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 12 часов, реакцию гасили путем добавления раствора хлорида аммония (25 мл) и этилацетата (50 мл). Реакционную смесь подкисляли хлороводородной кислотой (10 мл, 3н.) и перемешивали в течение 15 минут, подщелачивали насыщенным раствором карбоната калия (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ола (**47d**) (3,0 г, 11,18 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Гц, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 7,74 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J = 8,0, 4,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,69 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,61 – 6,51 (m, 1H), 6,35 (ddd, $J = 7,9, 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 5,46 (s, 1H, обмен с D_2O), 4,98 (s, 2H, обмен с D_2O), 2,35 – 2,18 (m, 2H), 1,21 – 0,94 (m, 2H), 0,62 (qt, $J = 7,2, 3,8$ Гц, 1H), 0,41 – 0,28 (m, 2H), -0,07 (td, $J = 5,3, 3,7$ Гц, 2H).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**47e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,148 г, 7,64 ммоль) в N,N-диметилформамиде (46,1 мл, 596 ммоль) добавляли 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ол (**47d**) (2,46 г, 9,17 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (10,64 мл, 61,1 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP , 3,92 г, 8,40 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**47e**) (3,63 г, 89%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,37 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,16 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 4H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,38 – 7,06 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 2,34 (t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,10 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 0,64 (s, 1H), 0,41 – 0,27 (m, 2H), -0,06 (dd, $J = 5,8, 4,1$ Гц, 2H); МС (ИЭР-) 530,2 (M-1).

Стадия 5: Получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**47f**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**47e**) (2,038 г, 3,83 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (1,139 г, 4,79 ммоль), затем небольшими порциями тетрагидроборат натрия (1,451 г, 38,3 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут,

гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (3,18 мл, 30,7 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола, разбавляли водой (200 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество суспендировали в этаноле (100 мл) и концентрировали для удаления воды. Остаток растворяли в метаноле и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-50%) с получением рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**47f**) (575 мг, 1,074 ммоль, выход 28,0%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,62 (dd, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,37 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (dt, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H, обмен с D₂O), 3,77 (s, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,04 (s, 2H, обмен с D₂O), 1,09 (h, J = 6,7, 6,3 Гц, 2H), 0,73 - 0,54 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 2H); масс-спектр (ИЭР+) 536,3 (M+1), (ИЭР-) 534,3 (M-1), 570,4 (M+35).

Стадия 6: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**47g**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**47h**)

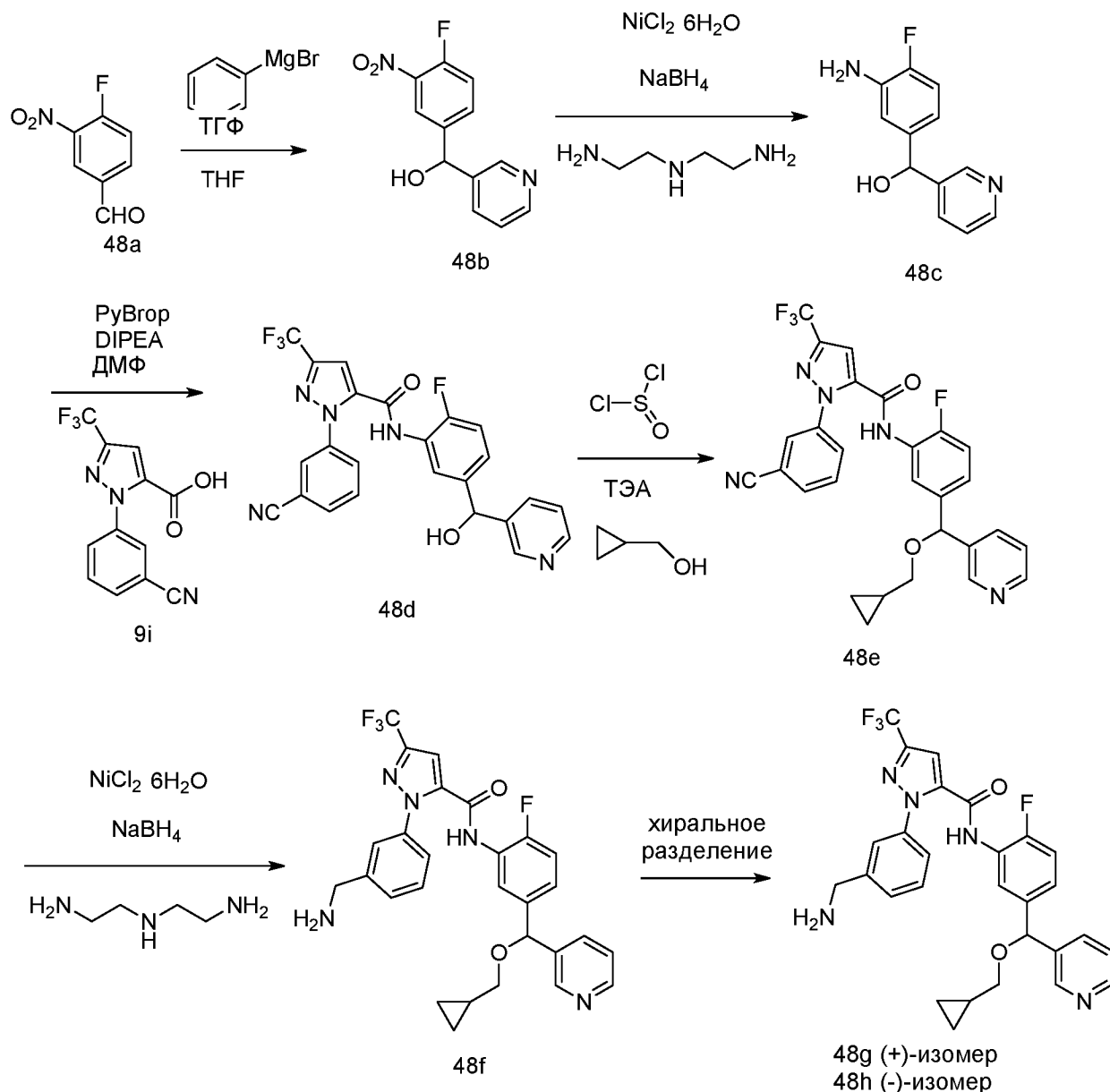
Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**47f**) (317 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 85% гексана/15% EtOH/0,1% ДЭА, УФ = 254 нм, 25°C, с получением:

1. 1 пика, соответствующего (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**47g**) (0,139 г, 98,9% э.и.); хиральная ВЭЖХ (R_t = 9,426 мин, 99,4471% пик 1, соответствующий **47g**), (R_t = 11,592, 0,5529% пик 2, соответствующий **47h**); 1 пик или соединение **47g** повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали 0-100% смесями СМА-80 в хлороформе в течение 13 минут) с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-

- 1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**47g**) (124 мг чистого 1 пика); оптическое вращение: -4,87 (MeOH, 0,945); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 2,5, 0,9 Гц, 1H), 8,37 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,63 (dt, J = 8,4, 5,4 Гц, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H), -0,03 - -0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71. Свободное основание **47g** растворяли в метаноле и добавляли 0,05 мл 2н. HCl в метаноле. Концентрировали смесь досуха в вакууме с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**47g**) (105 мг, 98,93% э.и.) в виде соли HCl; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 7,2, 2,1 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 1,18 - 0,99 (m, 2H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), -0,07 (dt, J = 5,5, 2,7 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 570,3 (M+Cl); чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AD-H, 0,8 мл/мин, растворитель: 85% гексана/15% EtOH/0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, 40°C; хиральная ВЭЖХ (Rt = 13,443 мин, 99,4653% для 1 пика, соответствующего соединению **47g**), (Rt = 16,433, 0,5347% для 2 пика, соответствующего соединению **47h**); анализ, расчет для C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·0,75HCl: C, 61,88; H, 5,15; Cl, 4,72; N, 12,44; эксперимент: C, 62,02; H, 5,31; Cl, 4,55; N, 12,30.
2. 2 пика, соответствующего (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**47h**) (0,248 г, 94,25; э.и.); хиральная ВЭЖХ (Rt = 9,347, 2,88% пик 1, соответствующий **47g**) (Rt = 11,47, 97,11% пик 2, соответствующий **47h**). Пик 2 или соединение **47h** дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г и 12 г, элюировали 0-100% смесями СМА-80 в хлороформе в течение 13 минут) с получением (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**47h**) (105 мг чистого пика 2) в виде свободного основания; оптическое вращение: +4,76 (MeOH, 0,84); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,37 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,46 -

7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,34 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,08 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Гц, 2H), 0,72 - 0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), -0,03 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71. Свободное основание **47h** растворяли в метаноле и добавляли 0,05 мл 2н. HCl в метаноле. Концентрировали смесь досуха в вакууме с получением (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**47h**) (95 мг, 95,39% э.и.) в виде соли HCl; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,84 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,78 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,71 - 7,51 (m, 5H), 7,47 (dt, $J = 7,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 1,22 - 1,05 (m, 2H), 0,78 - 0,60 (m, 1H), 0,48 - 0,30 (m, 2H), -0,01 (dt, $J = 5,5, 2,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 570,3 (M+Cl); чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AD-H, 0,8 мл/мин, растворитель: 85% гексана/15% EtOH/0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, 40°C; хиральная ВЭЖХ ($R_t = 13,617$ мин, 2,3061% для пика 1, соответствующего соединению **47g**), ($R_t = 16,35, 97,6939\%$ для пика 2, соответствующего соединению **47h**); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,65\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 61,29; Н, 5,26; Cl, 4,06; N, 12,32; эксперимент: С, 61,20; Н, 5,30; Cl, 4,04; N, 12,05.

Схема 48



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)-(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48f**); (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48g**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48h**)

Стадия 1: Получение (4-фтор-3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**48b**)

Раствор 4-фтор-3-нитробензальдегида (**48a**) (4,2 г, 24,84 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали бромидом пиридин-3-илмагния (99 мл, 24,84 ммоль, 0,25M раствор в 2-метил-ТГФ), перемешивали при 0°C в течение 3 часов и

при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2x75 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (4-фтор-3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**48b**) (3,104 г, выход 50%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,64 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 7,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,79 (ddt, $J = 15,0, 8,0, 2,2$ Гц, 2H), 7,56 (dd, $J = 11,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,9, 4,7, 0,9$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,94 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -121,35; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 249,1 (M+1), МС (ИЭР⁻) 495,1 (2M-1).

Стадия 2: Получение (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-3-ил)метанола (**48c**)

В перемешиваемый раствор (4-фтор-3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**48b**) (3,456 г, 13,92 ммоль) в безводном метаноле (120 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,827 г, 3,48 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (1,054 г, 27,8 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением тепла и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при 0°C. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 2/8, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (15,04 мл, 139 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-3-ил)метанола (**48c**) (1,889 г, выход 62%) в виде оранжево-желтой маслянистой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,59 - 8,50 (m, 1H), 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,74 - 7,58 (m, 1H), 7,32 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 6,52 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,61 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H, обмен с D_2O); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -137,43; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 219,1 (M+1), 241,1 (M+Na), МС (ИЭР⁺) 217,1 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48d**)

В 100 мл одностороннюю колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (2,88 г, 10,23 ммоль), (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-3-ил)метанол (**48c**) (1,861 г, 8,53 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (4,77 г, 10,23 ммоль) последовательно добавляли N,N-диметилформамид (ДМФ) (52 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (7,43 мл, 42,6 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-80%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48d**) (2,707 г, 5,62 ммоль, выход 66%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,56 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,58 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 3H), 6,20 (d, J = 4,0 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,79 (d, J = 4,0 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,98, -122,90; ИКС (КВг, см⁻¹): 2235 см⁻¹ (валентные колебания -CN); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 482,2 (M+1), МС (ИЭР⁻) 480,2 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48d**) (0,784 г, 1,629 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,356 мл, 4,89 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Реакцию гасили циклопропилметанолом (0,585 мл, 8,14 ммоль), добавляли ацетонитрил (20 мл), перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметаноле (5,97 мл, 81 ммоль), добавляли ацетонитрил (20 мл), триэтиламин (0,681 мл, 4,89 ммоль) и грели при 100°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48e**) (378 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,58 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,25 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,05 (dddd, $J = 14,8, 6,8, 5,0, 2,6$ Гц, 1H), 0,53 - 0,39 (m, 2H), 0,15 (dtd, $J = 5,5, 3,7, 3,3, 1,5$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,99, -122,10; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 536,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 534,2 (M-1).

Стадия 5: Получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)-(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48f**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметокси)-(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48e**) (0,238 г, 0,444 ммоль) в безводном метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,158 г, 0,667 ммоль), небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,135 г, 3,56 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 25 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,480 мл, 4,44 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x60 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)-(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48f**) (0,129 г, 0,239 ммоль, выход 53,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,71 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,25 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,15 - 0,96 (m, 1H), 0,56 - 0,35 (m, 2H), 0,23 - 0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75, -122,56; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 540,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 538,2 (M-1), 574,1 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 61,82; Н, 4,72; N, 12,87; эксперимент: С, 61,89; Н, 4,91; N, 12,75.

Стадия 6: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)-(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48g**) и (-)-1-(3-

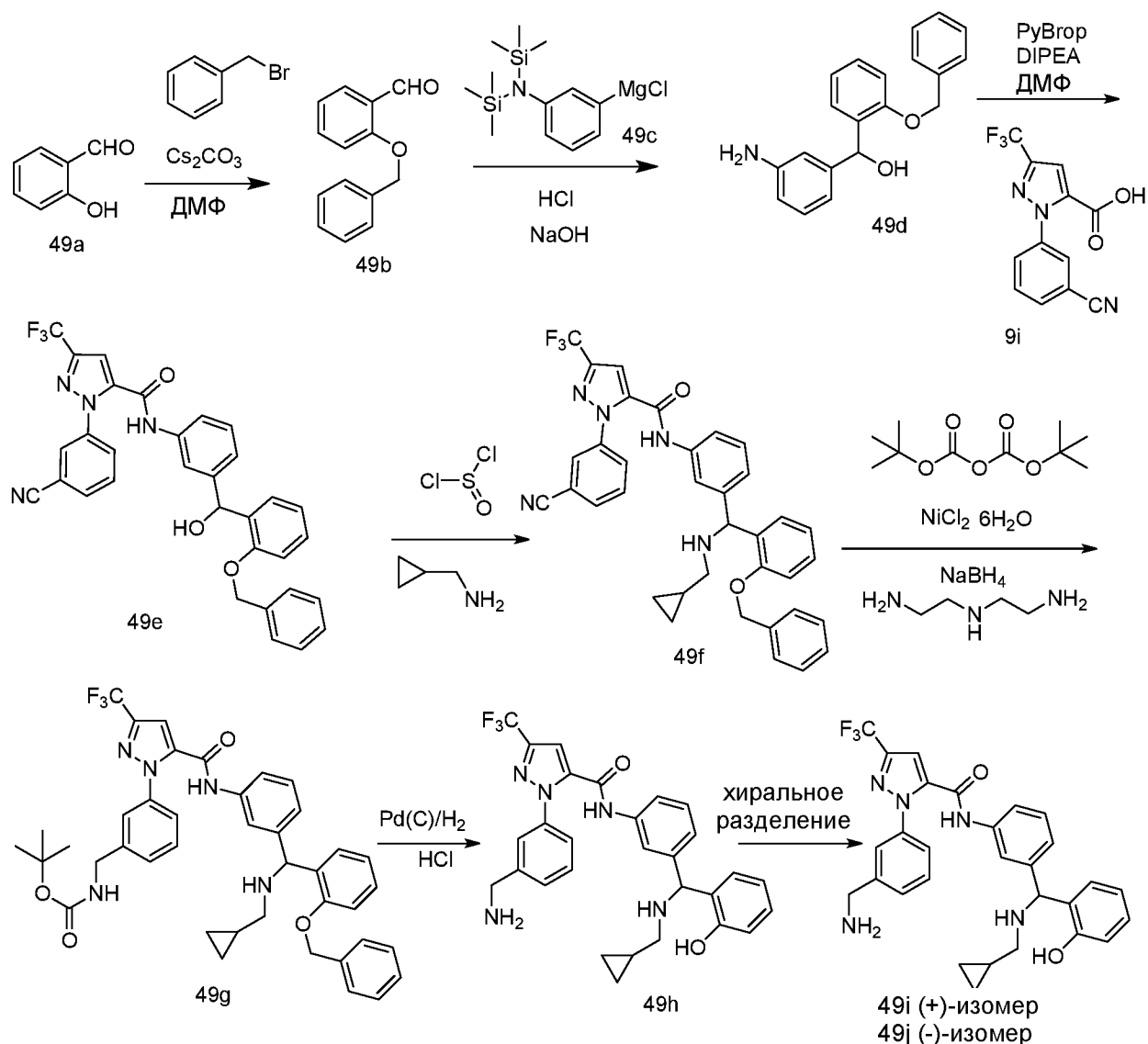
(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48h**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48f**) (725 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK IC, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 80% гексана/20% EtOH/0,1% ДЭА, УФ = 320 нм, 25°C, с получением:

1. (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48g**) (358,5 мг), соответствующего 1 пику, Rt = 6,758 мин, 99,2473% для пика 1 (соединение **48g**), Rt = 9,193 мин, 0,7527% для пика 2 (соединение **48h**), 97,1% э.и. **48g**. Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе в течение 25 минут) с получением чистого (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48g**) (180 мг) в виде белого твердого вещества; чистое свободное основание (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48g**) растворяли в метаноле и добавляли 4 мл 2н. HCl в метаноле. Концентрировали смесь досуха в вакууме с получением чистой дигидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48g**) (180 мг); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,86 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 5,5, 1,5 Гц, 1H), 8,53 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 5,4 Гц, 1H), 7,77 - 7,61 (m, 4H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,11 (q, J = 5,9 Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,06 (ddt, J = 9,3, 7,5, 2,8 Гц, 1H), 0,56 - 0,33 (m, 2H), 0,26 - 0,09 (m, 2H); МС (ИЭР+) 541,3 (M+1), (ИЭР-) 538,3 (M-1), 574,3 (M+35); оптическое вращение [α]_D = +10,228 [CH₃OH, 1,095]; хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ на хиральной колонке AD-H, 0,8 мл/мин, растворитель: 85% гексана/15% EtOH/0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, 40°C; C (Rt = 8,860 мин, 99,1567% для пика 1, соответствующего соединению **48g**), (Rt = 14,127, 0,8433% для пика 2, соответствующего соединению **48h**) (98,31% э.и. **48g** в виде соли HCl); анализ, расчет для C₂₈H₂₅F₄N₅O₂·2,05HCl·1,75H₂O: C, 52,08; H, 4,77; Cl, 11,25; N, 10,84; эксперимент: C, 52,07; H, 4,80; Cl, 11,46; N, 10,60.

2. (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48h**) (382,5 мг), соответствующего 2 пику, Rt = 6,861 мин, 3,7692% для пика 1 (соединение **48g**), Rt = 9,131 мин, 96,2308% для пика 2 (соединение **48h**), 92,4% э.и. соединения **48h**. Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали 0-30% смесями MeOH в хлороформе в течение 25 минут) с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48h**) (0,255 г) в виде белого твердого вещества. Чистое свободное основание (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48h**) (245 мг) растворяли в метаноле (8 мл) и добавляли 2н. HCl (в метаноле, 2,25 мл, 10 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, выпаривали досуха с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметокси)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**48h**) (238 мг) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,75 (dd, J = 5,4, 1,5 Гц, 1H), 8,49 (шир. s, 3H, обмен с D₂O), 8,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 5,4 Гц, 1H), 7,76 – 7,60 (m, 4H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,11 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 3,29 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,17 – 0,97 (m, 1H), 0,59 – 0,37 (m, 2H), 0,25 – 0,11 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D₂O) δ 8,81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 5,5, 1,5 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (td, J = 4,9, 2,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,30 (dd, J = 6,9, 2,0 Гц, 2H), 1,05 (dq, J = 8,6, 5,2, 4,3 Гц, 1H), 0,57 – 0,40 (m, 2H), 0,26 – 0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80 (d, J = 2,5 Гц), -121,44; МС (ИЭР+) 540,3 (M+1), МС (ИЭР-) 538,3 (M-1), 574,2 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = -9,16$ [CH₃OH, 0,83].

Схема 49



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49h**), (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49i**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49j**)

Стадия 1: Получение 2-(бензилокси)бензальдегида (**49b**)

В раствор 2-гидроксибензальдегида (**49a**) (3,98 мл, 38 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат цезия (15,48 г, 47,5 ммоль) и бензилбромид (4,97 мл, 41,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов и реакцию гасили холодной водой (50 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (2x50 мл) и сушили при пониженном давлении над P₂O₅

с получением 2-(бензилокси)бензальдегида (**49b**) (6,524 г, 81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,43 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 7,10 (tt, $J = 7,5, 0,9$ Гц, 1H), 5,30 (s, 2H); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 235,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение (3-аминофенил)(2-(бензилокси)фенил)метанола (**49d**)

В раствор 2-(бензилокси)бензальдегида (3 г, 14,13 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли раствор хлорида 3-[бис(триметилсилил)амино]фенилмагния (**49c**) (16,96 мл, 16,96 ммоль, 1М раствор в ТГФ) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили при 0°C хлороводородом (17,67 мл, 35,3 ммоль), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали гидроксидом натрия (21,20 мл, 42,4 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH_4Cl (75 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(2-(бензилокси)фенил)метанола (**49d**) (4,02 г, 93%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 7,16 (ddd, $J = 8,9, 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,03 - 6,82 (m, 3H), 6,56 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,46 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,09 (s, 2H), 4,93 (s, 2H, обмен с D_2O); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 328,3 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 304,16 (M-1).

Стадия 3: Получение N-(3-((2-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49e**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,381 г, 4,91 ммоль), (3-аминофенил)(2-(бензилокси)фенил)метанол (**49d**) (1,5 г, 4,91 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (2,75 г, 5,89 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (28,5 мл, 368 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,28 мл, 24,56 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии

[силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением N-(3-((2-(бензилокси)фенил)-(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49e**) (2,568 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (ddd, $J = 9,6, 8,1, 1,8$ Гц, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,09 - 6,91 (m, 4H), 6,01 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 5,76 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,09 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,95; ИКС (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (валентные колебания -CN); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 591,2 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 567,2 (M-1).

Стадия 4: Получение N-(3-((2-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49f**)

В раствор N-(3-((2-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49e**) (2,491 г, 4,38 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,959 мл, 13,14 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры, через 13 часов добавляли дополнительное количество тионилхлорида (0,959 мл, 13,14 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 часа. Реакцию гасили циклопропилметанамин (2,63 мл, 30,7 ммоль), перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметанамине (7,511 мл, 88 ммоль) и ацетонитриле (20 мл) и грели при 80°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и полученный остаток обрабатывали водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением N-(3-((2-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49f**) (1,168 г, выход 43%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 3H), 7,53 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,26 - 7,07 (m, 3H), 7,01 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Гц, 1H), 6,93 (td, $J = 7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,30 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 0,88 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), 0,02 - -0,01 (m, 2H); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 622,3 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 620,3 (M-1).

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(3-((2-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**49g**)

В перемешиваемый раствор N-(3-((2-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49f**) (1,11 г, 1,786 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,531 г, 2,232 ммоль), затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,540 г, 14,28 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,929 мл, 17,86 ммоль), дополнительно перемешивали в течение 30 минут и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 100%)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(3-((2-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**49g**) (525 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,62 (s, 2H), 7,58 - 7,28 (m, 12H), 7,07 (dd, *J* = 50,3, 30,3 Гц, 4H), 5,21 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,25 (d, *J* = 15,2 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 0,87 (s, 1H), 0,34 (s, 2H), -0,00 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,77; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 726,5 (M+1), МС (ИЭР⁻) 724,4 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49h**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(3-((2-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**49g**) (0,496 г, 0,683 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли хлороводород (4н. в диоксане) (4,27 мл, 17,08 ммоль) и палладий (10% на углеродной подложке) (0,218 г, 0,205 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 14 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite, которую последовательно промывали метанолом (2x25 мл) и этилацетатом (25 мл). Откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток растворяли в изопропанолем (15 мл), затем обрабатывали раствором диэтиловым эфиром (30 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество

растворяли в метаноле, фильтровали через шприц-фильтр и откачивали избыток растворителя, указанный цикл повторяли трижды, после чего соединение сушили при пониженном давлении с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49h**) (211 мг, выход 58%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,36 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,02 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,76 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,56 (s, 3H, обмен с D_2O), 7,83 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,68 - 7,47 (m, 5H), 7,40 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 5,7, 5,2$ Гц, 2H), 2,83 - 2,64 (m, 2H), 1,22 - 1,07 (m, 1H), 0,54 (dt, $J = 7,9, 3,0$ Гц, 2H), 0,31 (t, $J = 5,0$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O) δ 10,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,69 - 7,38 (m, 8H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,75 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,09 (tt, $J = 8,1, 4,8$ Гц, 1H), 0,69 - 0,45 (m, 2H), 0,40 - 0,17 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 536,3 (M+1), 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl); анализ, расчет для: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} \cdot 2,75\text{HCl}$: C, 46,82; H, 5,79; Cl, 13,11; N, 9,41; эксперимент: C, 47,02; H, 5,49; Cl, 12,78; N, 9,37.

Стадия 7: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49i**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49j**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49h**) (1,09 г) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AY-H, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 90% ACN/10% MeOH/0,1% ДЭА, УФ = 320 нм, с получением:

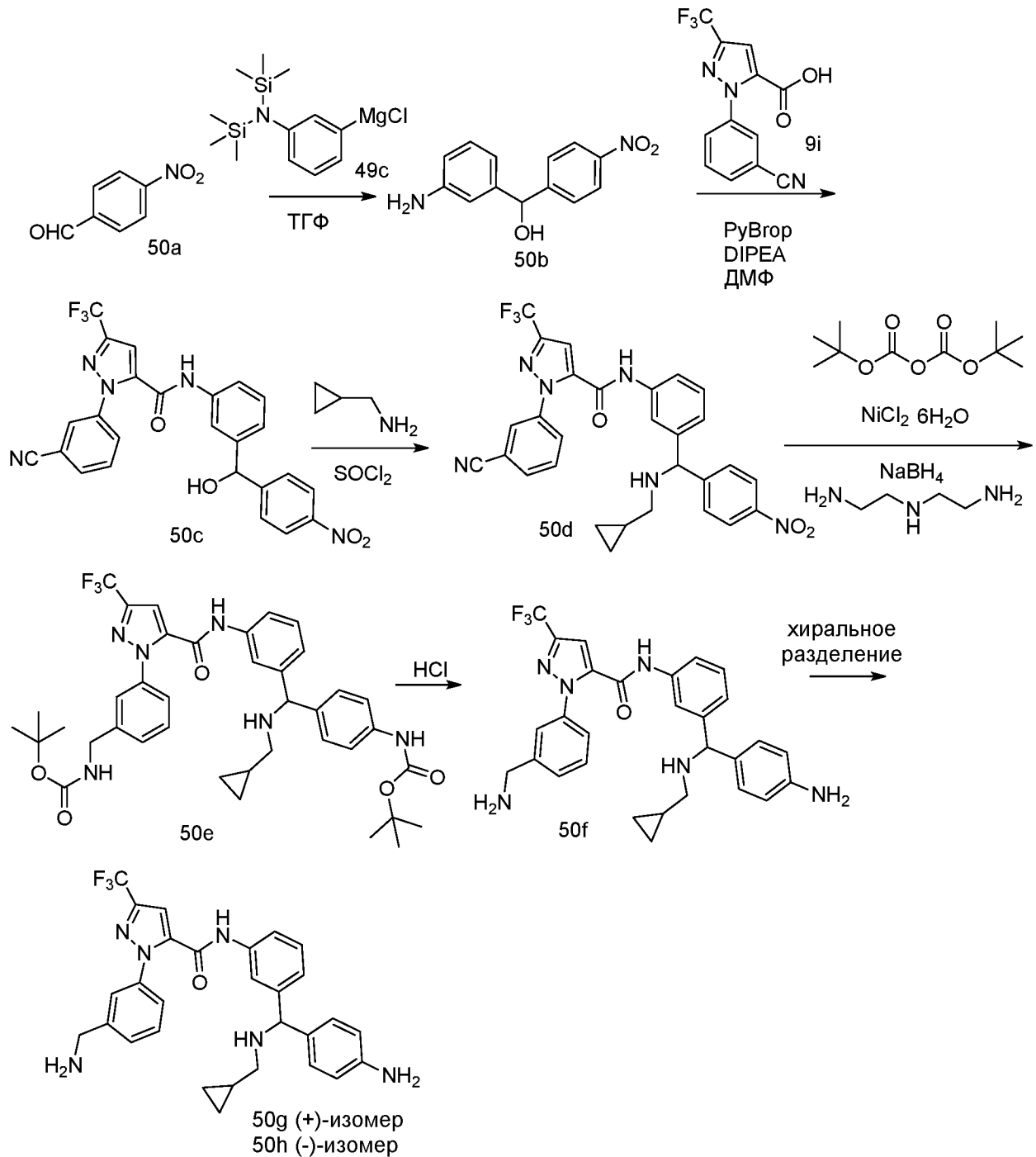
1. (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49i**) (0,5415 г, э.и. >99%) $R_t = 4,672$ мин (100%) (пик 1, соответствующий **49i**), $R_t = 5,448$ (0% пик 2, соответствующий **49j**). Полученный продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе в течение 13 минут) с получением чистого (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**49i**)

(0,31 г) в виде белого твердого вещества. Оптическое вращение: +52,03 (MeOH, 1,18); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,31 (dq, $J = 4,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,20 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,02 (dtd, $J = 7,4, 4,5, 4,0, 1,7$ Гц, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 1H), 0,40 (dt, $J = 9,0, 2,9$ Гц, 2H), 0,17 – 0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,68; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 534,3 (M-1). Свободное основание (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49i**) растворяли в метаноле и добавляли 2,5 мл 2н. HCl в метаноле. Концентрировали смесь досуха в вакууме с получением соли HCl (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49i**) (300 мг); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,88 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 4H), 7,59 – 7,48 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 5,72 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8, 5,4$ Гц, 2H), 2,73 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,19 – 1,01 (m, 1H), 0,65 – 0,46 (m, 2H), 0,38 – 0,21 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 570,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 55,20; Н, 5,19; Cl, 11,24; N, 11,10; эксперимент: С, 55,37; Н, 5,20; Cl, 10,80; N, 10,61.

2. (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49j**) (0,670 г, 76,341% э.и.) $R_t = 4,668$ мин (11,8295%) (пик 1, соответствующий **49i**), $R_t = 5,447$ (88,1705%, пик 2, соответствующий **49j**). Полученный продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями 0-30% метанола в хлороформе в течение 30 минут) с получением чистого (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**49j**) (0,461 г) в виде желтого воскообразного твердого вещества. Оптическое вращение -40,85 (MeOH, 2,11); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,65 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,56 (q, $J = 2,7, 1,6$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, $J = 10,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,03 (ddd, $J = 7,1, 4,2, 2,4$ Гц, 2H), 6,72 – 6,65 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 2,26 (dd, $J = 12,3, 7,0$ Гц, 1H), 0,94 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 0,40 (dt, $J = 8,7, 2,8$ Гц, 2H), 0,17 – 0,03 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 7,65 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 3H),

7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,03 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 6,71 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,70 – 6,68 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 12,2, 7,0 Гц, 1H), 0,96 (dd, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 0,51 – 0,29 (m, 2H), 0,08 (dt, J = 5,3, 2,6 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,70; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1), 534,3 (M-1). Свободное основание (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид **(49j)** (0,451 г) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли 4,21 мл 2н. HCl в метаноле (10 экв.). Концентрировали смесь досуха в вакууме с получением соли HCl (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид **(49j)** (386 мг) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 7,82 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,64 (dt, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,60 – 7,48 (m, 3H), 7,45 – 7,26 (m, 4H), 7,18 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,10 (s, 6H), 5,72 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 2,73 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 1,12 (s, 1H), 0,67 – 0,47 (m, 2H), 0,30 (h, J = 4,0 Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D $_2$ O) δ 10,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,60 (dd, J = 3,7, 2,0 Гц, 1H), 7,56 (td, J = 4,5, 2,1 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,22 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,75 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,18 – 0,99 (m, 1H), 0,71 – 0,47 (m, 2H), 0,40 – 0,16 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1), 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl).

Схема 50



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50f**); (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50g**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50h**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(4-нитрофенил)метанола (**50b**)

В раствор 4-нитробензальдегида (**50a**) (5 г, 32,4 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли раствор хлорида 3-[бис(триметилсилил)амино]фенилмагния (**49c**) (36,0 г, 36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C и реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x120 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением (3-аминофенил)(4-нитрофенил)-метанола (**50b**) (3,524 г, 45%) в виде темно-коричневого вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 – 8,14 (m, 2H), 7,68 – 7,57 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,59 – 6,49 (m, 2H), 6,40 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 6,06 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,65 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H); МС (ИЭР+) 245,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50c**)

В 100 мл одногорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,381 г, 4,91 ммоль), (3-аминофенил)(4-нитрофенил)-метанол (**50b**) (1,19 г, 4,91 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (6,65 г, 13,98 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (80 мл) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (20,00 мл, 115 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл), промывали водой (2x120 мл), солевым раствором (120 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50c**) (3,8 г, 54%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 3H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 5H), 7,57 (dt, *J* = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,85 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,97; МС (ИЭР+) 530,3 (M+23).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50c**) (1,9 г, 3,74 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,790 мл, 10,67 ммоль) и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (4,60 мл, 33,0 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обрабатывали циклопропилметанамином (5,49 г, 74,9 ммоль), концентрировали для удаления основной части дихлорметана, затем добавляли ацетонитрил (45 мл), перемешивали при 70°C в течение 19 часов и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали хлороформом (200 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-нитрофенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50d**) (466 мг) в виде коричневого вязкого вещества, которое обладало достаточной чистотой для применения на следующей стадии; МС (ИЭР+) 561,3 (M+1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-((3-((4-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**50e**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50d**) (458 мг, 0,817 ммоль) в безводном метаноле (12 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (540 мг, 2,451 ммоль) и гексагидрат хлорида никеля (II) (105 мг, 0,442 ммоль) и затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,540 г, 14,28 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,410 мл, 3,75 ммоль), перемешивали в течение еще 30 минут и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл), промывали водой (60 мл). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-(5-((3-((4-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**50e**) (81 мг, 3% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 735,5 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-((4-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-(циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**50e**) (79 мг, 0,108 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) по каплям добавляли хлороводород (1,2 мл, 4,8 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50f**) (41 мг) в виде светло-желтого вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,65 (s, 1H), 7,60 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,31 (dt, J = 6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,03 – 6,96 (m, 2H), 6,51 – 6,41 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,26 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,05 (s, 2H), 0,90 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 0,44 – 0,22 (m, 2H), 0,09 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,70; МС (ИЭР+) 535,3 (M+1), (ИЭР-) 533,3 (M-1); ИКС (таблетка КВг, см⁻¹): 3441, 3005, 1616, 1558, 1243; анализ, расчет для C₂₉H₂₉F₃N₆O · 1,0 H₂O: С, 63,03; Н, 5,65; N, 15,21; эксперимент: С, 63,42; Н, 5,41; N, 14,83.

Стадия 6: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50g**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50h**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50f**) (0,201 г) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ на колонке CHIRALPAK IC, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 70% гексана/30% EtOH/0,1% ДЭА, УФ = 254 нм, с получением:

1. (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50g**) (0,091 г, Rt =

7,73 мин (100%), э.и. >99,9%). Оптическое вращение +10,37 (MeOH, 0,54); ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,18 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,70 – 6,62 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,36 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,03 – 0,88 (m, 1H), 0,52 – 0,40 (m, 2H), 0,06 (qd, $J = 4,5, 2,9$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 4H), 7,31 (dt, $J = 6,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 2H), 6,49 – 6,42 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,26 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,97 – 0,84 (m, 1H), 0,40 – 0,31 (m, 2H), 0,09 – -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -63,72; ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,71; МС (ИЭР+) 557,3 (M+Na); (ИЭР-) 533,3 (M-1). Свободное основание (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50g**) (0,085 г, 0,159 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли HCl (0,133 мл, 1,590 ммоль). Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и дважды перегоняли с хлороформом, сушили в вакууме с получением тригидрохлорида (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50g**) (0,07 г, 0,109 ммоль) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,08 (s, 2H), 8,50 (s, 3H), 7,91 – 7,81 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 5H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,54 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,88 – 2,59 (m, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 1H), 0,65 – 0,45 (m, 2H), 0,40 – 0,19 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,78; МС (ИЭР+) 535,4 (M+1), 557,3 (M+Na); (ИЭР-) 533,3 (M-1), 569,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 51,56; Н, 5,30; N, 12,44; эксперимент: С, 51,68; Н, 5,61; N, 11,54.

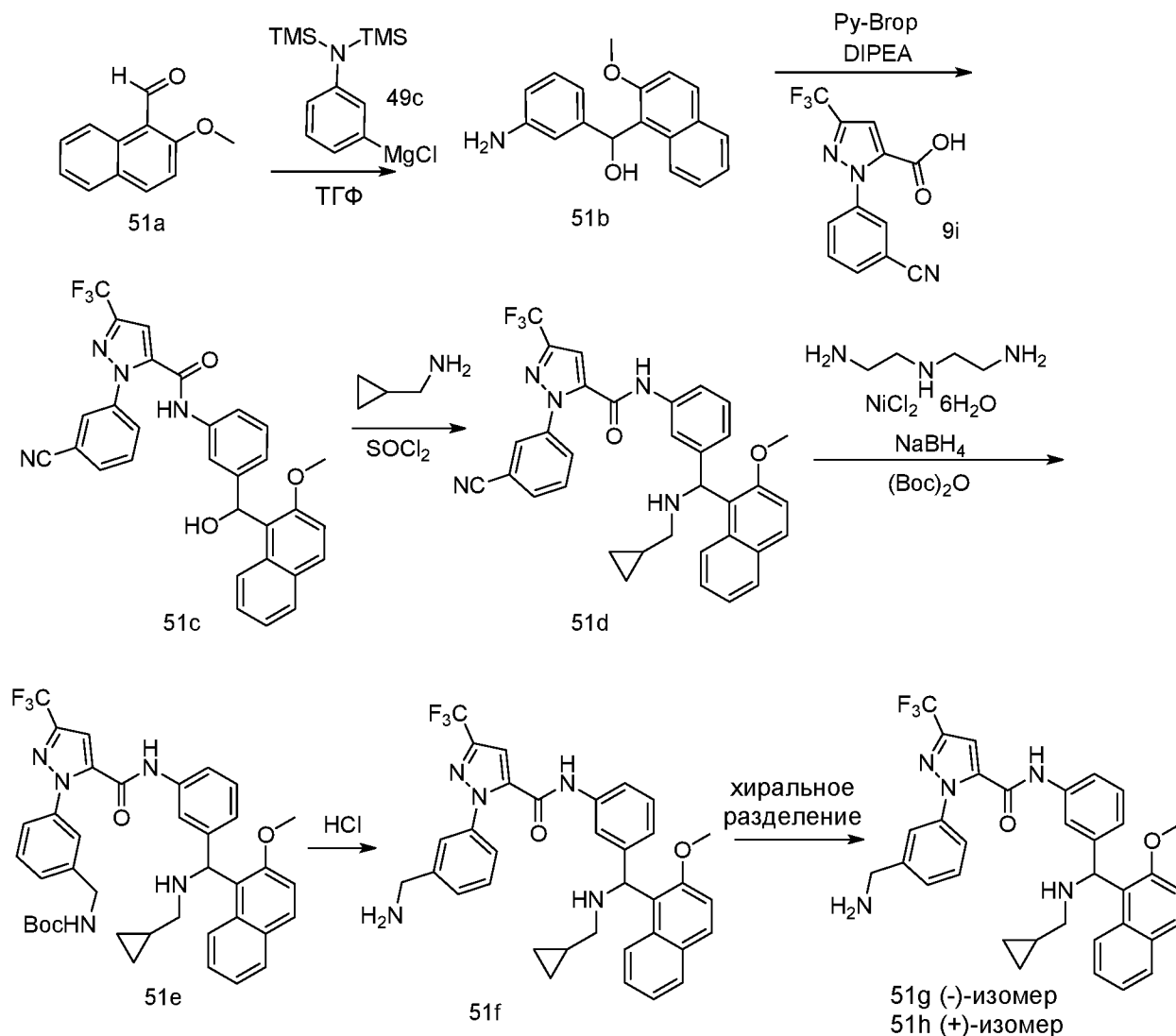
2. (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**50h**) (0,132 г, $R_t = 10,449$ мин (99,6604%), э.и. >99,4%); ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,55 (ddq, $J = 13,2, 6,1, 1,6$ Гц, 4H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,28 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,75 – 6,60 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,67 – 0,52 (m, 2H), 0,27 – 0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,80; МС (ИЭР+) 535,4 (M+1); 557,3 (M+Na); (ИЭР-) 569,3 (M+Cl). Полученный продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением чистого свободного основания (-)-1-(3-

(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50h**) (36 мг) в виде белого твердого вещества. Оптическое вращение: -11,5 (MeOH, 1,8). Полученное выше свободное основание

(-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50h**) (0,036 г, 0,067 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли HCl (0,056 мл, 0,673 ммоль). Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и дважды перегоняли совместно с хлороформом, сушили в вакууме с получением тригидрохлорида

(-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**50h**) (0,04 г) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,12 – 9,91 (m, 2H), 8,47 (s, 3H), 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,74 – 7,71 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 – 7,48 (m, 7H), 7,44 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 5,51 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,69 (q, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,23 – 1,05 (m, 1H), 0,65 – 0,44 (m, 2H), 0,39 – 0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,78; МС (ИЭР+) 535,4 (M+1); 557,4 (M+Na); (ИЭР-) 569,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 49,90; Н, 5,49; N, 12,04; эксперимент: С, 49,85; Н, 5,49; N, 11,45.

Схема 51



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51f**); (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51g**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51h**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2-метоксинафталин-1-ил)метанола (**51b**)

В перемешиваемый раствор 2-метоксинафталин-1-карбальдегида (**51a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-((бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь нейтрализовали

2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(2-метоксинафталин-1-ил)метанола (**51b**) (1,7 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,26 – 8,18 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 6,86 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 1H), 6,56 (dt, *J* = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 6,49 (dq, *J* = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 6,31 (ddt, *J* = 7,8, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,96 (s, 3H); МС (ИЭР+) 302,2 (M+Na), МС (ИЭР-) 557,2 (2M-1).

Стадия 2: Получение {3-[гидрокси-(2-метоксинафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**51c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,71 г, 6,085 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли (3-аминофенил)(2-метоксинафталин-1-ил)метанол (**51b**) (1,7 г, 6,085 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (8,5 мл, 48,68 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 2,836 г, 6,085 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), промывали водой (2x40 мл), солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%) с получением {3-[гидрокси-(2-метоксинафталин-1-ил)метил]фенил}-амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**51c**) (1,8 г, выход 54,5%) в виде бледной клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,21 – 8,11 (m, 2H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 2H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 11,8, 8,1 Гц, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**51d**)

В раствор {3-[гидрокси-(2-метоксинафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**51c**) (1,8 г, 3,317 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,74 г,

6,635 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,54 г, 49,77 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(2-метокси-нафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**51d**) (1,05 г, 53%) в виде бледной жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,44 – 8,36 (m, 1H), 8,24 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,09 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, *J* = 11,7, 8,1 Гц, 3H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,52 – 7,34 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,29 – 2,13 (m, 1H), 1,11 – 0,85 (m, 1H), 0,51 – 0,37 (m, 2H), 0,20 – 0,06 (m, 1H), 0,05 – -0,07 (m, 1H).

Стадия 4: Получение трет-бутил-((3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(2-метокси-нафталин-1-ил)метил(циклопропилметил)карбамата (**51e**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)(2-метокси-нафталин-1-ил)метил]фенил}-амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**51d**) (1,0 г, 1,678 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,48 г, 2,01 ммоль) и Вос-ангидрид (1,1 г, 5,036 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,38 г, 10,073 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)-этан-1,2-диамином (0,5 мл, 4,197 ммоль), затем дополнительно перемешивали в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и полученный остаток растворяли в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил-((3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)-амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(2-метокси-нафталин-1-

ил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**51e**) (0,8 г, 68,13%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 3H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 14,6, 6,8$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J = 5,3$ Гц, 18H), 0,34 (p, $J = 6,7$ Гц, 1H), 0,00 (td, $J = 8,8, 4,5$ Гц, 1H), -0,08 – -0,25 (m, 1H), -0,21 – -0,39 (m, 1H), -0,65 – -0,87 (m, 1H).

Стадия 5: Получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51f**)

В раствор трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-((циклопропилметил)карбамата (**51e**) (0,8 г, 1,143 ммоль) в метаноле (16 мл) добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-15% метанола в дихлорметане) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51f**) (170 мг, 24,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82 – 7,68 (m, 2H), 7,66 – 7,43 (m, 6H), 7,42 – 7,24 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 0,92 – 0,69 (m, 1H), 0,48 – 0,35 (m, 2H), 0,10 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77; МС (ИЭР+) 600,4 (M+1); (ИЭР-) 634,3 (M+Cl); 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51f**) (160 мг) превращали в гидрохлоридную соль путем растворения свободного основания в метаноле (5 мл) и обработки 10 эквивалентами конц. HCl. Полученный раствор концентрировали досуха в вакууме, сушили в вакууме с получением рацемата дигидрохлорида 1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51f**) (100 мг, 53%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,69 –

7,36 (m, 10H), 6,35 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,10 (q, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (dt, $J = 7,5, 4,4$ Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (m, 1H), 1,12 (ddd, $J = 12,4, 8,1, 4,9$ Гц, 1H), 0,51 (dtt, $J = 17,5, 9,3, 4,6$ Гц, 2H), 0,34 – 0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77; МС (ИЭР+) 600,4 (M+1); (ИЭР-) 634,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 58,00; Н, 5,37; Cl, 10,07; N, 9,95; эксперимент: С, 58,06; Н, 5,45; Cl, 9,93; N, 9,74.

Стадия 6: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51g**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51h**)

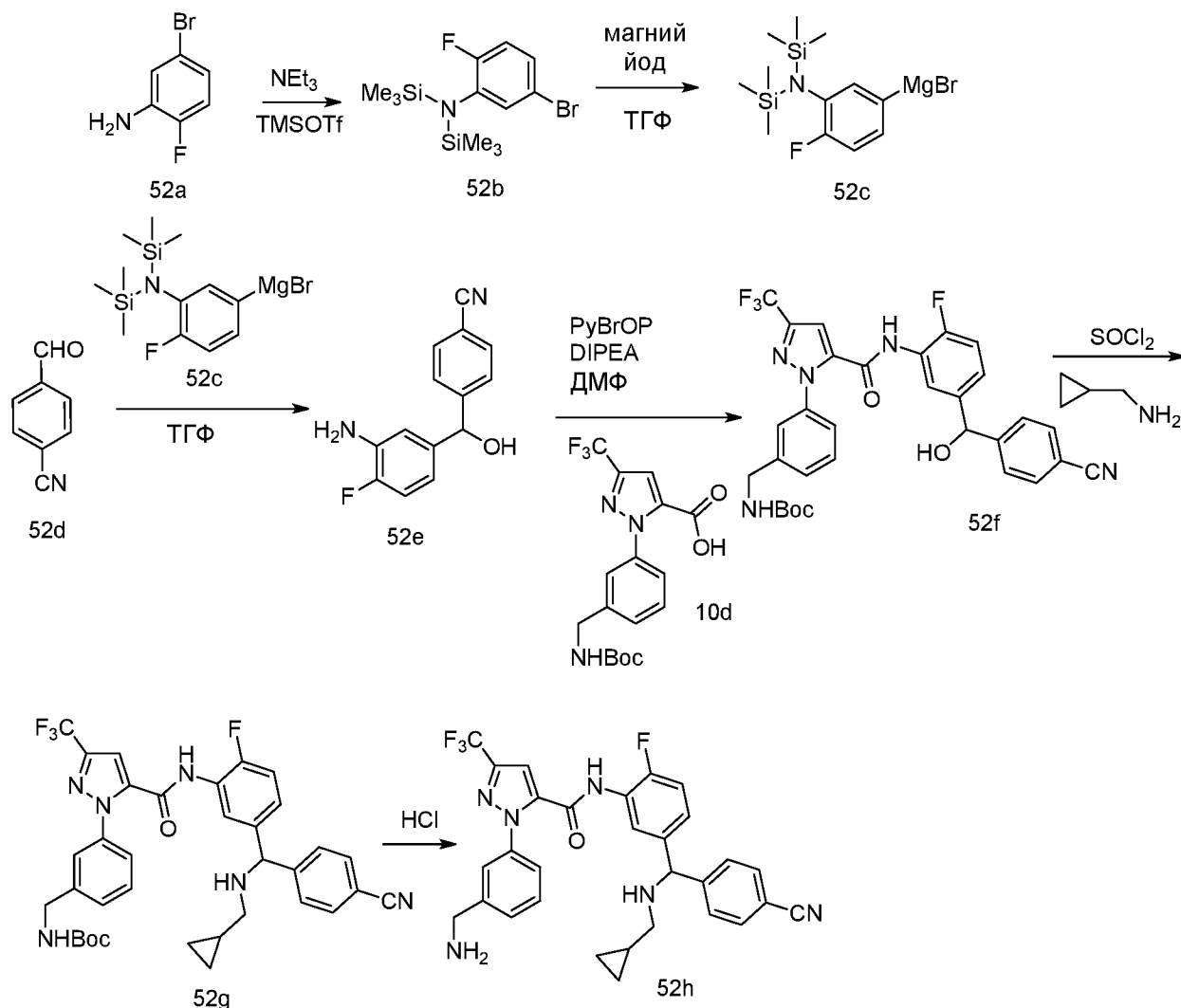
Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51f**) (2 г) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ на колонке CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 80% гексана/20% IPA/0,1% ДЭА, УФ = 320 нм, 25°C, с получением:

1. 1 пика, соответствующего (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**51g**) (904 мг, $R_t = 5,191$ мин, пик 1, соответствующий соединению **51g**, 99,4822%, $R_t = 8,194$, пик 2, соответствующий соединению **51h**, 0,5178, 98,96% э.и.). Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями 0-30% MeOH в хлороформе в течение 25 минут) с получением свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51g**) (730 мг, 99,38% э.и.); оптическое вращение: -137,78 (MeOH, 1,645). Свободное основание (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51g**) (720 мг) растворяли в метаноле (8 мл) и добавляли 2н. HCl (в метаноле, 2,25 мл, 10 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, выпаривали досуха с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51g**) (780 мг) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J = 11,1, 8,1$ Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (q, $J = 3,1, 1,6$ Гц, 3H), 7,47 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 7,18 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,89 (s,

1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,11 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 0,92 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 0,42 – 0,27 (m, 2H), 0,08 – 0,02 (m, 1H), -0,04 – -0,16 (m, 1H); анализ, расчет для $C_{34}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2,5H_2O$: C, 56,91; H, 5,48; Cl, 9,88; N, 9,76; эксперимент; C, 57,14; H, 5,42; Cl, 9,47; N, 9,98.

2. 2 пика, соответствующего (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метокси-нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**51h**) (922 мг, $R_t = 5,271$ мин, 1 пик, соответствующий соединению **51g**, 0,25785%, $R_t = 8,049$, 2 пик, соответствующий соединению **51h**, 99,4215%, 97,67% э.и.). Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-30% MeOH в хлороформе в течение 25 минут) с получением свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метокси-нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51h**) (0,753 г) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: +131,32 (MeOH, 2,695). К свободному основанию (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метокси-нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51h**) (770 мг) в метаноле (25 мл) добавляли 2н. HCl (в метаноле, 6,5 мл, 10 экв.), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлорида (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-метокси-нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**51h**) (753 мг) в виде беловатого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,88 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,25 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,58 (s, 3H, обмен с D_2O), 8,20 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,99 – 7,87 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,70 – 7,54 (m, 6H), 7,53 – 7,39 (m, 3H), 6,50 – 6,19 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,13 (h, $J = 7,3$, 6,8 Гц, 1H), 0,50 (ttt, $J = 13,2$, 8,9, 4,3 Гц, 2H), 0,23 (ddq, $J = 18,4$, 9,2, 4,6 Гц, 2H); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 8,19 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,3$, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 6H), 7,54 – 7,38 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,91 (dd, $J = 12,9$, 6,8 Гц, 1H), 2,73 (dd, $J = 13,0$, 7,6 Гц, 1H), 1,08 (q, $J = 6,1$, 5,0 Гц, 1H), 0,53 (dtd, $J = 17,3$, 9,4, 8,9, 4,7 Гц, 2H), 0,23 (d.гепт., $J = 18,0$, 4,7 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74; МС (ИЭР+) 600,3 (M+1), МС (ИЭР-) 598,3 (M-1), 634,3 (M+Cl); анализ, расчет для $C_{34}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2,75H_2O$: C, 56,55; H, 5,51; Cl, 9,82; N, 9,70; эксперимент; C, 56,42; H, 5,40; Cl, 10,26; N, 9,66.

Схема 52



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**52h**)

Стадия 1: Получение N-(5-бром-2-фторфенил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)-силанамина (**52b**)

В перемешиваемый раствор 5-бром-2-фторанилина (**52a**) (225 г, 1184 ммоль) в триэтилаmine (3301 мл, 20 экв.) добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (481 мл, 2664 ммоль) при комнатной температуре. [Примечание: во время добавления выделялось тепло, но охлаждать колбу было необязательно]. Смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 16 часов и охлаждали до комнатной температуры. Разделяли два слоя. [Примечание: во время разделения необходимо не допускать воздействия воздуха или влаги на раствор]. Темный нижний раствор отбрасывали и верхний слой концентрировали в вакууме для удаления избытка триэтиламина.

Маслянистый остаток переносили в 1000 мл колбу и перегоняли в глубоком вакууме. Соединение начинало отгоняться при 100°C, 0,5 мм рт.ст. Первую фракцию (примерно 15 мл) отбрасывали и вторую фракцию собирали непрерывно при 100°C, 0,5 мм рт.ст., с получением N-(5-бром-2-фторфенил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамина (**52b**) (364 г, 1089 ммоль, выход 92%). Указанное соединение во всех случаях использовали свежеприготовленным на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,17 – 7,11 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 0,08 (d, *J* = 0,6 Гц, 18H).

Стадия 2: Получение бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**)

К магниевой стружке (33,1 г, 1361 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли йод (1,381 г, 5,44 ммоль), затем N-(5-бром-2-фторфенил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамин (**52b**) (4 г) для активации взаимодействия в течение примерно 5 минут (происходило обесцвечивание йода). После этого медленно добавляли оставшийся раствор N-(5-бром-2-фторфенил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамина (**52b**) (364 г, 1089 ммоль) в тетрагидрофуране (1000 мл) в течение 3 часов (температура реакционной смеси во время добавления составляла примерно 60°C). Полученный темно-серый раствор перемешивали в течение ночи с получением бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (397 г, 1107 ммоль, выход 102%, примерно 1M раствор), который использовали свежеприготовленным на следующей стадии.

Стадия 3: Получение 4-((3-амино-4-фторфенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**52e**)

В раствор 4-формилбензонитрила (**52d**) (6,56 г, 50 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), охлажденный до 0°C, добавляли реактив Гриньяра (**52c**) (63,0 мл, 50,4 ммоль, ~0,8M в ТГФ), перемешивали при 0°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакцию гасили 1n. HCl (водн., 100 мл), перемешивали в течение 3 часов, нейтрализовали NaOH (2n., водн.) до pH = ~8. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (200, 150 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (120 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением 4-((3-амино-4-фторфенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**52e**) (6,37 г) в виде коричневого вязкого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ИЭР+): 265,2 (M+23).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52f**)

В раствор 4-((3-амино-4-фторфенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**52e**) (3 г, 12,38 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляли 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**10d**) (4,77 г, 12,38 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (18,00 мл, 103 ммоль), гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 5,94 г, 12,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (400 мл), промывали водой (200, 150 мл), солевым раствором (150 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52f**) (1,998 г) в виде светло-желтого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+): 632,3 (M+23).

Стадия 5: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52g**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52f**) (1,007 г, 1,652 ммоль) в дихлорметане (32 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,260 мл, 3,52 ммоль) и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (1,5 мл, 10,76 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обрабатывали циклопропилметанамином (3,20 мл, 35,8 ммоль), концентрировали для удаления основной части дихлорметана, после чего добавляли ацетонитрил (24 мл), перемешивали при 70°C в течение 19 часов и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали хлороформом (200 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52g**) (244 мг, 3% за три стадии) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,67 – 7,29 (m, 10H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,25 (d, *J*

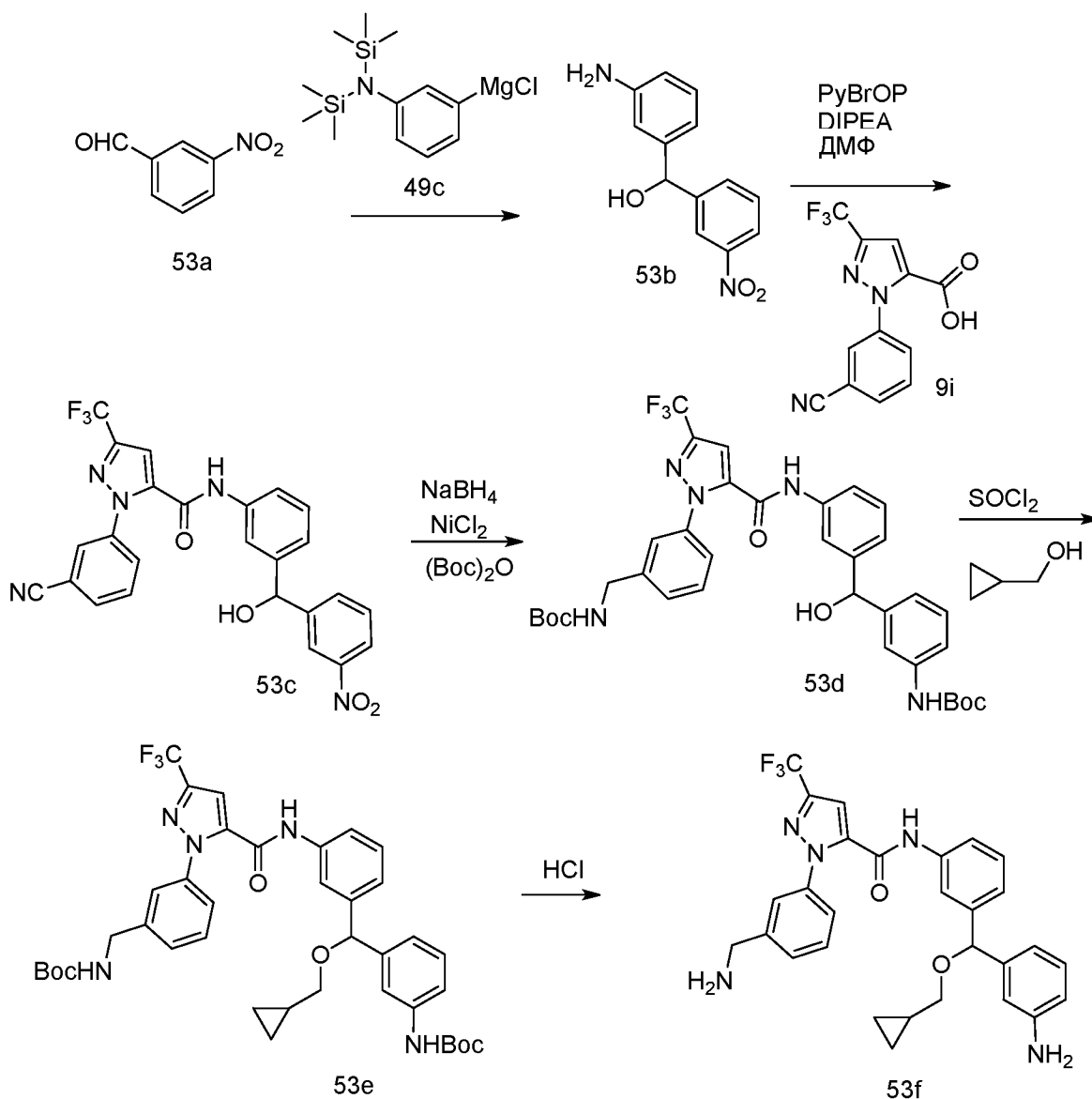
= 6,9 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,98 – 0,79 (m, 1H), 0,43 – 0,27 (m, 2H), 0,09 – -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -123,20; МС (ИЭР+): 663,4 (M+1).

Стадия б: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**52h**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52g**) (85 мг, 0,128 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли хлороводород (1,400 мл, 5,60 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)-метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**52h**) (40 мг, 55%) в виде бесцветного вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 10,43 (s, 2H), 8,42 (s, 3H), 7,95 (s, 5H), 7,78 – 7,66 (m, 3H), 7,62 (dt, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 5,81 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,84 – 2,63 (m, 2H), 1,28 – 1,03 (m, 1H), 0,66 – 0,45 (m, 2H), 0,44 – 0,14 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O , обм. ЯМР) δ 7,95 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,90 – 7,78 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 4H), 7,43 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,74 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,15-1,00 (m, 1H), 0,58 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 0,29 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -120,00; МС (ИЭР+): 563,3 (M+1).

1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**52h**) (21 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 4н. HCl (водн., 0,04 мл), затем концентрировали досуха с получением соли HCl 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**52h**) (21 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,90 – 7,79 (m, 3H), 7,73 – 7,49 (m, 7H), 7,43 (dd, $J = 10,2, 8,6$ Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,75 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,64-0,54 (m, 2H), 0,33 – 0,23 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -119,99; МС (ИЭР+): 563,3 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2,0 \text{HCl} \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$: С, 52,95; Н, 4,89; N, 12,35; эксперимент: С, 53,21; Н, 4,95; N, 11,71.

Схема 53



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**53f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(3-нитрофенил)метанола (**53b**)

В перемешиваемый раствор 3-нитробензальдегида (**53a**) (3,02 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (24,00 мл, 24,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления хлороводорода (12н.) (4,17 мл, 50,0 ммоль), перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали гидроксидом натрия (2н.) (30,0 мл, 60,0 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH_4Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем

колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(3-нитрофенил)метанола (**53b**) (966 мг) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,21 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,08 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,78 (ddt, $J = 7,6, 1,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 2H), 6,41 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H); МС (ИЭР+) 245,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**53c**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1101 мг, 3,91 ммоль), (3-аминофенил)(3-нитрофенил)метанол (**53b**) (956 мг, 3,91 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (1862 мг, 3,91 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (ДМФ) (22 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (5,50 мл, 31,6 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (180 мл), промывали водой (2x80 мл), солевым раствором (80 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**53c**) (1,102 г, 65%) в виде коричневого вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,24 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,10 (ddd, $J = 8,1, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,83 – 7,55 (m, 6H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,20 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98; МС (ИЭР+) 530,2 (M+23).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(((3-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-(гидрокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**53d**)

Раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**53c**) (0,865 г, 1,705 ммоль) в MeOH (30 мл) охлаждали в смеси лед/вода и обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (1,503 г, 6,82 ммоль) и гексагидратом хлорида никеля (II) (0,218 г, 0,917 ммоль), затем медленно

добавляли боргидрид натрия (0,658 г, 17,05 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,840 мл, 7,70 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл), промывали водой (80 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-(5-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)(гидрокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**53d**) (547 мг, 47%) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,55 – 7,08 (m, 11H), 6,93 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,90 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79; (ИЭР+) 704,4 (M+23).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**53e**)

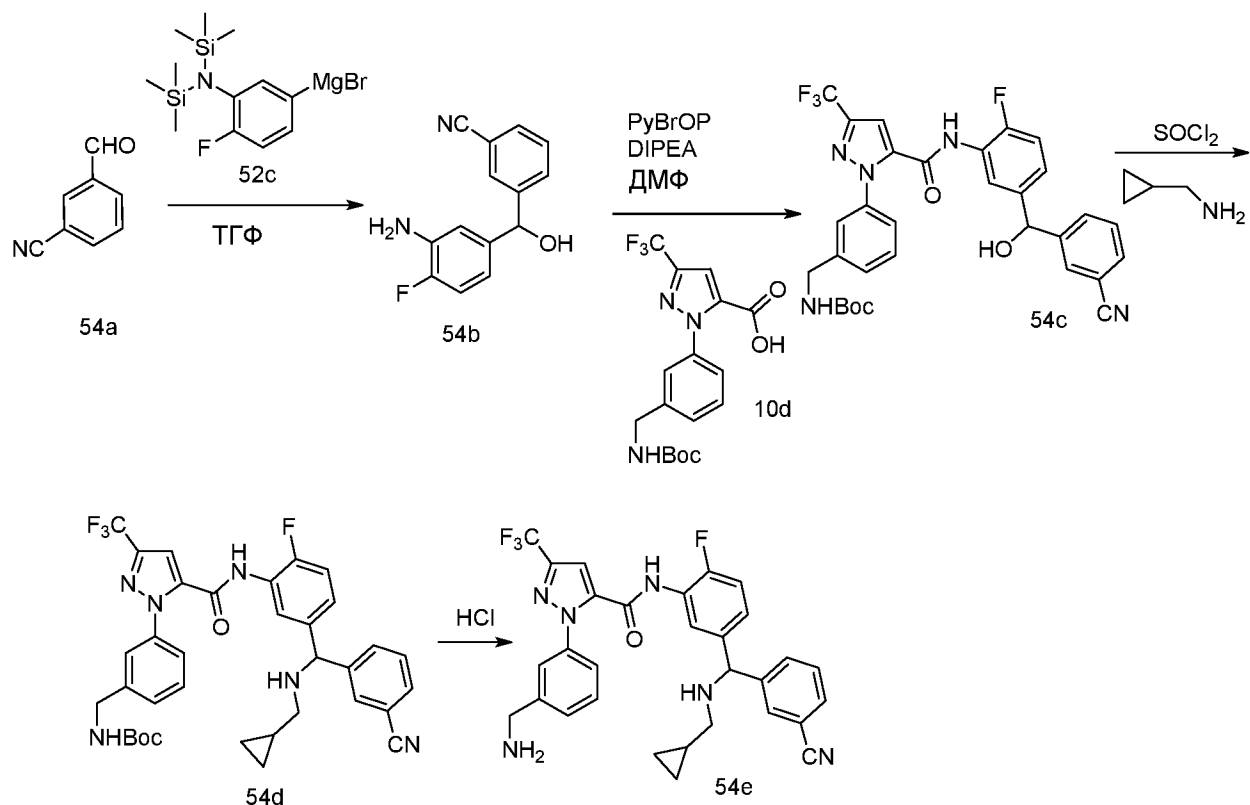
В раствор трет-бутил-3-(5-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)(гидрокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**53d**) (531 мг, 0,779 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,110 мл, 1,511 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Реакцию гасили циклопропилметанолом (5,80 мл, 70,1 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметаноле (5,80 мл, 70,1 ммоль), добавляли триэтиламин (0,660 мл, 4,74 ммоль) и грели при 100°C в течение 13 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и промывали водой (80 мл), солевым раствором (70 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1))] с получением трет-бутил-3-(5-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**53e**) (243 мг, 42%) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,62 – 7,25 (m,

1H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 1,12 – 0,97 (m, 1H), 0,52 – 0,39 (m, 2H), 0,21 – 0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79; (ИЭР+) 758,4 (M+23).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**53f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**53e**) в метаноле (20 мл) добавляли конц. хлороводород (0,230 мл, 2,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме (при $<30^\circ\text{C}$). Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**53f**) (84 мг). Очищенный продукт растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 4н. HCl (водн., 0,16 мл), затем концентрировали досуха с получением соли HCl 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**53f**) (91 мг, 55%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (D_2O обм. ЯМР, 300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,56 – 7,33 (m, 7H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,90 (шир.s, 2H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,08 (dd, $J = 6,9, 1,3$ Гц, 2H), 0,97 – 0,81 (m, 1H), 0,40 – 0,26 (m, 2H), 0,08 – -0,07 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,0 \text{HCl} \cdot 2,0 \text{H}_2\text{O}$: С, 54,04; Н, 5,32; N, 10,87; эксперимент: С, 53,63; Н, 5,19; N, 10,78.

Схема 54



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**54e**)

Стадия 1: Получение 3-((3-амино-4-фторфенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**54b**)

В раствор 3-формилбензонитрила (**54a**) (29 г, 217 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл), охлажденный до 0°C, добавляли свежеприготовленный реактив Гриньяра (**52c**) (245 мл, 221 ммоль, ~0,9М в ТГФ), перемешивали при 0°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили 1н. HCl (водн., 440 мл), перемешивали в течение 3 часов, нейтрализовали NaOH (2н., водн.) до pH = ~8. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (600, 300 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (120 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 3-((3-амино-4-фторфенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**54b**) (36,28 г) в виде коричневого вязкого вещества, который применяли в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 265,3 (М+23).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54c**)

В раствор 3-((3-амино-4-фторфенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**54b**) (24,682 г, 102 ммоль) в ДМФ (480 мл) добавляли 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**10d**) (35,0 г, 91 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (132 мл, 758 ммоль), гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 42,8 г, 91 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (1000 мл), промывали водой (500, 400 мл), солевым раствором (400 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54c**) (4,583 г, 5% за две стадии) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 7,81 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,64 – 7,19 (m, 10H), 6,25 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,78 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -123,09; МС (ИЭР+) 632,3 (M+23).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)-метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54d**)

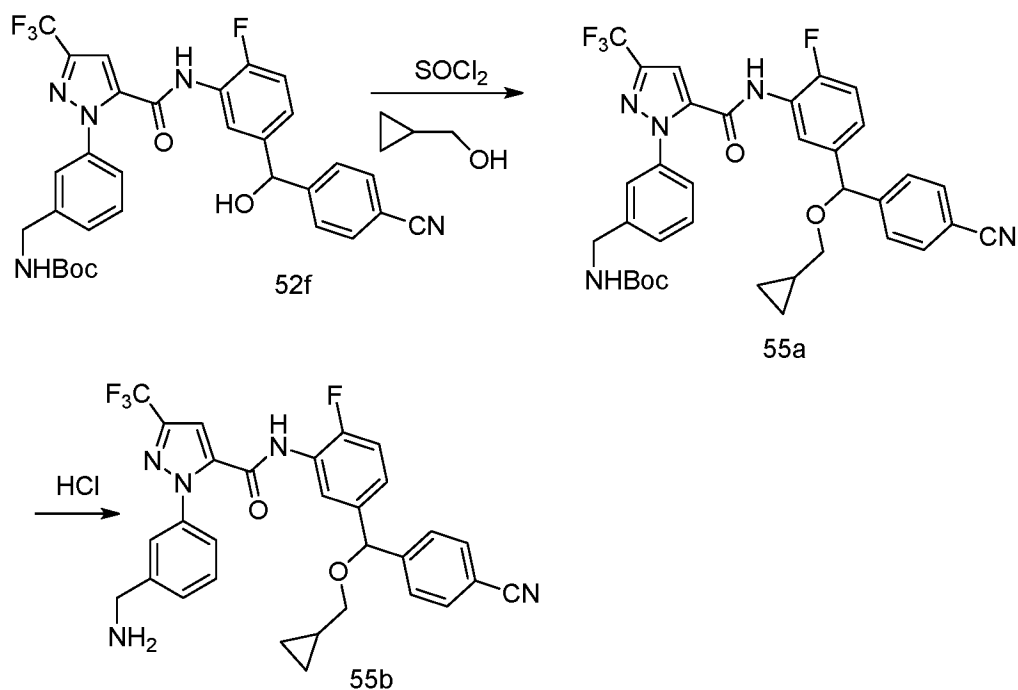
В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54c**) (1,333 г, 2,187 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,340 мл, 4,59 ммоль) и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (2,0 мл, 14,35 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обрабатывали циклопропилметанамином (4,30 мл, 48,0 ммоль), концентрировали для удаления основной части дихлорметана, после чего добавляли ацетонитрил (30 мл), перемешивали при 70°C в течение 14 часов и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали хлороформом (200 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54d**) (184 мг, 13%) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,89 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,70 – 7,30 (m, 10H), 7,22 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,19 (d, *J* =

6,2 Гц, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,00 – 0,80 (m, 1H), 0,45 – 0,28 (m, 2H), 0,12 – -0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80, -123,20; МС (ИЭР+) 663,4 (M+1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**54e**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54d**) (161 мг, 0,243 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) добавляли хлороводород (2,60 мл, 10,40 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)-метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**54e**). Чистый продукт растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4н. HCl (водн., 0,14 мл), затем концентрировали досуха в вакууме с получением соли HCl 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**54e**) (74 мг, 48%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O обм. ЯМР) δ 8,13 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,98 – 7,84 (m, 3H), 7,73 – 7,64 (m, 3H), 7,63 – 7,48 (m, 4H), 7,44 (dd, $J = 10,2, 8,6$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,76 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,17 – 0,94 (m, 1H), 0,68 – 0,47 (m, 2H), 0,34-0,24 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -120,02; МС (ИЭР+): 563,3 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2,0 \text{HCl} \cdot 3,0 \text{H}_2\text{O}$: С, 52,26; Н, 4,97; N, 12,19; эксперимент: С, 52,26; Н, 5,00; N, 11,72.

Схема 55



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметокси)-метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**55b**)

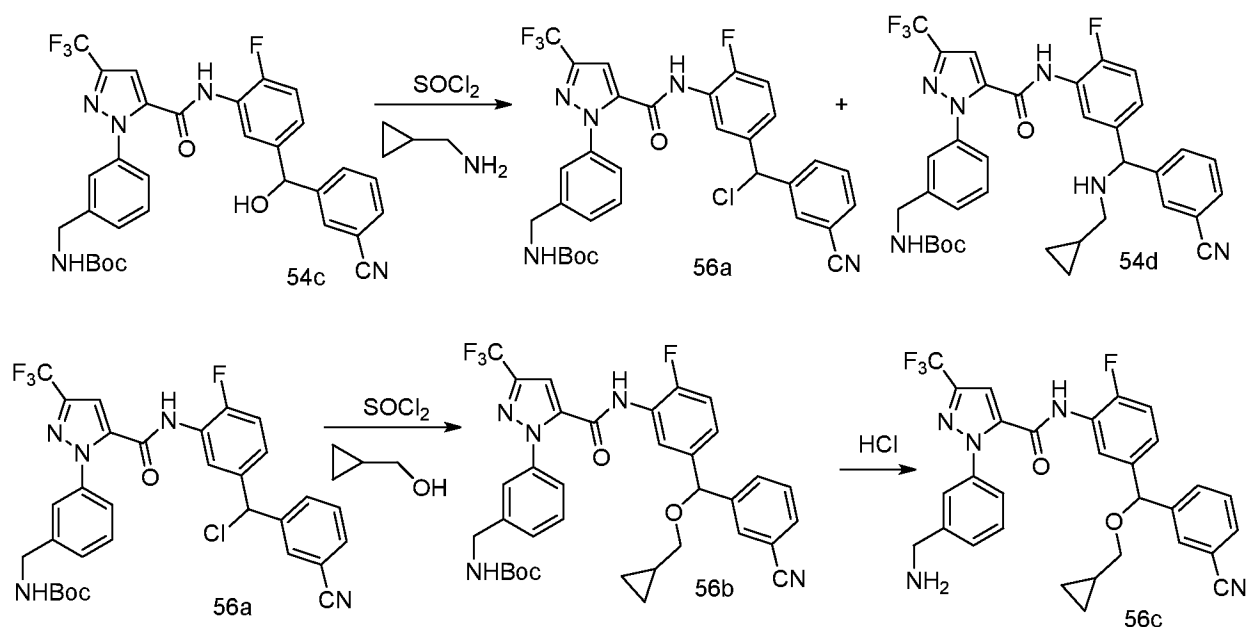
Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**55a**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52f**) (5,4 г, 8,86 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и триэтилаmine (7,51 мл, 53,9 ммоль) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,254 мл, 17,19 ммоль), реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часа. Реакцию гасили триэтилаmine (7,51 мл, 53,9 ммоль), циклопропилметанолом (26,4 мл, 319 ммоль) и грели при перемешивании при 105°C в течение 13 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. К остатку добавляли воду (100 мл) и экстрагировали хлороформом (2x75 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (70 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат, от 0 до 100%) с получением трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**55a**) (0,308 г, выход 5,24%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 632,3 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**55b**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**55a**) (43 мг, 0,065 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли хлороводородную кислоту (2M раствор в метаноле, 0,648 мл, 1,296 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления избытка хлороводородной кислоты. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-50%) с получением чистого 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**55b**) (18 мг, 49,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,82 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,56 (dt, J = 12,3, 6,2 Гц, 5H), 7,44 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,05 (s, 1H), 0,51 - 0,40 (m, 2H), 0,20 - 0,08 (m, 2H); МС (ИЭР+) 564,3 (M+1), (ИЭР-) 562,3 (M-1), 598,2 (M+Cl).

Схема 56



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**56c**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(5-(хлор(3-цианофенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**56a**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54c**) (1,333 г, 2,187 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,34 мл, 4,59 ммоль) и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (2,000 мл, 14,35 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обрабатывали циклопропилметаном (4,30 мл, 48,0 ммоль) и концентрировали для удаления основной части дихлорметана, после чего добавляли ацетонитрил (30 мл), перемешивали при 70°C в течение 14 часов и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали хлороформом (200 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением:

1. трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**54d**) (184 мг, 13%) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,89 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,70 – 7,30 (m, 10H), 7,22 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,26 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,00 – 0,80 (m, 1H), 0,45 – 0,28 (m, 2H), 0,12 – -0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80, -123,20; МС (ИЭР+) 663,4 (M+1).
2. трет-бутил-3-(5-(5-(хлор(3-цианофенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**56a**) (300 мг, 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 3H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,54 – 7,28 (m, 7H), 6,64 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82, -120,97; МС (ИЭР+) 650,3 (M+23).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**56b**)

Раствор трет-бутил-3-(5-(5-(хлор(3-цианофенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**56a**) (0,26 г, 0,414 ммоль) обрабатывали циклопропилметанолом (3,10 мл, 37,5 ммоль) и триэтиламино (0,470 мл, 3,37 ммоль), затем перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Реакционную смесь

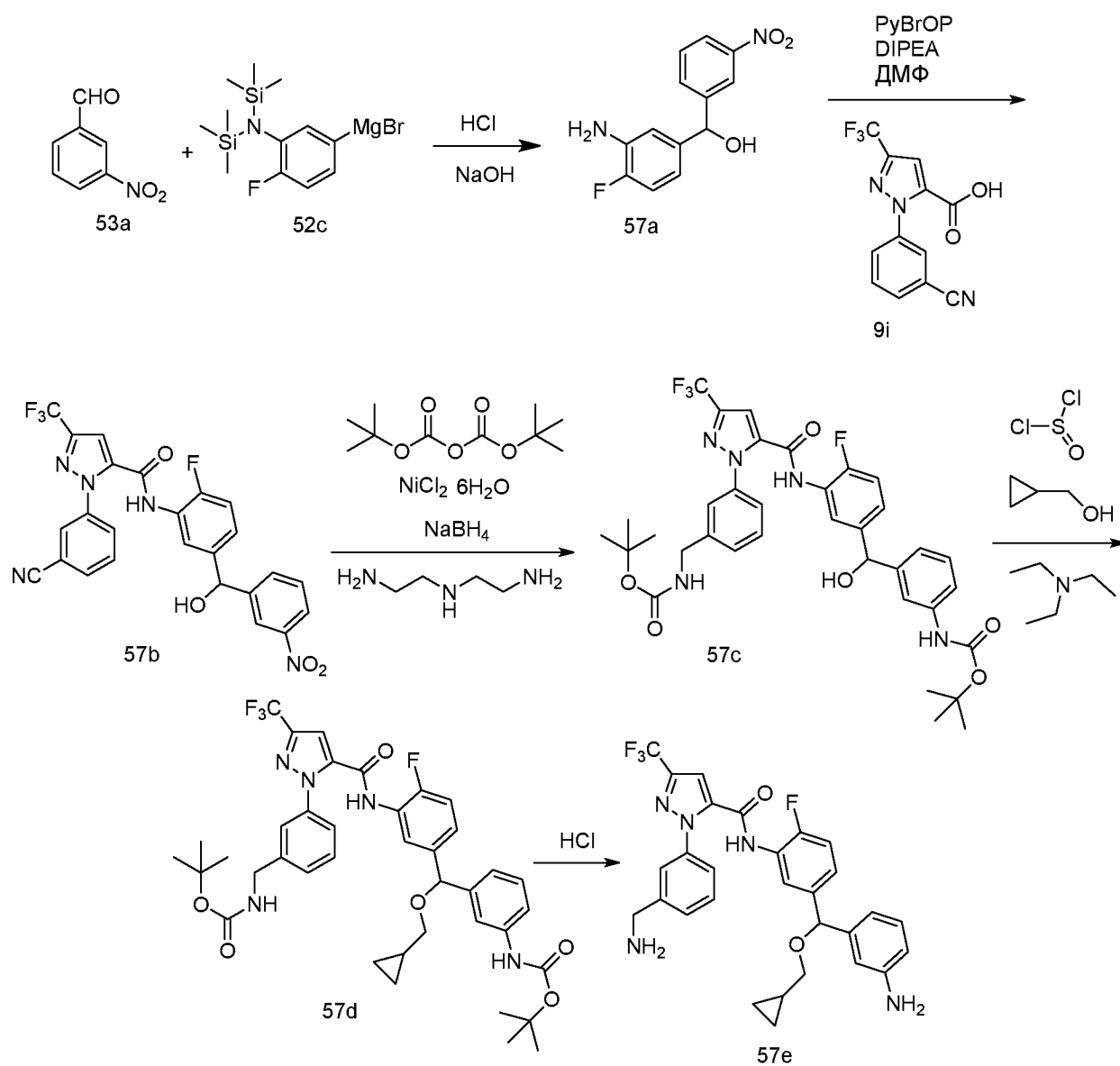
разбавляли этилацетатом (120 мл) и промывали водой (75 мл). Органический слой промывали солевым раствором (60 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**56b**) (243 мг, 88%) в виде бесцветного вязкого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,22 (m, 10H), 5,59 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,12 – 0,99 (m, 1H), 0,54 – 0,39 (m, 2H), 0,22 – 0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -122,30; МС (ИЭР+) 686,4 (M+23).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**56c**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**56b**) (220 мг, 0,331 ммоль) в метаноле (24 мл) добавляли конц. хлороводород (0,170 мл, 2,039 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 23,5 часа и концентрировали в вакууме (при $< 30^\circ C$). Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**56c**) (133 мг, 71%) в виде бесцветного вязкого вещества. Очищенный продукт (69 мг) растворяли в метаноле (10 мл), а затем обрабатывали 4н. HCl (водн., 0,12 мл), после чего концентрировали досуха с получением соли HCl указанного бесцветного вязкого вещества (78 мг) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,81 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 4H), 7,63 – 7,47 (m, 6H), 7,37 – 7,23 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,11 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 1,15 – 0,95 (m, 1H), 0,54 – 0,37 (m, 2H), 0,27 – 0,04 (m, 2H); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 5H), 7,36 – 7,23 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,26 – 3,23 (m, 2H), 1,14 – 0,95 (m, 1H), 0,54 – 0,39 (m, 2H), 0,18-0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -121,88; МС (ИЭР+) 564,3 (M+1); (ИЭР-) 562,3 (M-1); ВЭЖХ (94,54%, $t_R = 19,943$ мин);

анализ, расчет для $C_{30}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot 1,0 HCl \cdot 1,25 H_2O$: C, 57,88; H, 4,61; N, 11,25; эксперимент: C, 57,90; H, 4,57; N, 11,19.

Схема 57



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**57e**)

Стадия 1: (3-амино-4-фторфенил)(3-нитрофенил)метанол (**57a**)

В перемешиваемый раствор 3-нитробензальдегида (**53a**) (25,7 г, 170 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли свежеприготовленный бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (170 мл, 170 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и

гасили путем добавления хлороводорода (2н., 213 мл, 425 ммоль) при 0°C, перемешивали в течение 1 часа. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1/1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь обрабатывали гидроксидом натрия (2н., 255 мл, 510 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (3x750 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1 кг, элюировали смесями 0-70% этилацетата в гексане) с получением (3-амино-4-фторфенил)(3-нитрофенил)-метанола (**57a**) (4,638 г, выход 10%) в виде темно-коричневой густой жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,1 Гц, 1H), 7,77 (dt, J = 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,78 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,4, 4,4, 2,2 Гц, 1H), 6,13 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 263,1 (M+1), МС (ИЭР⁻) 523,2 (2M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**57b**)

В 500 мл одnogорлой колбе 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (5,91 г, 21,00 ммоль), (3-амино-4-фторфенил)(3-нитрофенил)-метанол (**57a**) (4,59 г, 17,50 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 9,79 г, 21,00 ммоль) последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (102 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (15,24 мл, 88 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Остаток разбавляли этилацетатом (250 мл) и разделяли слои водой (1 мл), водн. слой снова экстрагировали этилацетатом (500 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(3-нитрофенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**57b**) (2,641 г, выход 29%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,24 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 2H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,19 (m, 2H), 6,36 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 4,0 Гц, 1H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 548,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 524,7 (M-1); 560,3 (M+Cl).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((5-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-(гидрокси)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**57c**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**57b**) (2,25 г, 4,28 ммоль) в безводном метаноле (60 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,74 г, 17,13 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем небольшими порциями добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,763 г, 3,21 ммоль), боргидрид натрия (1,620 г, 42,8 ммоль) в течение 4 часов. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (4,63 мл, 42,8 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться еще на 30 минут, после чего выпаривали растворитель. Остаток обрабатывали водой (75 мл) и экстрагировали хлороформом (2x100 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением трет-бутил-3-(5-((5-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)(гидрокси)-метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**57c**) (0,963 г, 1,376 ммоль, выход 32,1%) в виде светло-красного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,61 - 7,31 (m, 7H), 7,29 - 7,12 (m, 4H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,96 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,60 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79, -123,57; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 722,3 (M+Na).

Стадия 4: Получение *трет*-бутил-3-(5-((5-((трет-бутоксикарбонил-3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**57d**)

Раствор трет-бутил-3-(5-((5-((3-трет-бутилоксикарбониламинофенил)(гидрокси)-метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**57c**) (1,1 г, 1,572 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C обрабатывали тионилхлоридом (0,222 мл, 3,05 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 часа. Раствор обрабатывали триэтиламином (1,332 мл, 9,56 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли циклопропилметанол (11,70 мл, 141 ммоль) и триэтиламин (1,332 мл, 9,56 ммоль), концентрировали для удаления основной части дихлорметана, после чего добавляли

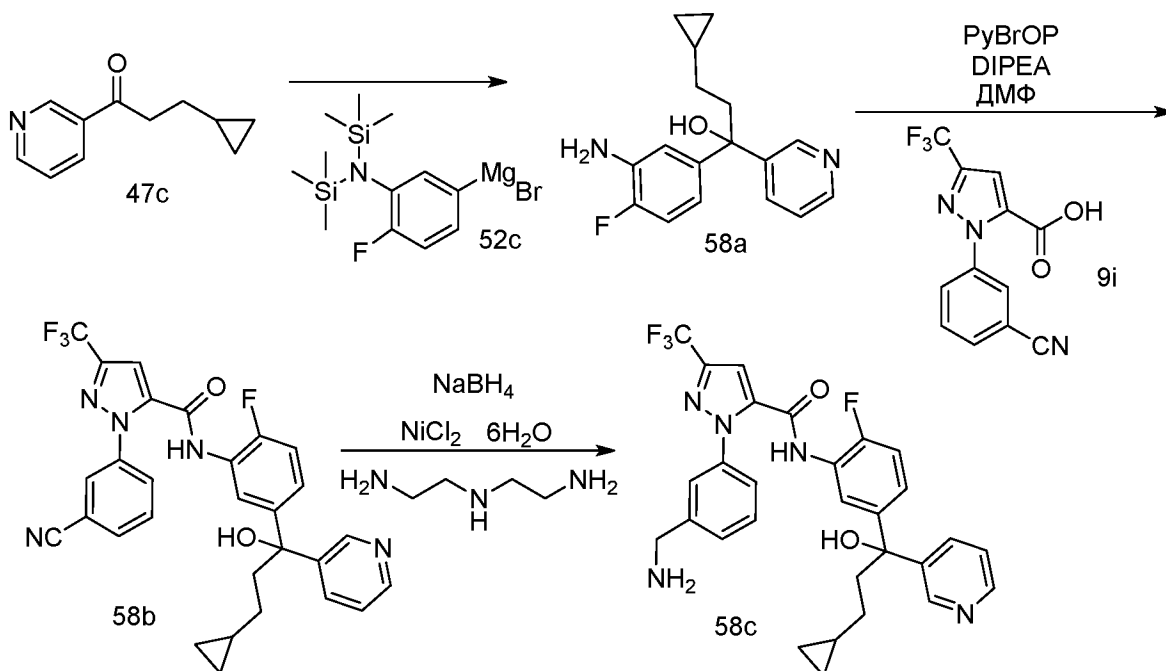
дополнительное количество триэтиламина (1,332 мл, 9,56 ммоль) и перемешивали при 115°C в течение 11 часов. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали досуха. Полученный остаток обрабатывали водой (25 мл) и экстрагировали хлороформом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением *трет*-бутил-3-(5-((5-((трет-бутоксикарбонил-3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**57d**) (0,521 г, 0,691 ммоль, выход 44,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,23 (dq, *J* = 20,3, 7,8 Гц, 4H), 6,92 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,21 (dd, *J* = 6,8, 3,1 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,03 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 0,45 (dt, *J* = 8,7, 2,9 Гц, 2H), 0,16 (dd, *J* = 5,6, 3,9 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -122,72; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 776,4 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 752,3 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**57e**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-((5-((трет-бутоксикарбонил-3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**57d**) (0,511 г, 0,678 ммоль) в метаноле (20 мл) по каплям добавляли конц. хлороводород (12н. HCl) (1,412 мл, 16,95 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**57e**) (0,261 г, выход 70%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,59 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,52 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,50 - 6,36 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,08 (s, 2H, обмен с D₂O), 3,89 (s, 2H), 3,19 (dd, *J* = 6,8, 2,7 Гц, 2H), 1,11 - 0,94 (m, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 2H), 0,23 - 0,08 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,76, -123,05; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 554,3 (M+1), 588,2 (M-1).

Раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**57e**) (20 мг, 0,036 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали хлороводородом (0,217 мл, 0,434 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**57e**) (22 мг, 97%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,35 (s, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 5H), 7,36 - 7,21 (m, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,22 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,15 - 0,97 (m, 1H), 0,55 - 0,35 (m, 2H), 0,23 - 0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -122,33; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 554,3 (M+1), 576,3 (M+Na), 552,3 (M-1), 588,2 (M+Cl); анализ, расчет для: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,75\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: С, 53,30; Н, 4,94; N, 10,72; эксперимент: С, 53,37; Н, 4,79; N, 10,67.

Схема 58



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**58c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ола (**58a**))

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**47c**) (12 г, 68,5 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли свежеприготовленный бромид

(3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (88 мл, 79 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 12 часов, гасили путем добавления хлороводорода (2н., 100 мл, 200 ммоль) при 0°C, перемешивали в течение 1 часа. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1/1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь обрабатывали гидроксидом натрия (2н., 105 мл, 210 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (3x150 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ола (**58a**) (15,3 г, 78%) в виде коричневого полутвердого вещества; МС (ИЭР+) 309,2 (М+Na), (ИЭР-) 285,2 (М-1).

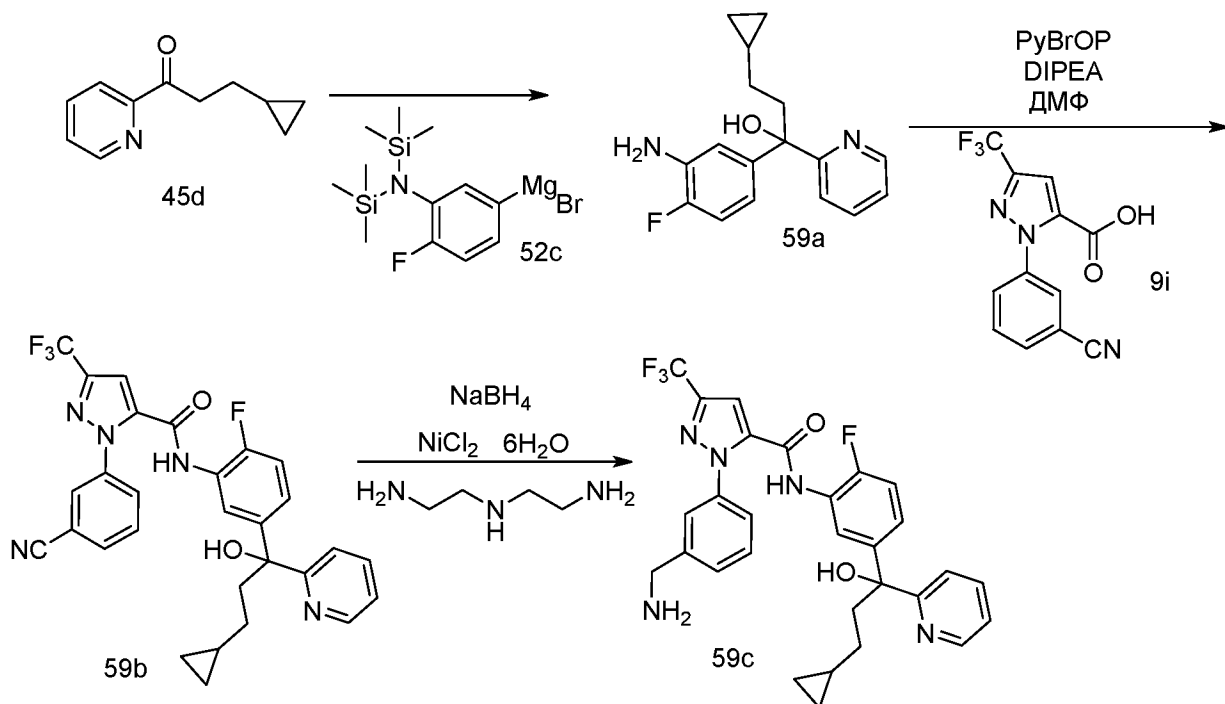
Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**58b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (11,99 г, 42,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (257 мл, 3326 ммоль) добавляли 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ол (**58a**) (14,65 г, 51,2 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (59,4 мл, 341 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (21,86 г, 46,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x1000 мл), промывали водой (2x500 мл), солевым раствором (300 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями (9:1) этилацетат:метанол в гексанах, от 0 до 50%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**58b**) (19,9 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,38 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,12 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 3H), 7,61 (dd, *J* = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 10,2, 8,7 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,34 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 1,05 (d, *J* = 13,9 Гц, 2H), 0,64 (h, *J* = 6,6 Гц, 1H), 0,40 – 0,28 (m, 2H), -0,07 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 550,3 (М + 1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**58c**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**58b**) (10 г, 18,20 ммоль) в метаноле (300 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (5,41 г, 22,75 ммоль). В полученную смесь небольшими порциями добавляли тетрагидроборат натрия (6,88 г, 182 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (15,09 мл, 146 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество суспендировали в этаноле (100 мл) и концентрировали досуха для удаления воды. Остаток растворяли в метаноле и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением чистого 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**58c**) (2,56 г, выход 25,4%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,62 (dd, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (dt, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 5,80 (s, 1H, обмен с D₂O), 3,78 (s, 2H), 2,33 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,63 (p, J = 7,3, 6,5 Гц, 1H), 0,39 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (dt, J = 5,5, 2,8 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73, -123,95; МС (ИЭР+): 554,3 (M + 1); анализ, расчет для C₂₉H₂₇F₄N₅O₂·1,5H₂O: C, 59,99; H, 5,21; N, 12,06; эксперимент: C, 60,07; H, 4,86; N, 11,68.

Схема 59



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**59c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**59a**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**45d**) (13,09 г, 74,7 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (93 мл, 93 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при указанной температуре. Реакцию гасили путем добавления раствора хлорида аммония (25 мл) и разбавляли смесь этилацетатом (50 мл). Смесь подкисляли хлороводородной кислотой (10 мл, 3н.) и перемешивали в течение 15 минут и подщелачивали насыщенным раствором карбоната калия (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3x100 мл), промывали водой (2x50 мл), солевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на системе Combiflash (силикагель, 80 г), элюировали смесями СМА 80 в хлороформе с получением чистого 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**59a**) (9,95 г, 46,5%) в виде бесцветного твердого вещества; МС (ИЭР+): 309,2 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**59b**)

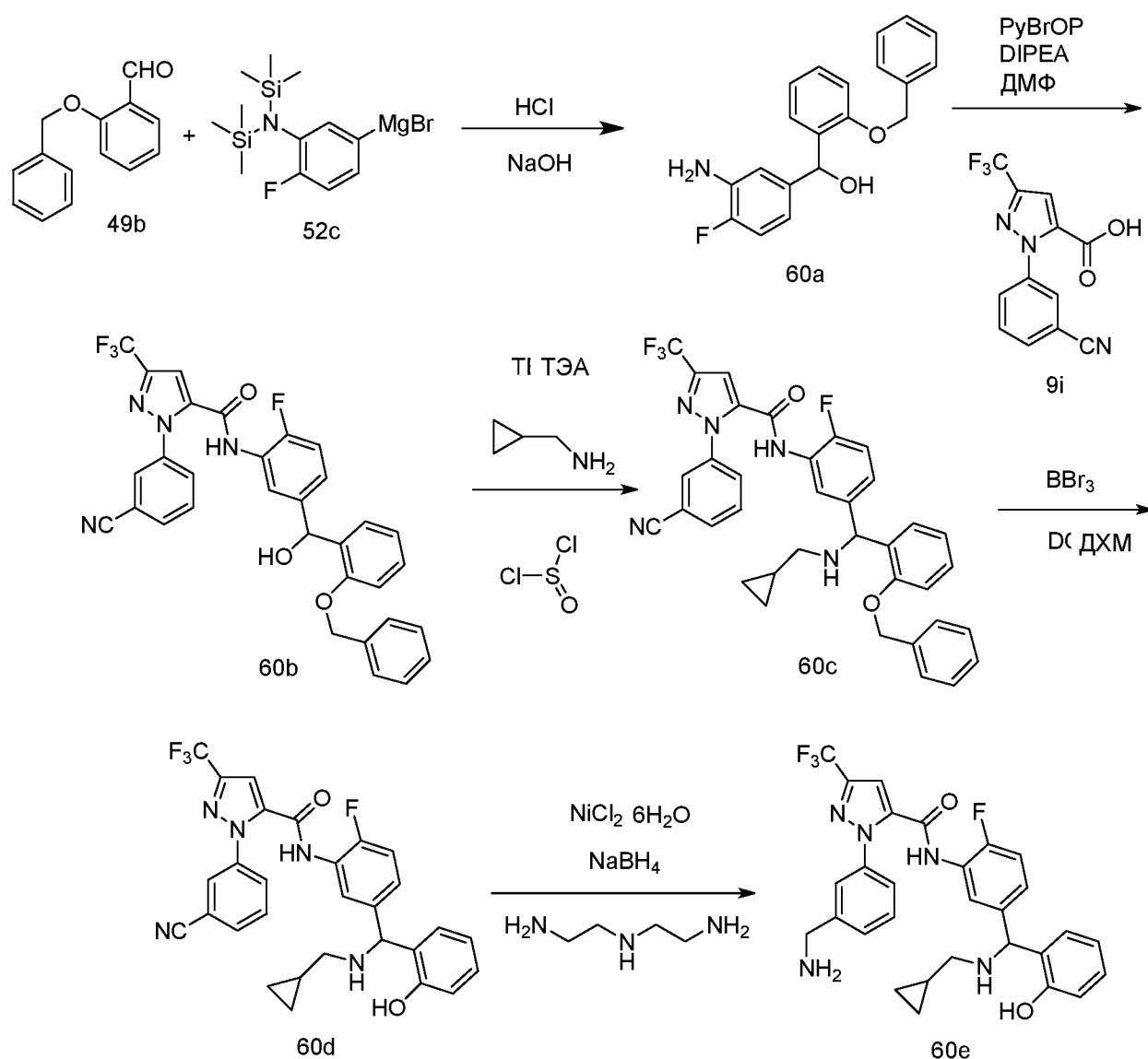
В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (7,32 г, 26,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (157 мл, 2032 ммоль) добавляли 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (**59a**) (8,951 г, 31,3 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (36,3 мл, 208 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (13,36 г, 28,7 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x1000 мл), промывали водой (2x500 мл), солевым раствором (300 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями (9:1) этилацетат:метанол в гексанах, от 0 до 50%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**59b**) (9,42 г, 65,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,49 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,12 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 5H), 7,42 (ddd, *J* = 8,8, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 5,84 (s, 1H, обмен с D₂O), 2,47 – 2,29 (m, 2H), 1,02 (qt, *J* = 13,7, 7,4 Гц, 2H), 0,59 (ddt, *J* = 10,3, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 0,39 – 0,26 (m, 2H), -0,05 – -0,17 (m, 2H); МС (ИЭР+): 572,3 (М + 23).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**59c**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**59b**) (8,9 г, 16,20 ммоль) в метаноле (300 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (4,81 г, 20,24 ммоль). В полученную смесь небольшими порциями добавляли тетрагидроборат натрия (6,13 г, 162 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (13,43 мл, 130 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Концентрировали реакцию смесь для удаления метанола. Реакционную смесь разбавляли водой (800 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в хлороформе (500 мл), промывали водой (2x200 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (2x200 мл). Объединенные экстракты в хлороформе промывали солевым раствором (2x200 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями СМА 80 в

хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**59c**) (4,56 г, выход 50,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,49 (dt, $J = 4,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,72 (ddt, $J = 7,8, 5,5, 2,7$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 3H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 5,83 (s, 1H, обмен с D₂O), 3,78 (s, 2H), 3,342 (s, 2H, обмен с D₂O), 2,42 – 2,26 (m, 2H), 1,00 (ddd, $J = 25,9, 14,0, 7,2$ Гц, 2H), 0,68 – 0,49 (m, 1H), 0,40 – 0,24 (m, 2H), -0,10 (dd, $J = 5,5, 3,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,71, -124,32; МС (ИЭР+): 554,3 (M+1); анализ, расчет для C₂₉H₂₇F₄N₅O₂(H₂O)_{0,25}: С, 62,39; Н, 4,96; N, 12,55; эксперимент: С, 62,09; Н, 5,05; N, 12,51.

Схема 60



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**60e**)

Стадия 1: (3-амино-4-фторфенил)(2-(бензилокси)фенил)метанол (**60a**)

В перемешиваемый раствор 2-(бензилокси)бензальдегида (**49b**) (31,8 г, 150 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (150 мл, 150 ммоль) при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили 2н. HCl (188 мл, 375 ммоль) в течение 30 минут, перемешивали в течение 1 часа. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (225 мл, 450 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x750 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1 кг, элюировали смесями 0-70% этилацетата в гексане) с получением (3-амино-4-фторфенил)(2-(бензилокси)фенил)метанола (**60a**) (19,54 г, выход 40%) в виде желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,48 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,17 (ddd, *J* = 8,1, 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,71 (m, 2H), 6,43 (ddd, *J* = 8,3, 4,5, 2,1 Гц, 1H), 5,90 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 5,56 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,09 (s, 2H), 5,01 (s, 2H, обмен с D₂O); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ - 137,98; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 346,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 322,1 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(5-((2-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60b**)

В 1 л одногорлой колбе 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (12,67 г, 45,1 ммоль), (3-амино-4-фторфенил)(2-(бензилокси)фенил)метанол (**60a**) (12,14 г, 37,5 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (21,00 г, 45,1 ммоль) последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (218 мл, 2816 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (32,7 мл, 188 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Остаток разбавляли этилацетатом (750 мл) и разделяли слои водой (2 л), водн. слой снова экстрагировали этилацетатом (2x400 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 1 кг, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением N-(5-((2-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60b**) (15,16 г, 25,8 ммоль, выход 68,8%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,17 - 8,09

(m, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,88 (dt, $J = 8,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,30 (s, 5H), 7,16 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 3H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 5,98 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 5,83 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,97, -123,49; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 609,3 (M+Na); МС (ИЭР⁺) 585,2 (M-1).

Стадия 3: Получение N-(5-((2-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60c**)

В раствор N-(5-((2-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60b**) (14,91 г, 25,4 ммоль) в дихлорметане (120 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (3,71 мл, 50,8 ммоль), реакцию смесь перемешивали в течение 6 часов, поддерживая 0°C. Анализ ТСХ указывал на незавершенность взаимодействия, затем добавляли дополнительный эквивалент тионилхлорида (3,02 г, 25,4 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили триэтиламино (11,35 мл, 81 ммоль) и перемешивали раствор в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметанамине (22,05 мл, 254 ммоль) и ацетонитриле (120 мл) и перемешивали при 80°C в течение 16 часов, после чего анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1/1, об./об.) указывал на максимальную конверсию, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1 кг, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%) с получением N-(5-((2-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60c**) (9,25 г, выход 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (tdd, $J = 7,4, 5,0, 2,3$ Гц, 5H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,24 (qd, $J = 12,0, 6,7$ Гц, 2H), 0,85 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 0,32 (dq, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 2H), -0,00 - -0,05 (m, 2H); МС (ИЭР⁺) 640,3 (M+1); МС (ИЭР⁺) 638,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидрокси)фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60d**)

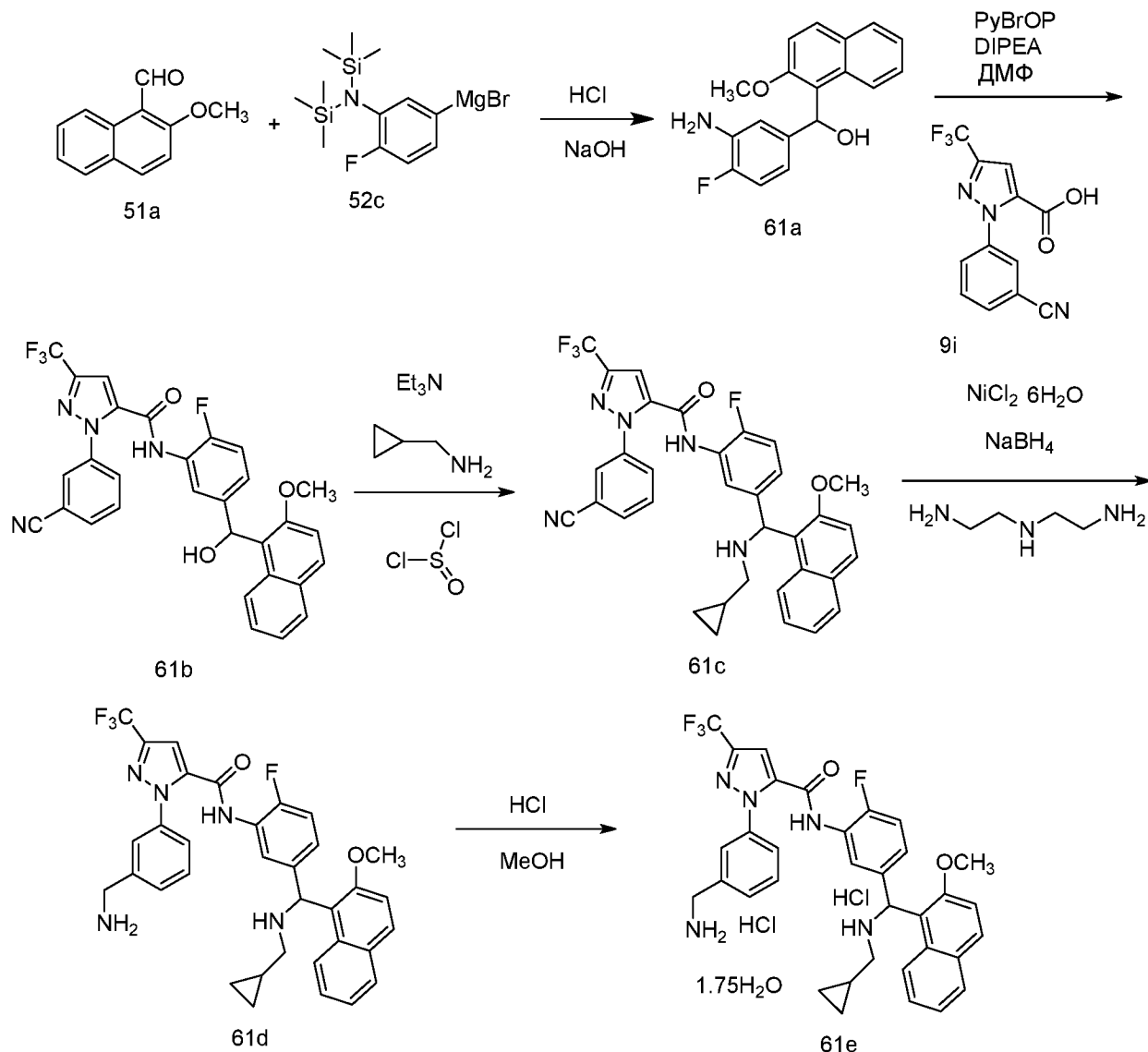
В раствор N-(5-((2-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60c**) (7,59 г, 11,87 ммоль) в дихлорметане (150 мл), охлажденный до -78°C, по каплям в атмосфере азота добавляли трибромборан (1M раствор в дихлорметане) (13,05 мл, 13,05 ммоль).

Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали метанолом (3x100 мл) и выпаривали, затем гасили водой (100 мл) и экстрагировали хлороформом (3x100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, выпаривали досуха. Затем очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-50%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60d**) (7,407 г) в виде желтой густой жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР⁺): 548,3 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60e**)

Раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (CVR-008-141) (7,35 г, 13,38 ммоль) в безводном метаноле (120 мл), охлажденный до 0°C, перемешивали в течение 10 минут, затем небольшими порциями добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (2,384 г, 10,03 ммоль), боргидрид натрия (5,06 г, 134 ммоль) в течение 4 часов. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (14,45 мл, 134 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 1 час, после чего выпаривали растворитель. Остаток обрабатывали водой (400 мл) и экстрагировали хлороформом (2x300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 120 г, затем две отдельные колонки по 80 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**60e**) (0,840 г, 1,517 ммоль, выход 11,35%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (dtt, *J* = 6,8, 4,6, 2,5 Гц, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (ddt, *J* = 8,5, 5,1, 1,7 Гц, 2H), 6,76 - 6,65 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,25 (dd, *J* = 12,2, 7,0 Гц, 1H), 0,97 - 0,83 (m, 1H), 0,42 - 0,38 (m, 2H), 0,07 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75, -123,06; МС (ИЭР⁺) 554,3 (M+1), 576,2 (M+Na), 552,2 (M-1), 588,2 (M+Cl).

Схема 61



Пример получения дигидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**61e**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)(2-метоксинафталин-1-ил)метанола (**61a**)

В перемешиваемый раствор 2-метокси-1-нафталальдегида (**51a**) (24,21 г, 130 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (130 мл, 130 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления хлороводорода (2н.) (163 мл, 325 ммоль), перемешивали в течение 1 часа. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь обрабатывали гидроксидом натрия (2н.) (195 мл, 390 ммоль) и экстрагировали

этилацетатом (2x750 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1,3 кг, элюировали смесями 0-70% этилацетата в гексане) с получением (3-амино-4-фторфенил)(2-метоксинафталин-1-ил)метанола (**61a**) (24,84 г, 84 ммоль, выход 64,3%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 - 8,10 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 2H), 6,91 - 6,70 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,46 (dddd, $J = 8,2, 4,6, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 5,91 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 4,98 (s, 2H, обмен с D_2O), 3,96 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -139,08; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 320,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 296,0 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**61b**)

В 1 л одногорлую колбу помещали 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (16,04 г, 57,0 ммоль), (3-амино-4-фторфенил)(2-метоксинафталин-1-ил)метанол (**61a**) (14,13 г, 47,5 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (26,6 г, 57,0 ммоль) и последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (276 мл, 3564 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (41,4 мл, 238 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Остаток разбавляли этилацетатом (750 мл) и разделяли слои водой (2 л), водн. слой снова экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 800 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**61b**) (11,819 г, выход 44%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,49 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,20 - 8,08 (m, 2H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 4H), 6,72 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 3,97 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98, -124,01; ИКС (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (валентные колебания -CN); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 583,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 559,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**61c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**61b**) (11,61 г, 20,71 ммоль) в дихлорметане (120 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (3,02 мл, 41,4 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 часа, за это время температура повышалась от 0°C до комнатной. Реакцию гасили триэтиламино (9,25 мл, 66,3 ммоль) и перемешивали раствор в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметанамине (14,37 мл, 166 ммоль) и ацетонитриле (120 мл) и перемешивали при 80°C в течение 16 часов, после чего анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1/1, об./об.) указывал на максимальную конверсию, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (две отдельные колонки с силикагелем по 120 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**61c**) (10,828 г, выход 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,29 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 3H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,34 (dt, *J* = 14,5, 7,5 Гц, 2H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 0,90 (s, 1H), 0,45 - 0,24 (m, 2H), 0,06 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,97, -123,98; ИКС (КВг, см⁻¹): 2234 см⁻¹ (валентные колебания -CN); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 614,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 612,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**61d**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**61c**) (9,61 г, 15,66 ммоль) в безводном метаноле (180 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,931 г, 3,92 ммоль), затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (4,74 г, 125 ммоль) в течение 1 часа. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 0°C, анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 9/1) указывал,

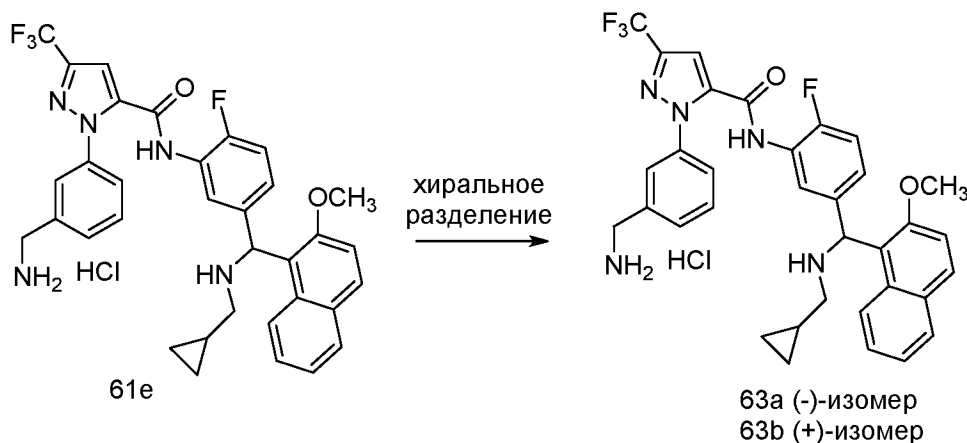
что взаимодействие происходило не полностью (примерно на 10-20%), снова добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,931 г, 3,92 ммоль) и небольшими порциями NaBH_4 (1,5 г) в течение 20 минут и перемешивали раствор в течение 30 минут, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (16,92 мл, 157 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться еще на 4 часа, после чего выпаривали растворитель. Остаток обрабатывали водой (200 мл) и экстрагировали хлороформом (2x300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, две отдельные колонки по 120 г (взвесь делили на две части), элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 40%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**61d**) (3,28 г, выход 34%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,50 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,29 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 11,5, 8,1$ Гц, 2H), 7,55 (t, $J = 9,6$ Гц, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,16 (dt, $J = 18,7, 9,7$ Гц, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,11 (dd, $J = 11,8, 7,3$ Гц, 1H), 1,02 - 0,79 (m, 1H), 0,34 (dq, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 2H), 0,10 - -0,24 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,74, -124,35; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 618,3 (M+1), 652,3 (M+Cl).

Стадия 5: Получение дигидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**61e**)

Перемешиваемый раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**61d**) (0,250 г, 0,405 ммоль) в безводном метаноле (15 мл) обрабатывали 2н. HCl (в метаноле) (1,012 мл, 2,024 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут и выпаривали досуха с получением дигидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**61e**) (253 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,24 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,77 - 7,54 (m, 5H), 7,53 - 7,31 (m, 4H), 6,39 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,98 - 2,78 (m, 1H), 2,72 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 1,20 - 1,01 (m, 1H), 0,51 (ddt, $J = 16,9, 9,3, 4,7$ Гц, 2H), 0,22 (ddt, $J = 17,7, 9,0, 4,8$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ D_2O) δ 8,20 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,96 (dd, J

= 8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,75 - 7,31 (m, 10H), 6,35 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (dd, $J = 12,9, 6,9$ Гц, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,9, 7,7$ Гц, 1H), 1,08 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 0,54 (dd, $J = 13,1, 6,3$ Гц, 2H), 0,23 (ddd, $J = 19,1, 9,3, 5,0$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79, -120,01; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 618,3 (M+1), 616,3 (M-1), 652,3 (M+Cl); анализ, расчет для: $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,75\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: С, 56,55; Н, 5,09; Cl, 9,82; N, 9,70; эксперимент: С, 56,64; Н, 5,06; Cl, 9,62; N, 9,56.

Схема 63



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**63a**), (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**63b**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**61e**) (2,0 г) разделяли при помощи способа препаративной SFC, колонка: 2,1x25 см, ChiralPak IC SFC производства Chiral Technologies; соразтворитель CO_2 (растворитель В) ацетонитрил:изопропанол (4:1) с 1% изопропиламина; изократический способ: 40% соразтворителя, расход 80 мл/мин; давление в системе 100 бар (10 МПа), температура колонки 25°C; разбавитель образца метанол, с получением:

- 1 пика, соответствующего (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**63a**) (136 мг, >95% э.и.); Полученный продукт (112 мг) очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 кг, элюировали смесями 0-60% метанола в хлороформе) с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-

ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид **(63a)** (0,069 г, 50,7%, >95% э.и.) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,48 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,29 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 11,9, 8,5$ Гц, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 5H), 7,19 (s, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 0,89 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 0,34 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Гц, 2H), -0,11 (dd, $J = 9,7, 4,6$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73, -124,39; МС (ИЭР+) 618,3 (M+1), 652,3 (M+Cl). Оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 88,88$ [CH₃OH, 0,75]; свободное основание (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид **(63a)** (69 мг) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли 2н. HCl (0,28 мл, 5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Выпаривали раствор досуха с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид **(63a)** (0,069 г) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,89 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,22 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,49 (s, 3H, обмен с D_2O), 8,24 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,75 – 7,53 (m, 7H), 7,53 – 7,32 (m, 4H), 6,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,88 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 2,72 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 1,11 (s, 1H), 0,63 – 0,39 (m, 2H), 0,23 (ddq, $J = 17,8, 9,4, 4,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -120,03; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 618,3 (M+1), МС (ИЭР-) 652,2 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: С, 56,20; Н, 5,13; Cl, 9,76; N, 9,64; эксперимент: С, 56,64; Н, 5,14; Cl, 9,35; N, 9,59.

2. 2 пика, соответствующего (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду **(63b)** (107 мг, >95% э.и.); Полученный продукт (107 мг) очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-60% метанола в хлороформе) с получением 83 мг свободного основания ВСХ-7362. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,49 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,29 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,96 – 7,79 (m, 2H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,24 – 7,08 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 0,89 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 0,34 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 2H), -0,11 (td, $J = 8,8, 7,6, 4,2$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74, -124,37; МС (ИЭР+) 618,3 (M+1), 616,2 (M-1), 652,3 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+)$

103,11 [CH₃OH, 0,9]; в раствор свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**63b**) (63 мг) в метаноле (15 мл) добавляли хлороводород (0,336 мл, 0,672 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Выпаривали раствор досуха с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**63b**) (49 мг) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,81 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,21 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,43 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,24 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,13 – 8,05 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,75 – 7,54 (m, 5H), 7,53 – 7,32 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,03 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 1,10 (s, 1H), 0,50 (d, *J* = 9,4 Гц, 2H), 0,22 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82, -120,05; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 618,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 652,2 (M+Cl). Анализ, расчет для C₃₄H₃₁F₄N₅O₂·2H₂O·2HCl: C, 56,20; H, 5,13; Cl, 9,76; N, 9,64; эксперимент: C, 56,67; H, 5,18; Cl, 9,34; N, 9,58.

Для подтверждения хиральной чистоты соединений **63a** и **63b** использовали следующий способ анализа:

Способ аналитической SFC

Колонка

4,6 x 100 мм ChiralPak IC SFC

производства Chiral Technologies

Соразтворитель CO₂ (растворитель В)

ацетонитрил:изопропанол (4:1) с 0,1%
изопропиламина

Изократический способ

35% соразтворителя, расход 4 мл/мин

Давление в системе

150 бар (15 МПа)

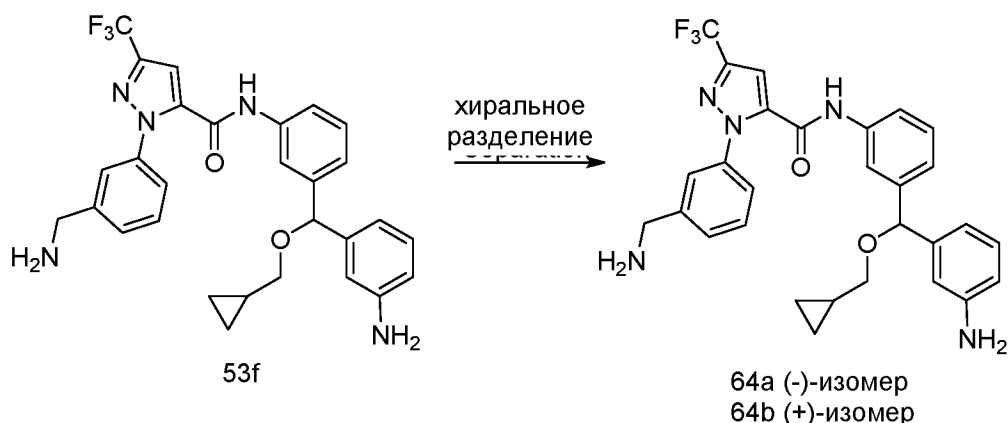
Температура колонки

40°C

Разбавитель образца

метанол

Схема 64



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**64a**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**64b**)

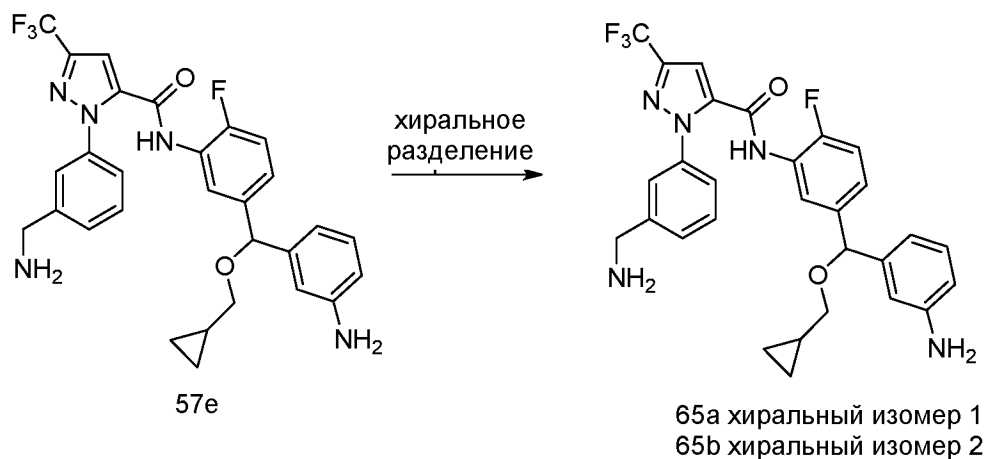
Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**53f**) (660 мг) очищали путем препаративной хиральной ВЭЖХ с использованием CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин, растворитель: 80% гексана/20% EtOH/0,1% ДЭА, УФ = 320 нм, с получением:

1. 1 пика, соответствующего (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**64a**) [0,304 г, Rt = 7,401 мин, 99,6953% пик 1 (**64a**), Rt = 9,479, 0,3047% пик 2 (**64b**), 99,4% э.и.]. Полученный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе в течение 13 минут) с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**64a**) (0,270 г) в виде белого твердого вещества. Оптическое вращение -6,30 (MeOH, 1,46); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 4H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 6,4, 2,5 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,53 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 1H), 6,40 (ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 6,8, 1,5 Гц, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,19 - 0,10 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,71; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 570,3 (M+Cl). Свободное основание (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**64a**) растворяли в метаноле и

- добавляли 2,5 мл 2н. HCl в метаноле. Концентрировали смесь досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**64a**) (270 мг); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,80 (s, 3H), 8,46 (s, 3H), 7,74 - 7,57 (m, 6H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,22 (m, 4H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,19 - 4,00 (m, 2H), 3,24 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 1,15 - 1,00 (m, 1H), 0,57 - 0,40 (m, 2H), 0,17 (ddd, J = 5,7, 4,7, 3,6 Гц, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆/D₂O) δ 10,84 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 7,9, 5,2 Гц, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,25 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,14 - 0,95 (m, 1H), 0,58 - 0,38 (m, 2H), 0,29 - 0,05 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,77; MS (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl); хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ на колонке AD-H; изократический способ (85/15/0,1 гексан/этанол/ТЭА), 0,5 мл/мин, УФ 260 нм, цикл 40 мин, температура 5°C [Rt = 20,22 (100% пик 1, соответствующий **64a**), Rt = 27,323 (0%, пик 2, соответствующий **64b**, >99% э.и.); анализ, расчет для C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·2,1HCl·H₂O: C, 55,27; H, 5,13; Cl, 11,81; N, 11,11; эксперимент: C, 55,18; H, 5,20; Cl, 11,74; N, 10,93.
2. 2 пика, соответствующего (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**64b**) (0,308 г), который очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями 0-30% MeOH в хлороформе в течение 25 минут) с получением свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**64b**) (0,251 г, 92,67% э.и.). Оптическое вращение: [α]_D = (+) 6,66 [CH₃OH, 1,38]. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,56 (dd, J = 11,1, 7,1 Гц, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,58 - 6,37 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 6,8, 1,5 Гц, 2H), 1,04 (s, 1H), 0,61 - 0,30 (m, 2H), 0,23 - 0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,70; MS (ИЭР+) 536,3 (M+1), 534,3 (M-1). В раствор свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**64b**) (245 мг) в метаноле (8 мл) добавляли 2н. HCl (в метаноле, 2,3 мл, 10 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпаривали раствор досуха с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**64b**) (239 мг, 98%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,66 (s, 2H, обмен с D_2O), 8,43 (s, 4H, обмен с D_2O), 7,75 – 7,48 (m, 8H), 7,35 (dt, $J = 19,9, 7,8$ Гц, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Гц, 3H), 5,48 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,16 – 0,98 (m, 1H), 0,59 – 0,36 (m, 2H), 0,17 (h, $J = 3,8$ Гц, 2H); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 7,71 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,68 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 3H), 7,52 (td, $J = 5,2, 2,5$ Гц, 1H), 7,45 – 7,23 (m, 4H), 7,14 (dd, $J = 6,9, 3,0$ Гц, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,25 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,17 – 0,97 (m, 1H), 0,61 – 0,36 (m, 2H), 0,27 – 0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 536,3 (M+1), 534,3 (M-1), 570,3 (M+Cl); анализ, расчет для $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 1,5H_2O \cdot 2HCl$: C, 54,81; H, 5,23; Cl, 11,16; N, 11,02; эксперимент: C, 55,01; H, 5,21; Cl, 11,05; N, 11,01; хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ на колонке AD-H; изократический способ (85/15/0,1 гексан/этанол/ТЭА), 0,5 мл/мин, УФ 260 нм, цикл 40 мин, температура 5°C), $R_t = 20,427$ (3,6638% пик 1, соответствующий **64a**), $R_t = 27,260$ (96,3362% пик 2, соответствующий **64b**, 92,67% э.и.); анализ, расчет для $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 1,5H_2O \cdot 2HCl$: C, 54,81; H, 5,23; Cl, 11,16; N, 11,02; эксперимент: C, 55,01; H, 5,21; Cl, 11,05; N, 11,01.

Схема 65



Пример получения хирального изомера-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**65a**) и хирального изомера-2 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**65b**)

Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**57e**) (240 мг)

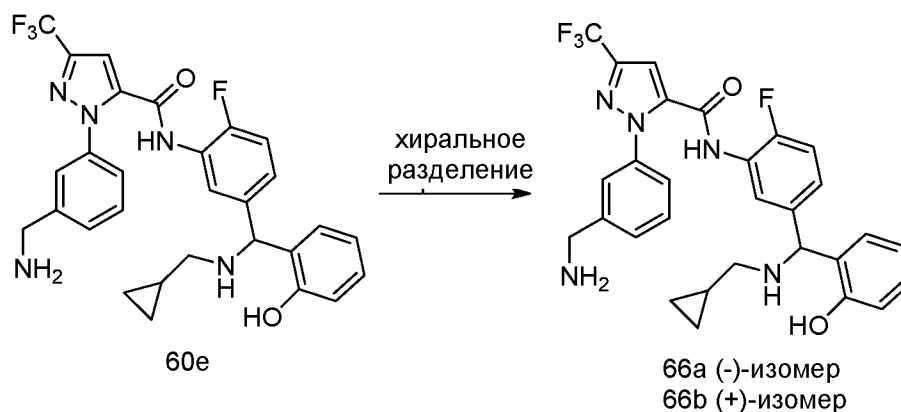
разделяли на хирально-чистые изомеры путем препаративной хиральной ВЭЖХ. Использовали следующие условия:

Колонка	3,0 x 25,0 см RegisPack производства Regis Technologies (Morton Grove, IL)
Растворитель	гексан:этанол:диэтиламин (80:20:0,1)
Изократический способ	50 мл/мин
Давление в системе	100 бар (10 МПа)
Температура колонки	25°C
Разбавитель образца	метанол

1. 1 пик обозначали как хиральный изомер-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**65a**). Соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 25%) с получением чистого хирального изомера-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**65a**) (17 мг, 62,35% э.и.); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,52 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,50 - 6,37 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,19 (dd, J = 6,9, 3,1 Гц, 2H), 1,04 (dd, J = 12,3, 6,3 Гц, 1H), 0,45 (dt, J = 9,0, 2,8 Гц, 2H), 0,14 (q, J = 4,8 Гц, 2H); масс-спектр (ИЭР+) 554,3 (M+1), (ИЭР-) 552,2 (M-1); хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ на хиральной колонке AD-H; изократический режим, растворитель (85/15/0,1 гексан/этанол/ТЭА); расход 0,8 мл/мин; УФ 243 нм, цикл 25 мин (температура 30°C), Rt = 18,247 (пик 1, соответствующий **65a**, 81,1746%); Rt = 20,287 (пик 2, соответствующий **65b**, 18,83%).
2. 2 пик обозначали как хиральный изомер-2 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**65b**). Соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 25%) с получением чистого хирального изомера-2 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**65b**) (6 мг, 57,4% э.и.); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,67 - 7,37 (m, 5H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,52 (t, J = 1,9 Гц, 2H), 6,43 (dddd, J = 10,3, 7,9, 2,6, 1,1 Гц, 2H), 5,25 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,19 (dd, J = 6,7, 2,5 Гц, 2H), 1,10 - 0,96 (m, 1H), 0,44 (m, , 2H), 0,19 - 0,02 (m,

2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79, -123,04. Хиральную чистоту подтверждали путем хиральной ВЭЖХ на хиральной колонке AD-H; изократический режим, растворитель (85/15/0,1 гексан/этанол/ТЭА); расход 0,8 мл/мин; УФ 243 нм, цикл 25 мин (температура 30°C), R_t = 18,41 (пик 1, соответствующий **65a**, 21,30%), R_t = 20,31 (пик 2, соответствующий **65b**, 78,70%).

Схема 66



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66a**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66b**)

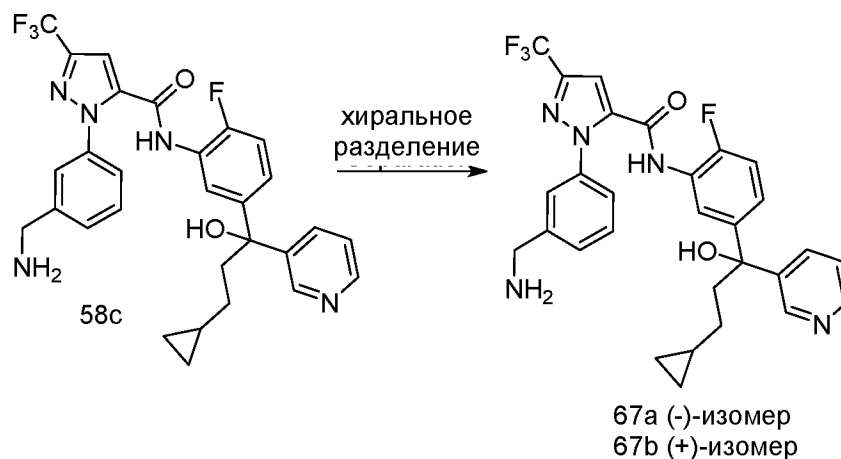
Изомеры рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**60e**) (335 мг) разделяли путем хиральной препаративной SFC; способ: колонка: 3,0x25 см RegisPack производства Regis Technologies (Morton Grove, IL); растворитель гексан:этанол (9:1) с 0,1% диэтиламина; изократический способ: 60 г/мин; давление в системе 100 бар (10 МПа); температура колонки 25°C; разбавитель образца этанол, с получением:

1. 1 пика, который обозначали как (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66a**) (37 мг). Полученное вещество повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-30% метанола в хлороформе) с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66a**) (2 мг, 44% э.и.). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,58 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 7,52 – 7,19 (m, 5H), 7,10 – 6,96 (m, 2H), 6,78 – 6,62 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,44 – 2,32 (m,

1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 1,00 – 0,82 (m, 1H), 0,46 – 0,33 (m, 2H), 0,15 – 0,03 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,77, -122,98; МС (ИЭР+) 554,2 (M+1).

2. 2 пика, который обозначали как (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66b**) (44 мг, 92% э.и.). Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-30% метанола в хлороформе) с получением свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66b**) (40 мг); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 61,86$ [CH₃OH, 0,86]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,32 (dq, *J* = 6,8, 2,3 Гц, 2H), 7,23 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 7,03 (td, *J* = 6,3, 2,4 Гц, 2H), 6,75-6,64 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,02-0,86 (m, 1H), 0,52-0,29 (m, 2H), 0,14-0,03 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73 (d, *J* = 5,3 Гц), -123,06; МС (ИЭР+) 554,4 (M+1), 552,4 (M-1). В раствор свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66b**) (29 мг) в метаноле (4 мл) добавляли 2н. HCl (0,131 мл, 5 экв.), перемешивали в течение 30 минут и выпаривали досуха с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(2-гидроксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**66b**) (20 мг) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H, обмен с D₂O), 10,39 (s, 1H, обмен с D₂O), 10,08 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,77 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,51 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H, обмен с D₂O), 7,92 – 7,46 (m, 8H), 7,37 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 7,18 (td, *J* = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,01 – 6,81 (m, 2H), 5,88 – 5,58 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,72 (q, *J* = 5,9 Гц, 2H), 1,13 (ddd, *J* = 12,9, 8,7, 3,8 Гц, 1H), 0,64 – 0,45 (m, 2H), 0,38 – 0,18 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -120,50; МС (ИЭР+) 554,3 (M+1), 552,3 (M-1), 588,3 (M+Cl); расчет для C₂₉H₂₇F₄N₅O₂·2,1HCl·1,5H₂O: C, 53,00; H, 4,92; Cl, 11,33; N, 10,66; эксперимент :C, 52,90; H, 4,90; Cl, 11,46; N, 10,28.

Схема 67



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**67a**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**67b**)

Изомеры рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**58c**) (2,0 г) разделяли при помощи способа препаративной SFC в следующих условиях с получением:

Колонка:	2,1x25 см, ChiralPak IC SFC производства Chiral Technologies (West Chester, PA)
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	ацетонитрил:метанол (3:1) с 1% изопропиламина
Изократический способ	35% соразтворителя, расход 80 мл/мин
Давление в системе	200 бар (20 МПа)
Температура колонки	25°C
Разбавитель образца	MeOH:ACN (2:1) с небольшим количеством ДХМ

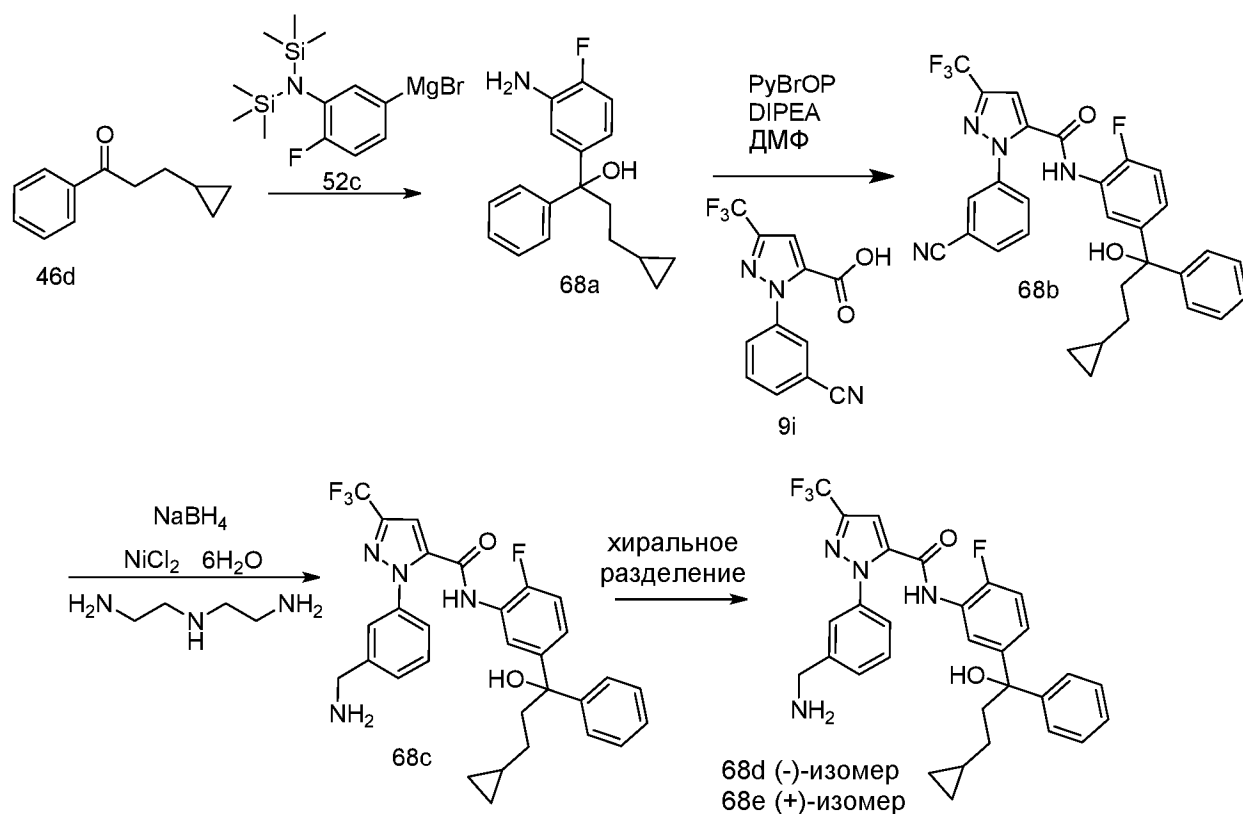
1. 1 пика, который обозначали как (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**67a**) (755 мг, >95% э.и.); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 3,10$ [CH₃OH, 2,19]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (dt, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s,

1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,33 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,06 (q, J = 9,4, 6,3 Гц, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), -0,07 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 2H); В раствор свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**67a**) (700 мг) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводородную кислоту в метаноле (2M, 6,5 мл), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали для удаления избытка хлороводородной кислоты. Остаток сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**67a**); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,85 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,72 (dd, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 7,4 Гц, 4H, 3H, обмен с D₂O), 7,87 (dd, J = 8,2, 5,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,4 Гц, 3H), 7,63 (dt, J = 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 8,8, 4,5, 2,3 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 10,2, 8,7 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H, обмен с D₂O), 4,11 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 2,43 (dd, J = 10,6, 5,8 Гц, 2H), 1,06 (td, J = 15,4, 14,2, 6,9 Гц, 2H), 0,71 - 0,56 (m, 1H), 0,41 - 0,31 (m, 2H), -0,06 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -57,73 - -63,18 (m), -122,87 (s); масс-спектр (ИЭР+) 554,3 (M+1); (ИЭР-) 552,2 (M-1), 588,2 (M+Cl); анализ, расчет для C₂₉H₂₇F₄N₅O₂·2HCl·H₂O: C, 54,10; H, 4,85; Cl, 10,87; N, 10,88; эксперимент: C, 53,97; H, 4,88; Cl, 11,19; N, 10,65.

2. 2 пика, который обозначали как (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**67b**) (816 мг, 97,6% э.и.) в виде свободного основания; оптическое вращение: [α]_D = (+) 3,23 [CH₃OH, 2,04]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,62 (dd, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (dt, J = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (dddd, J = 8,8, 7,9, 4,7, 1,6 Гц, 3H), 7,20 (dd, J = 10,3, 8,6 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H, обмен с D₂O), 3,77 (s, 2H), 2,34 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 1,17 - 0,99 (m, J = 6,8 Гц, 2H), 0,61 (dt, J = 12,8, 6,9 Гц, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), -0,07 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 2H); МС (ИЭР+) 554,3 (M+1), 576,3 (M+Na); 552,3 (M-1), 588,2 (M+Cl). В раствор свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**67b**) (700 мг) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводородную кислоту в метаноле (2M, 6,5 мл), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали в вакууме для удаления избытка хлороводородной кислоты. Сушили остаток с получением

гидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**67b**) (730 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 9,5$ Гц, 4H, 3H обмен с D_2O), 7,99 - 7,84 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 10,0$ Гц, 3H), 7,63 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 10,2, 8,6$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H, обмен с D_2O), 4,11 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,43 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 1,06 (dq, $J = 13,8, 7,8, 6,7$ Гц, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 1H), 0,40 - 0,29 (m, 2H), -0,02 - -0,09 (m, 2H); масс-спектр (ИЭР+) 554,3 (M+1), (ИЭР-) 552,1 (M-1), 588,2 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54,10; H, 4,85; Cl, 10,87; N, 10,88; эксперимент: C, 53,94; H, 5,00; Cl, 11,09; N, 10,74.

Схема 68



Пример получения рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**68c**); (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**68d**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**68e**)

Стадия 1: Получение 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**68a**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**46d**) (12 г, 68,9 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли свежеприготовленный бромид 3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (88 мл, 79 ммоль, 0,9М раствор в ТГФ) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 часа при 0°C, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), перемешивали в течение 2 часов и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**68a**) (15,6 мг, 79%) в виде маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 7,7, 6,9, 1,2 Гц, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,54 (ddd, *J* = 8,5, 4,5, 2,3 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 1,14 – 0,95 (m, 2H), 0,72 – 0,53 (m, 1H), 0,39 – 0,27 (m, 2H), -0,09 (td, *J* = 5,3, 3,7 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (12,32 г, 43,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (265 мл) добавляли 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ол (**68a**) (15 г, 52,6 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (61,0 мл, 350 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 22,46 г, 48,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали гексанами в смесях этилацетат/гексаны, от 0-40 до 100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68b**) (18,715 г, 34,1 ммоль, выход 78%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,12 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 5,57 (s, 1H, обмен с D₂O), 2,35 - 2,24 (m, 2H),

1,06 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,60 (dt, $J = 12,1, 7,2$ Гц, 1H), 0,40 - 0,27 (m, 2H), -0,09 (td, $J = 5,2, 3,6$ Гц, 2H).

Стадия 3: Получение рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68c**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68b**) (10 г, 18,23 ммоль) в метаноле (300 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (1,083 г, 4,56 ммоль), затем небольшими порциями тетрагидроборат натрия (6,90 г, 182 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (4,73 мл, 45,6 ммоль), перемешивали в течение еще 30 минут при комнатной температуре и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (500 мл), промывали водой (2x200 мл), экстрагировали дихлорметаном (2x200 мл). Объединяли слои в хлороформе, промывали солевым раствором (2x200 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68c**) (6,1 г, 11,04 ммоль, выход 60,6%) в виде бесцветного твердого вещества.

Стадия 4: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68d**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68e**)

Изомеры 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**68c**) (240 мг) разделяли при помощи способа препаративной SFC в следующих условиях с получением:

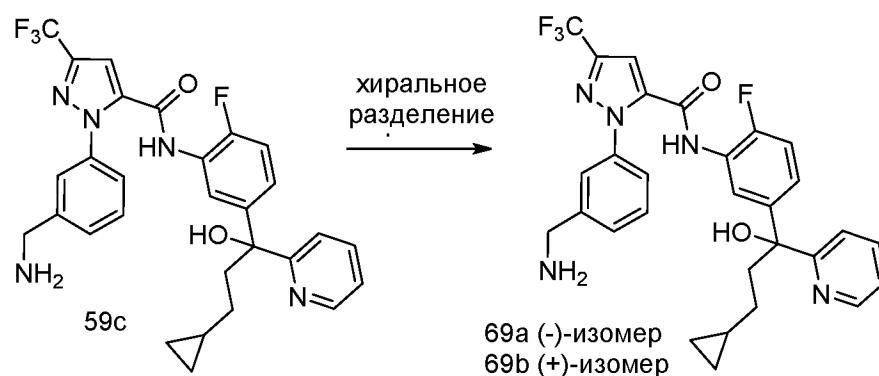
Способ препаративной SFC

Колонка

2,1x25 см ChiralPak IC SFC производства
Chiral Technologies (West Chester, PA)

Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	метанол с 1% изопропиламина
Изократический способ	25% соразтворителя, расход 80 мл/мин
Давление в системе	100 бар (10 МПа)
Температура колонки	25°C
Разбавитель образца	MeOH:дихлорметан (3:1)

1. 1 пика, который обозначали как (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**68d**) (59 мг, >95% э.и.); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 0,987$ [CH₃OH, 0,081]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 7,29 (dt, J = 15,0, 7,6 Гц, 4H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,28 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 1,05 (dd, J = 10,4, 5,9 Гц, 2H), 0,62 (dq, J = 12,5, 6,0, 5,4 Гц, 1H), 0,41 - 0,28 (m, 2H), -0,09 (t, J = 4,7 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,71, -124,35 - -124,46 (m); МС (ИЭР+) 553,3 (M+1), 575,3 (M+Na), (ИЭР-) 551,2 (M-1); анализ, расчет для C₃₀H₂₈F₄N₄O₂: С, 65,19; Н, 5,11; N, 10,14; эксперимент: С, 65,33; Н, 5,37; N, 9,88.
2. 2 пика, который обозначали как (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**68e**) (124 мг, >95% э.и.); Полученное соединение повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением чистого (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**68e**) (77 мг) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 1,558$ [CH₃OH, 0,77]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 7,5, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,29 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 2H), 0,69 - 0,54 (m, 1H), 0,33 (dt, J = 8,5, 2,8 Гц, 2H), -0,08 (q, J = 4,8 Гц, 2H); МС (ИЭР+) 553,3 (M+1), (ИЭР-) 551,2 (M-1).



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**69a**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**69b**)

Изомеры рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**59c**) (2,0 г) разделяли при помощи способа препаративной SFC в следующих условиях с получением:

Используемый способ препаративной SFC:

Колонка	2,1x25 см ChiralPak IC SFC производства Chiral Technologies (West Chester, PA)
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	дихлорметан:метанол (9:1) с 1% изопропиламина
Изократический способ	60% соразтворителя, расход 80 мл/мин
Давление в системе	100 бар (10 МПа)
Температура колонки	25°C
Разбавитель образца	метанол

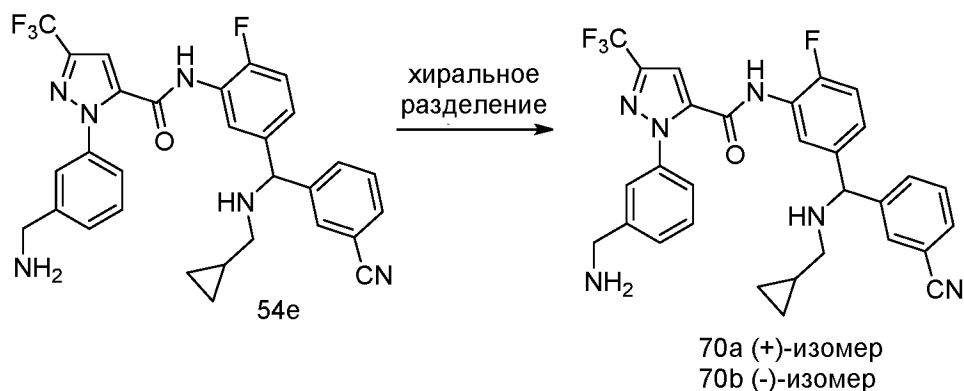
Хиральную чистоту пиков определяли при помощи следующего способа аналитической SFC:

Колонка	4,6x100 см ChiralPak IC SFC производства Chiral Technologies (West Chester, PA)
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	дихлорметан:метанол (9:1) с 0,1% изопропиламина

Градиентный способ	5-65% соразтворителя, расход 4 мл/мин			
Давление в системе	100 бар (10 МПа)			
Температура колонки	25°C			
Разбавитель образца	метанол			
Пик 1 (69a)	Rt = 2,8 мин	265 мг	>95% э.и. (УФ 254)	чистота 95,3% (УФ 254)
Пик 2 (69b)	Rt = 3,7 мин	464 мг	>95% э.и. (УФ 254)	чистота 98,0% (УФ 254)

1. 1 пика, который обозначали как свободное основание (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**69a**) (265 мг, >95% э.и.), в виде белого твердого вещества. Оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 0,95$ [CH₃OH, 2,105]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 4,8, 1,6 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,61 (t, J = 8,2 Гц, 3H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 7,4, 5,0, 2,2 Гц, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 5,83 (s, 1H, обмен с D₂O), 5,00 (s, 2H, обмен с D₂O), 3,91 (s, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 2H), 1,01 (s, 2H), 0,67 - 0,51 (m, 1H), 0,37 - 0,27 (m, 2H), -0,10 (p, J = 4,8 Гц, 2H); МС (ИЭР+) 554,3 (M+1), 576,3 (M+Na); (ИЭР-) 552,3 (M-1), 588,3 (M+Cl). В раствор свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**69a**) (250 мг) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводородную кислоту в метаноле (2M, 2,305 мл), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали в вакууме для удаления избытка хлороводородной кислоты. Сушили остаток с получением гидрохлорида (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**69d**) (250 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,60 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,46 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (dt, J = 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 4H), 7,23 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 1H), 1,04 - 0,86 (m, 1H), 0,60 (q, J = 7,3, 6,8 Гц, 1H), 0,33 (dt, J = 8,4, 2,8 Гц, 2H), -0,07 (d, J = 4,5 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80, -123,19; МС (ИЭР+) 554,3 (M+10), (ИЭР-) 552,2 (M-1), 588,3 (M+Cl). Анализ, расчет для C₂₉H₂₇F₄N₅O₂·2HCl·1,75H₂O: C, 52,99; H, 4,98; Cl, 10,65; N, 10,66; эксперимент: C, 53,07; H, 5,06; Cl, 10,88; N, 10,45.

2. 2 пика, который обозначали как (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**69e**) (464 мг 90% э.и.), который очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-30% MeOH в хлороформе в течение 15 минут) с получением 345 мг свободного основания **69e**. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,54 – 8,45 (m, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,67 – 7,61 (m, 3H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 3H), 7,25 – 7,11 (m, 2H), 5,84 (s, 1H, обмен с D_2O), 4,01 (s, 2H), 2,44 – 2,27 (m, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,68 – 0,50 (m, 1H), 0,41 – 0,23 (m, 2H), -0,11 (q, $J = 4,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,78, -124,06; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 554,3 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 552,2 (M-1), 588,2 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 1,81$ [CH_3OH , 1,1]. В перемешиваемый раствор **69e** (303 мг) в метаноле (10 мл) добавляли 2н. HCl (2,74 мл, 5,47 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут и выпаривали досуха с получением соли HCl (S)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**69e**) (0,269 г, выход 89%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,73 - 8,44 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 - 7,43 (m, 8H), 7,25 (dd, $J = 10,2, 8,7$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,50 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 1,14 (s, 1H), 0,95 (td, $J = 12,5, 6,0$ Гц, 1H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,33 (dt, $J = 8,4, 2,7$ Гц, 2H), -0,06 (h, $J = 3,6$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O) δ 8,65 (dd, $J = 5,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,33 (td, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 1,16 (ddd, $J = 17,6, 14,4, 8,1$ Гц, 1H), 0,96 (tt, $J = 12,5, 5,7$ Гц, 1H), 0,63 (td, $J = 7,6, 4,0$ Гц, 1H), 0,36 (ddt, $J = 8,6, 5,6, 2,8$ Гц, 2H), -0,05 (dd, $J = 5,7, 3,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80, -122,61; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 554,3 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 552,3 (M-1), 588,2 (M+Cl); ВЭЖХ: хиральная чистота 90% э.и.; хиральная ВЭЖХ: колонка AD-H (90/10/0,2 гексан/этанол/ТЭА) 0,8 мл/мин, УФ 260 нм, цикл 45 мин (температура 40°C), $R_t = 16,88$ (пик 1, 95,03%); $R_t = 19,99$ (пик 2 4,96%) 90% э.и.; обращенно-фазовая ВЭЖХ, $R_t = 6,97$ (95,01%); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 52,57; Н, 5,02; Cl, 10,70; N, 10,57; эксперимент; С, 52,95; Н, 5,01; Cl, 10,85; N, 10,50.



Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**70a**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**70b**)

Изомеры рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**54e**) (0,4 г) разделяли при помощи способа препаративной SFC в следующих условиях с получением:

Применяемый способ препаративной SFC:

Колонка	20 мм x 25,0 см ChromegaChiral CSS производства Regis Technologies (Morton Grove, IL)
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	метанол:изопропанол (1:1) с 1% изопропиламина
Изократический способ	20% соразтворителя, расход 80 мл/мин
Давление в системе	200 бар (20 МПа)
Температура колонки	25°C
Разбавитель образца	метанол:изопропанол

Хиральную чистоту пиков определяли при помощи следующего способа аналитической SFC:

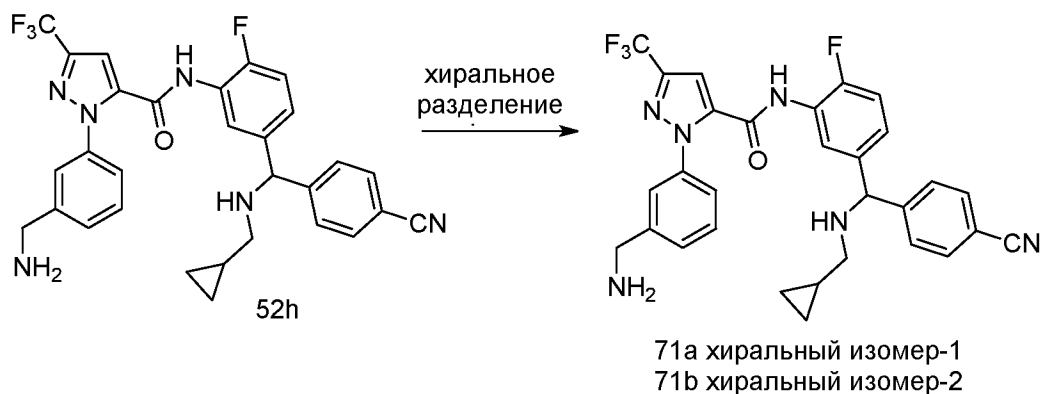
Колонка	4,6x100 см ChiralPak AS производства Chiral Technologies (West Chester, PA)
---------	---

Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	метанол:изопропанол (1:1) с 0,1% изопропиламина			
Градиентный способ	градиент 5-65% соразтворителя, расход 4 мл/мин			
Давление в системе	100 бар (10 МПа)			
Температура колонки	25°C			
Разбавитель образца	метанол			
Пик 1 (70a)	Rt = 2,1 мин	144 мг	>95% э.и. (УФ 254)	чистота 98,6% (УФ 254)
Пик 2 (70b)	Rt = 2,4 мин	172 мг	95,5% э.и. (УФ 254)	чистота 96,5% (УФ 254)

1. 1 пика, который обозначали как свободное основание (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**70a**) (144 мг, >95% э.и.), в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 6,83$ [CH₃OH, 1,2]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,88 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,67 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,5, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,34 (ddt, *J* = 8,6, 5,9, 2,8 Гц, 2H), 7,22 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,31 – 2,21 (m, 2H), 0,97 – 0,80 (m, 1H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,10 – -0,02 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73, -123,20; МС (ИЭР+) 563,3 (M+1), 561,3 (M-1). В раствор свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**70a**) (120 мг) в метаноле (15 мл) добавляли хлороводород (0,969 мл, 1,938 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, выпаривали досуха с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**70a**) (100 мг) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H, обмен с D₂O), 10,44 (s, 2H, обмен с D₂O), 8,44 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,30 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,09 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,80 – 7,50 (m, 7H), 7,42 (dd, *J* = 10,3, 8,6 Гц, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,88 – 2,62 (m, 2H), 1,42 – 0,99 (m, 1H), 0,73 – 0,46 (m, 2H), 0,32 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -119,99; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 563,3 (M+1), МС (ИЭР-) 561,3 (M-1), 597,3 (M+Cl); анализ,

расчет для $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl \cdot 1,75H_2O$: С, 54,02; Н, 4,76; Cl, 10,63; N, 12,60; эксперимент: С, 54,12; Н, 4,83; Cl, 10,10; N, 11,97.

2. 2 пика, который обозначали как свободное основание (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**70b**) (172 мг, 95,5% э.и.), который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-30% MeOH в хлороформе в течение 15 минут) с получением свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**70b**) в виде беловатого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 5,44$ [CH₃OH, 1,25]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,88 (t, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,34 (ddq, *J* = 8,7, 6,1, 3,5, 2,8 Гц, 2H), 7,22 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,25 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 0,90 (ddd, *J* = 9,8, 8,0, 5,2 Гц, 1H), 0,47 – 0,29 (m, 2H), 0,04 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73, -123,19; МС (ИЭР+) 563,3 (M+1), МС (ИЭР-), 561,3 (M-1). В раствор свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**70b**) (0,124 г, 0,220 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли хлороводород (1,102 мл, 2,204 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, выпаривали досуха с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**70b**) (0,121 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H, обмен с D₂O), 10,36 (s, 2H, обмен с D₂O), 8,38 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,27 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,98 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,78 – 7,49 (m, 7H), 7,48 – 7,37 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,14 (s, 1H), 0,56 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 0,31 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82, -120,03; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 563,3 (M+1), МС (ИЭР-), 561,3 (M-1), 597,2 (M+Cl); анализ, расчет для $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl \cdot 1,75H_2O$: С, 54,02; Н, 4,76; Cl, 10,63; N, 12,60; эксперимент: С, 54,12; Н, 4,83; Cl, 10,10; N, 11,97.



Пример получения хирального изомера-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71a**) и хирального изомера-2 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71b**)

Изомеры рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**52h**) (235 мг) разделяли на чистые хиральные изомеры при помощи способа препаративной SFC в следующих условиях с получением:

Способ препаративной SFC:

Колонка	20 мм x 25,0 см Chromega Chiral CSS производства Regis Technologies (Morton Grove, IL)
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	метанол:изопропанол (1:1) с 1% изопропиламина
Изократический способ	20% соразтворителя, расход 80 мл/мин
Давление в системе	100 бар (10 МПа)
Температура колонки	25°C
Разбавитель образца	метанол

Хиральную чистоту пиков определяли при помощи следующего способа аналитической SFC:

Колонка	4,6x100 см ChiralPak AS производства Chiral Technologies (West Chester, PA)
---------	---

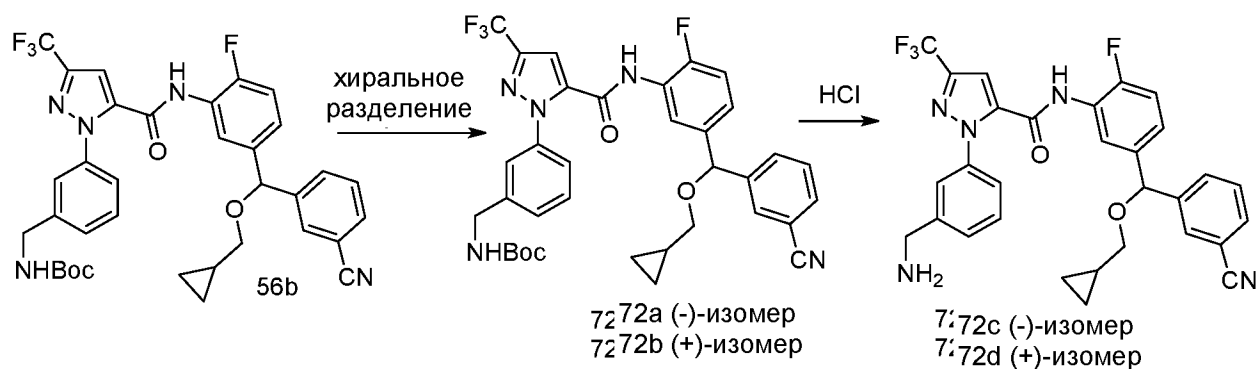
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	метанол:изопропанол (1:1) с 0,1% изопропиламина			
Градиентный способ	градиент 5-65% соразтворителя, расход 4 мл/мин			
Давление в системе	100 бар (10 МПа)			
Температура колонки	25°C			
Разбавитель образца	метанол			
Пик 1 (71a)	Rt = 2,2 мин	46 мг	>95% э.и. (УФ 254)	чистота 81,9% (УФ 254)
Пик 2 (71b)	Rt = 2,4 мин	57 мг	97,7% э.и. (УФ 254)	чистота 98,5% (УФ 254)

1. 1 пика, который обозначали как хиральный изомер-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71a**) (46 мг, >95% э.и.), который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) с получением чистого свободного основания хирального изомера-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71a**) (34 мг) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,77 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 10,2, 8,5 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,25 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,95 - 0,84 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 1H); МС (ИЭР+) 563,3 (M+1), (ИЭР-) 561,3 (M-1). В раствор свободного основания хирального изомера-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71a**) (34 мг) в метаноле (2 мл) добавляли хлороводородную кислоту в метаноле (2M, 0,3 мл), перемешивали в течение 15 минут и концентрировали для удаления избытка хлороводородной кислоты. Сушили остаток с получением гидрохлоридной соли хирального изомера-1 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71a**) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 10,49 (s, 2H), 8,47 (s, 3H), 8,04 - 7,90 (m, 5H), 7,82 - 7,68 (m, 3H), 7,63 (dt, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 10,2, 8,6 Гц, 1H), 5,83 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 2,71 (q, J = 6,0, 4,6 Гц, 2H), 1,18 (td, J =

13,9, 12,8, 7,3 Гц, 1H), 0,55 (dt, J = 8,3, 3,1 Гц, 2H), 0,32 (t, J = 5,0 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -120,01; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$: С, 52,65; Н, 4,93; Cl, 10,22; N, 12,28; эксперимент: С, 52,95; Н, 4,87; Cl, 11,61; N, 10,06.

2. 2 пика, который обозначали как свободное основание хирального изомера-2 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71b**) (57 мг, 97,7% э.и.), в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,22 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,25 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 0,90 (s, 1H), 0,41 - 0,33 (m, 2H). В раствор свободного основания хирального изомера-2 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71b**) в метаноле (2 мл) добавляли хлороводородную кислоту в метаноле (2M, 0,5 мл), перемешивали в течение 15 минут и концентрировали в вакууме для удаления избытка хлороводородной кислоты. Сушили с остаток с получением гидрохлоридной соли хирального изомера-2 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**71b**) (50 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,83 (d, J = 5,2 Гц, 1H, обмен с D_2O), 10,45 (s, 2H, обмен с D_2O), 8,45 (s, 3H, обмен с D_2O), 8,04 - 7,89 (m, 5H), 7,81 - 7,67 (m, 3H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 5,81 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 5,7 Гц, 2H), 2,71 (q, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 1,15 (td, J = 8,1, 5,2 Гц, 1H), 0,64 - 0,49 (m, 2H), 0,32 (t, J = 5,0 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79, -120,01; MS (ИЭР+) 563,3 (M+1), 585,3 (M+Na), 561,3 (M-1), 597,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}\cdot 1,95\text{HCl}\cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 53,80; Н, 4,81; Cl, 10,32; N, 12,55; эксперимент: С, 54,09; Н, 4,94; Cl, 10,13; N, 11,42.

Схема 72



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**72c**) и (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**72d**)

Изомеры рацемата трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**56b**) (0,75 г) разделяли путем препаративной хиральной ВЭЖХ в следующих условиях с получением:

Колонка	CHIRALPAK AD-H; 5 мкм, 4,6x250 мм, расход 1 мл/мин		
Элюент	гексан:этанол-диэтиламин (90:10:0,1)		
Температура колонки	комнатная температура		
УФ-детектирование	270 нм		
Пик 1 (72a)	8,849 мин	239 мг	>99% э.и.
Пик 2 (72b)	11,589 мин	220 мг	98,0% э.и.

1. 1 пика, который обозначали как (-)-трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**72a**) (239 мг, >99% э.и.); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 17,11$ [CH₃OH, 0,83]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,64 – 7,23 (m, 10H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,24 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,11 – 0,95 (m, 1H), 0,52 – 0,40 (m, 2H), 0,18-0,11 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82, -122,29; (ИЭР+) 686,3 (M+23). В раствор (-)-трет-бутил-3-(5-(5-((3-

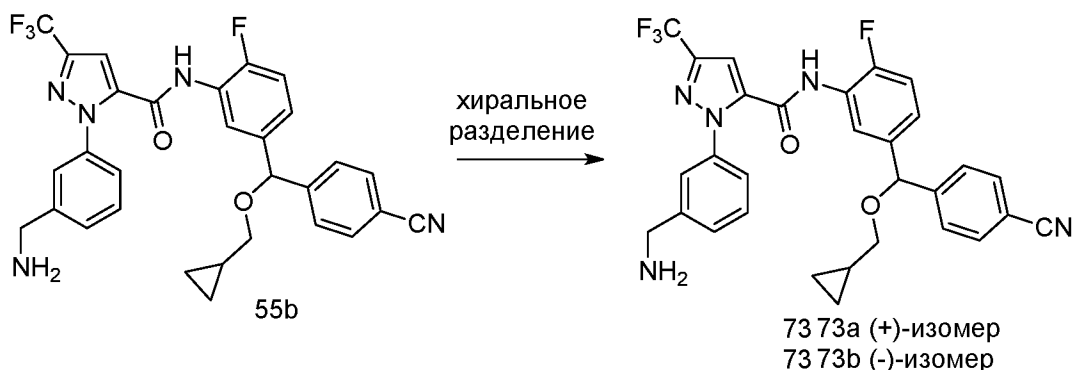
цианофенил)(циклопропилметокси)-метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**72a**) (230 мг, 0,347 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли конц. хлороводород (0,180 мл, 2,156 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов (~20% конверсия согласно ТСХ). Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме (при <30°C, ~50% конверсия согласно ТСХ). К остатку добавляли конц. HCl (0,15 мл, 1,8 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1)] с получением свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**72c**) (95 мг) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 15,92$ [CH₃OH, 0,515]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,81 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,74 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,67 (dt, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 4H), 7,43 (q, J = 1,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,23 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,14 – 0,95 (m, 1H), 0,59 – 0,34 (m, 2H), 0,26 – 0,04 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75, -122,42; МС (ИЭР+) 564,2 (M+1); (ИЭР-) 562,1 (M-1). В раствор свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**72c**) (70 мг) в метаноле (10 мл) добавляли 4н. HCl (водн., 0,12 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**72c**) (78 мг) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 9,72$ [CH₃OH, 0,535]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,66 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,59 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 5H), 7,19 – 7,06 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,08 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 0,97 – 0,80 (m, 1H), 0,37 – 0,22 (m, 2H), 0,02 – -0,04 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,83, -121,94; МС (ИЭР+): 564,2 (M+1); анализ, расчет для C₃₀H₂₅F₄N₅O₂·1,15HCl·1,25H₂O: С, 57,38; Н, 4,60; Cl, 6,49; N, 11,15; эксперимент С, 57,01; Н, 4,63; Cl, 6,11; N, 10,82.

2. 2 пика, который обозначали как (+)-трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**72b**) (220 мг, 98,0% э.и.); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 17,14$ [CH₃OH, 0,70]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,82 (s, 1H),

7,74 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,22 (m, 10H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,14 – 0,90 (m, 1H), 0,54 – 0,38 (m, 2H), 0,18-0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -122,34; (ИЭР+) 686,3 (M+23). В раствор (+)-трет-бутил-3-(5-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)-метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**72b**) (210 мг, 0,316 ммоль) в метаноле (23 мл) добавляли конц. хлороводород (0,160 мл, 1,914 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов (~20% конверсия согласно ТСХ). Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме (при $<30^\circ\text{C}$, ~50% конверсия согласно ТСХ). К остатку добавляли конц. HCl (0,13 мл, 1,56 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1)] с получением свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**72d**) (88 мг) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 19,59$ [CH₃OH, 0,515]; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,63-7,50 (m, 4H), 7,44 (q, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,36-7,22 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,23 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,12-0,96 (m, 1H), 0,56-0,36 (m, 2H), 0,24-0,07 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО d_6) δ -60,76, -122,38; МС (ИЭР+) 564,2 (M+1); (ИЭР-) 562,2 (M-1); В раствор свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**72d**) (62 мг) в метаноле (10 мл) добавляли 4н. HCl (водн., 0,11 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**72d**) (68 мг) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 8,0$ [CH₃OH, 0,325]; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 7,81 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,77-7,64 (m, 4H), 7,59 (t, $J = 4,7$ Гц, 3H), 7,55 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 4,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,23 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,13-0,96 (m, 1H), 0,55-0,36 (m, 2H), 0,26-0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,85, -122,03; МС (ИЭР+) 564,2 (M+1); (ИЭР-) 562,2 (M-1);

расчет для $C_{30}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1,25H_2O$: C, 57,88; H, 4,61; Cl, 5,70; N, 11,25;
эксперимент C, 57,80; H, 4,57; Cl, 5,94; N, 11,05.

Схема 73



Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73a**) и (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73b**)

Изомеры рацемата 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**55b**) (400 мг) разделяли на хирально чистые изомеры при помощи способа препаративной SFC в следующих условиях с получением:

Применяемый способ препаративной SFC:

Колонка	3,0x25,0 см CSS производства ES Industries (West Berlin, NJ)
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	ацетонитрил:метанол (1:1) с 1% изопропиламина
Изократический способ	25% соразтворителя, расход 80 мл/мин
Давление в системе	100 бар (10 МПа)
Температура колонки	25°C
Разбавитель образца	метанол

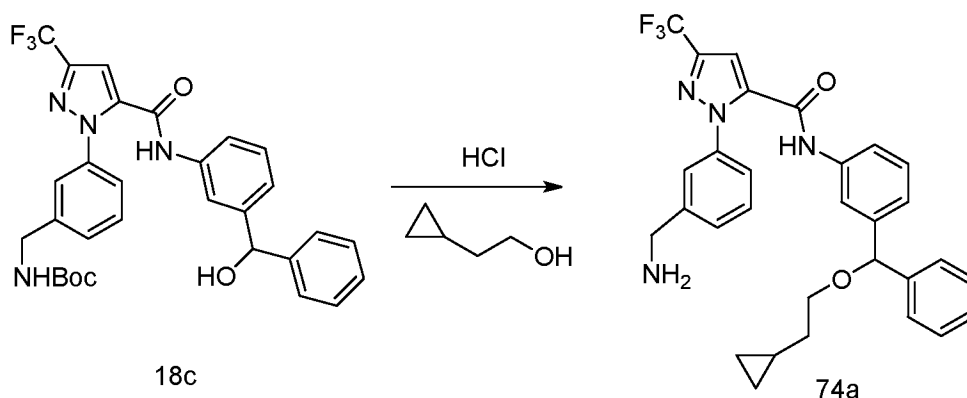
Хиральную чистоту пиков определяли при помощи следующего способа аналитической SFC:

Колонка	4,6x100 см CCS производства ES Industries (West Berlin, NJ)			
Соразтворитель CO ₂ (растворитель В)	ацетонитрил:метанол (1:1) с 0,1% изопропиламина			
Изократический способ	20% соразтворителя, расход 4 мл/мин			
Давление в системе	100 бар (10 МПа)			
Температура колонки	25°C			
Разбавитель образца	метанол			
Пик 1 (73a)	Rt = 4,2 мин	77 мг	>95% э.и. (УФ 254)	чистота 96,4% (УФ 254)
Пик 2 (73b)	Rt = 4,9 мин	100 мг	>95% э.и. (УФ 254)	чистота 96,4% (УФ 254)

1. 1 пика, который обозначали как (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73a**) (77 мг, >95% э.и.), который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 30%) с получением свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73a**) (43 мг) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 15,38$ [CH₃OH, 1,3]; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 4H), 7,53 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 7,0, 1,6 Гц, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,04 (q, J = 4,6, 2,7 Гц, 1H), 0,54 – 0,38 (m, 2H), 0,24 – 0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75, -122,33; МС (ИЭР+) 564,2 (M+1), 562,2 (M-1); В раствор свободного основания (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73a**) (26 мг) в метаноле (4 мл) добавляли 2н. HCl (0,11 мл, 5 экв.), перемешивали в течение 15 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)-(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73a**) (22 мг) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,38 (s, 4H), 7,83 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 6H), 7,29 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,24 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,12 – 0,95

(m, 1H), 0,52 – 0,36 (m, 2H), 0,22 – 0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,83, -121,91; МС (ИЭР+) 564,3 (M+1), (ИЭР-) 562,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 58,73; Н, 4,52; N, 11,42; эксперимент: С, 58,72; Н, 4,72; N, 11,10.

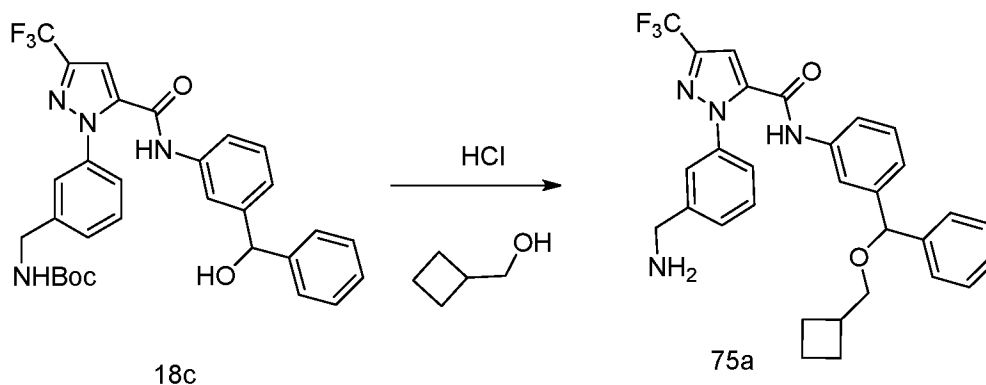
2. 2 пика, который обозначали как (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73b**) (100 мг, >95% э.и.), который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-30% метанола в хлороформе) с получением свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73b**) (0,063 г) в виде белого твердого вещества; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 15,9$ [CH_3OH , 1,3]; ^1H ЯМР: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,65 – 7,49 (m, 5H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,30 (ddd, $J = 16,1, 5,9, 2,0$ Гц, 3H), 5,61 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,05 (dddd, $J = 11,7, 8,2, 6,8, 2,7$ Гц, 1H), 0,56 – 0,36 (m, 2H), 0,24 – 0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74, -122,37; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 564,3 (M+1), МС (ИЭР-) 562,2 (M-1). ВЭЖХ: ВЭЖХ (модифицированный способ 5191, Zorbax SB-C3, 3,0x150 мм, 5 мм, с использованием ZGC SB-C3, 2,1x12,5 мм защитного картриджа, буфер «А» = (98% 0,1M ацетата аммония в 2% ацетонитрила), буфер «В» = 100% ацетонитрил, УФ-поглощение 250 нм; Rt = 19,89 мин (99,33%)). В раствор свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73b**) (43 мг) в метаноле (15 мл) добавляли 2н. HCl (0,19 мл, 5 экв.), перемешивали в течение 15 минут, концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметокси)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**73b**) (39 мг) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,31 (s, 4H, обмен с D_2O), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,31 (m, 6H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,95 (q, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,08 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 0,89 (dddd, $J = 14,8, 6,7, 3,4, 2,0$ Гц, 1H), 0,41 – 0,20 (m, 2H), 0,09 – -0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -121,84; МС (ИЭР+) 564,3 (M+1), МС (ИЭР-) 562,3 (M-1), 598,2 (M+Cl). Анализ, расчет для: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: С, 58,30; Н, 4,57; Cl, 5,74; N, 11,33; эксперимент: С, 58,46; Н, 4,71; Cl, 5,93; N, 11,22.



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-циклопропилэтокс)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**74a**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (0,2 г, 0,353 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) добавляли хлороводород (3,80 мл, 15,21 ммоль) (4М в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. К нерастворимому неочищенному продукту добавляли хлороформ (40 мл), 2-циклопропилэтанол (1,520 г, 16,94 ммоль) и 2 г силикагеля. Концентрировали смесь досуха в вакууме и полученную взвесь очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 3:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-циклопропилэтокс)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**74a**) (25 мг, 13%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 7H), 7,14 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 3H), 1,46 (q, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,76 (ddt, $J = 10,3, 7,4, 3,7$ Гц, 1H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,05 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,72; МС (ИЭР+): 535,3 (M+1).

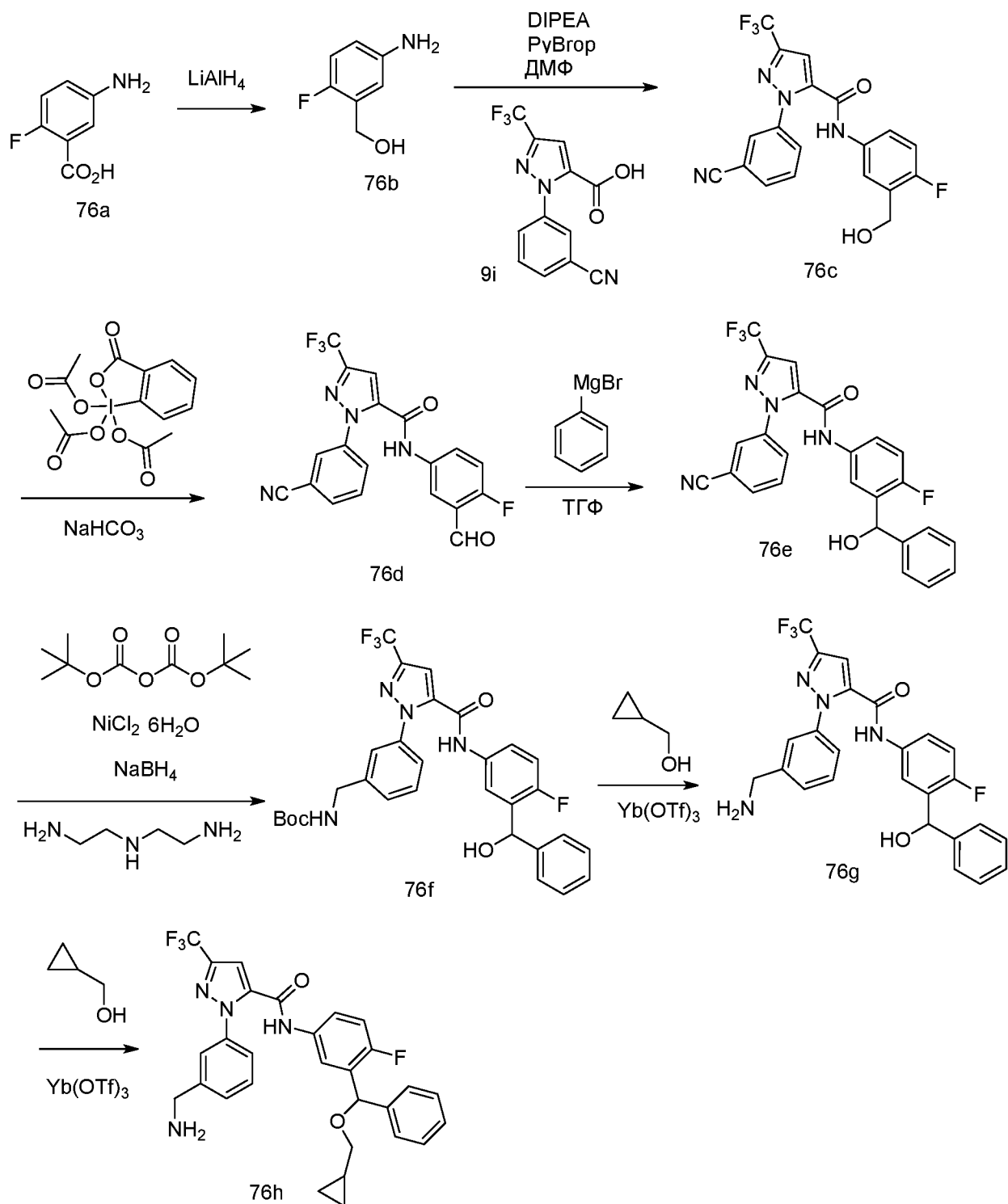
Схема 75



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклобутилметокси)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**75a**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (0,2 г, 0,353 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) добавляли хлороводород (3,80 мл, 15,21 ммоль) (4М в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. К нерастворимому неочищенному продукту добавляли хлороформ (40 мл), 2-циклобутилметанол (1,480 г, 17,01 ммоль) и 2 г силикагеля. Концентрировали смесь досуха в вакууме и полученную взвесь очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 3:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклобутилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**75a**) (15 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 9,4$ Гц, 3H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 4,5$ Гц, 5H), 7,24 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,37 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,05 – 1,89 (m, 3H), 1,88 – 1,64 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,72; МС (ИЭР+): 535,3 (M + H).

Схема 76



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**76h**)

Стадия 1: Получение (5-амино-3-фторфенил)метанола (**76b**)

В суспензию алюмогидрида лития (1,835 г, 48,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям при 0°С добавляли раствор 5-амино-3-фторбензойной кислоты (**76a**) (5 г, 32,2 ммоль) в ТГФ

(30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C, реакцию гасили этилацетатом (30 мл) и водой (10 мл). Полученную взвесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (50 мл). Отделяли водный слой и сушили органический слой, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (5-амино-3-фторфенил)метанола (**76b**) (1,17 г, 8,29 ммоль, выход 25,7%) в виде бежевого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,76 (dd, *J* = 10,1, 8,6 Гц, 1H), 6,65 (ddt, *J* = 6,5, 2,9, 0,8 Гц, 1H), 6,39 (ddd, *J* = 8,6, 4,3, 2,9 Гц, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,41 (dt, *J* = 5,8, 0,9 Гц, 2H); МС (ИЭР+) 164,1 (M+23); (ИЭР-) 140,0 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**76c**)

В 100 мл одногорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,992 г, 7,09 ммоль), (5-амино-2-фторфенил)метанол (**76b**) (1 г, 7,09 ммоль), гексафторфосфат бром-*трис*-пирролидинофосфония (PyBop) (3,30 г, 7,09 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (43 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6,17 мл) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, об./об., 3/7) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл), промывали солевым раствором (50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**76c**) (1,213 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,17 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 3H), 7,56 (ddd, *J* = 7,9, 4,6, 2,8 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,8, 8,9 Гц, 1H), 5,37 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H, обмен с D₂O), 4,53 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,96, -124,39; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 405,1 (M+1), 427,4 (M+Na), (ИЭР-) 403,1 (M-1), 807,3 (2M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**76d**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76c**) (1,205 г, 2,98 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли бикарбонат натрия (1,252 г, 14,90 ммоль). В смесь добавляли периодинан Десса-Мартина (1,896 г, 4,47 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал только на умеренную конверсию, после этого добавляли периодинан Десса-Мартина (1,896 г, 4,47 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединенные органические слои выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76d**) (0,552 г, выход 46,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (d, J = 37,4 Гц, 1H, обмен с D_2O), 10,22 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 1H), 8,24 - 7,82 (m, 5H), 7,80 - 7,69 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 10,3, 9,0 Гц, 1H); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 403,11 (M+1), 425,15 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 401,1 (M-1), 803,1 (2M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76d**) (0,528 г, 1,312 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлажденный до 0°C, добавляли бромид фенилмагния (2,66 мл, 2,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов и гасили реакцию насыщенным водным NH_4Cl (100 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл, 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76e**) (0,338 г, выход 54%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,17 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 6,6, 2,8 Гц, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 9,9, 8,9 Гц, 1H), 6,11 (d, J = 4,0 Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,92 (d, J = 3,9 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,97, -123,11. МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 503,2 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 479,2 (M-1).

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**76f**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**76e**) (0,333 г, 0,693 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,041 г, 0,173 ммоль), (Вос)₂O (0,454 г, 2,07 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,157 г, 4,16 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 2/2, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,150 мл, 1,386 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%) с получением *трет*-бутил-3-(5-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**76f**) (0,243 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 7,23 (q, *J* = 5,7, 4,5 Гц, 1H), 7,09 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 6,09 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,92 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆ D₂O) δ 10,77 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,5, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 13,1, 3,1 Гц, 5H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -123,19; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 607,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 583,3 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**76g**)

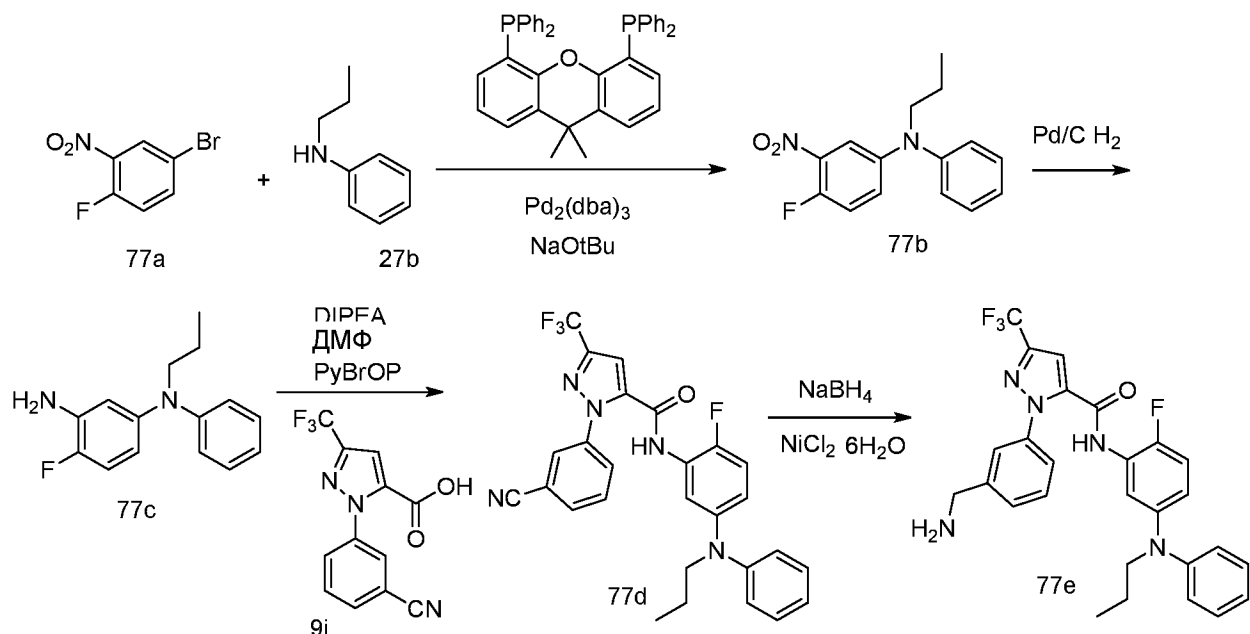
В раствор *трет*-бутил-3-(5-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**76f**) (0,230 г, 0,393 ммоль) в циклопропилметаноле (3,39 мл, 47,2 ммоль) добавляли трифторметансульфонат иттербия (III) (0,488 г, 0,787 ммоль) и грели при 80°C в течение ночи. Анализ ТСХ (СМА80/CHCl₃, 1/2, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Откачивали избыток растворителя, сушили при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%) с

получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76g**) (139 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,83 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 4,3$ Гц, 5H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,9, 8,9$ Гц, 1H), 6,09 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,91 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 3,77 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74, -123,20; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 485,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 483,2 (M-1), 967,3 (2M-1).

Стадия 7: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76h**)

В раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(4-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76g**) (0,131 г, 0,27 ммоль) в циклопропилметаноле (2,330 мл, 32,4 ммоль) добавляли трифторметансульфонат иттербия (III) (0,503 г, 0,811 ммоль) и грели при 80°C в течение ночи. Анализ ТСХ (СМА80/ CHCl_3 , 1/2, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Откачивали избыток растворителя, сушили при пониженном давлении. Остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**76h**) (78 мг, выход 54%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Гц, 1H), 7,64 (ddd, $J = 9,1, 4,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,27 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,05 (dddd, $J = 11,6, 8,1, 6,8, 2,6$ Гц, 1H), 0,58 – 0,37 (m, 2H), 0,22 – 0,08 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O) δ 7,79 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (ddd, $J = 9,1, 4,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,27 (m, 6H), 7,15 (dd, $J = 9,9, 8,9$ Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,09 – 0,99 (m, 1H), 0,55 – 0,39 (m, 2H), 0,23 – 0,07 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74, -123,09; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 539,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 537,2 (M-1), 573,2 (M+Cl); анализ, расчет для: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 63,61; Н, 4,97; N, 10,23; эксперимент: С, 63,99; Н, 5,20; N, 9,89.

Схема 77



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (77e)

Стадия 1: Получение 4-фтор-3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (77b)

В 250 мл одnogорлую колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, помещали 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (77a) (2,24 мл, 18,18 ммоль), N-пропиланилин (27a) (3,11 мл, 21,82 ммоль), 2-метилпропан-2-олат натрия (1,747 г, 18,18 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (1,052 г, 1,818 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (0,499 г, 0,545 ммоль). Дегазировали колбу и повторно заполняли азотом, указанный цикл повторяли три раза. К твердым реагентам впрыскивали толуол (50 мл) в положительном токе азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в положительном токе азота, охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 4-фтор-3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (77b) (2,377 г, 8,67 ммоль, выход 47,7%) в виде коричнево-желтой маслянистой жидкости; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 297,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение 4-фтор-N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамина (77c)

В раствор 4-фтор-3-нитро-N-фенил-N-пропиланилина (77b) (2,35 г, 8,57 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий (10% Pd на углеродной подложке) (0,182 г,

1,714 ммоль). Смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 2,5 часа. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite, которую последовательно промывали метанолом (2x25 мл) и этилацетатом (25 мл). Откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 4-фтор-N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамина (**77c**) (0,168 г, выход 8%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,16 (dd, $J = 8,7, 7,2$ Гц, 2H), 6,93 (dd, $J = 11,4, 8,6$ Гц, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 3H), 6,49 (dd, $J = 8,3, 2,7$ Гц, 1H), 6,21 (ddd, $J = 8,6, 3,9, 2,7$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H, обмен с D_2O), 3,61 - 3,44 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -140,87; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 245,2 (M+1).

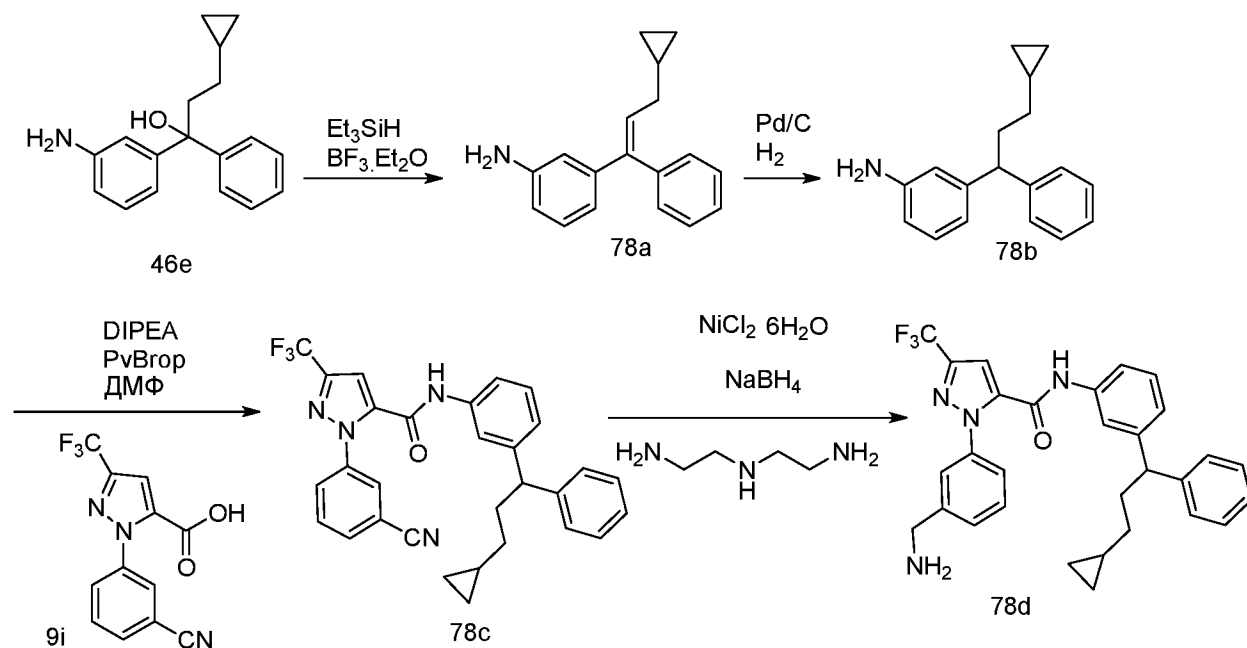
Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**77d**)

В 100 мл одногорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,215 г, 0,766 ммоль), 4-фтор-N1-фенил-N1-пропилбензол-1,3-диамин (**77c**) (0,156 г, 0,639 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop, 0,357 г, 0,766 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (3,86 мл, 49,8 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,556 мл, 3,19 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Удаляли избыток ДМФ при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**77d**) (0,149 г, выход 46%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 6,96 - 6,85 (m, 3H), 3,59 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,54 (q, $J = 8,4, 7,9$ Гц, 2H), 0,87 (td, $J = 7,4, 1,7$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,99, -129,31; ИКС (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (валентные колебания -CN); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 530,2 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 506,2 (M-1), 542,2 (M+Cl).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(фенил(пропил)амино)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**77e**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(фенил(пропил)амино)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**77d**) (0,132 г, 0,260 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,062 г, 0,260 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,059 г, 1,561 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2x12 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-5-(фенил(пропил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**77e**) (0,039 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 4H), 6,96 - 6,82 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 1,54 (h, *J* = 7,4 Гц, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆ D₂O) δ 7,55 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dt, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 4H), 6,97 - 6,83 (m, 4H), 3,76 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,58 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,54 (h, *J* = 7,4 Гц, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75, -129,58; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 512,2 (M+1), МС (ИЭР⁻) 510,2 (M-1); анализ, расчет для C₂₇H₂₅F₄N₅O·0,75H₂O: С, 61,77; Н, 5,09; N, 13,34; эксперимент: С, 61,71; Н, 5,03; N, 12,80.

Схема 78



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**78d**)

Стадия 1: Получение (E)- и (Z)-3-(3-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)анилина (**78a**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-фенилпропан-1-ола (**46e**) (0,17 г, 0,636 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,322 мл, 2,54 ммоль) и триэтилсилан (0,203 мл, 1,272 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 минут и осторожно гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут и разбавляли дихлорметаном (50 мл). Отделяли органический слой, промывали водой (2x25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 20%) с получением чистого (E)- и (Z)-3-(3-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)анилина (**78a**) (151 мг, выход 95%), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: Получение 3-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)анилина (**78b**)

В суспензию 10% Pd на углеродной подложке (32,0 мг) в этилацетате (25 мл) добавляли (E)- и (Z)-3-(3-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)анилин (**78a**) (150 мг, 0,602 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали

путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 30%) с получением 3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)-анилина (**78b**) (133 мг, выход 88%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,25 (d, $J = 5,0$ Гц, 4H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 6,89 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,47 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,43 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,33 (ddd, $J = 8,0, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,02 (td, $J = 8,4, 6,6$ Гц, 2H), 1,07 (qd, $J = 6,9, 1,9$ Гц, 2H), 0,77 – 0,59 (m, 1H), 0,42 – 0,30 (m, 2H), -0,03 -0,11 (m, 2H).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**78c**)

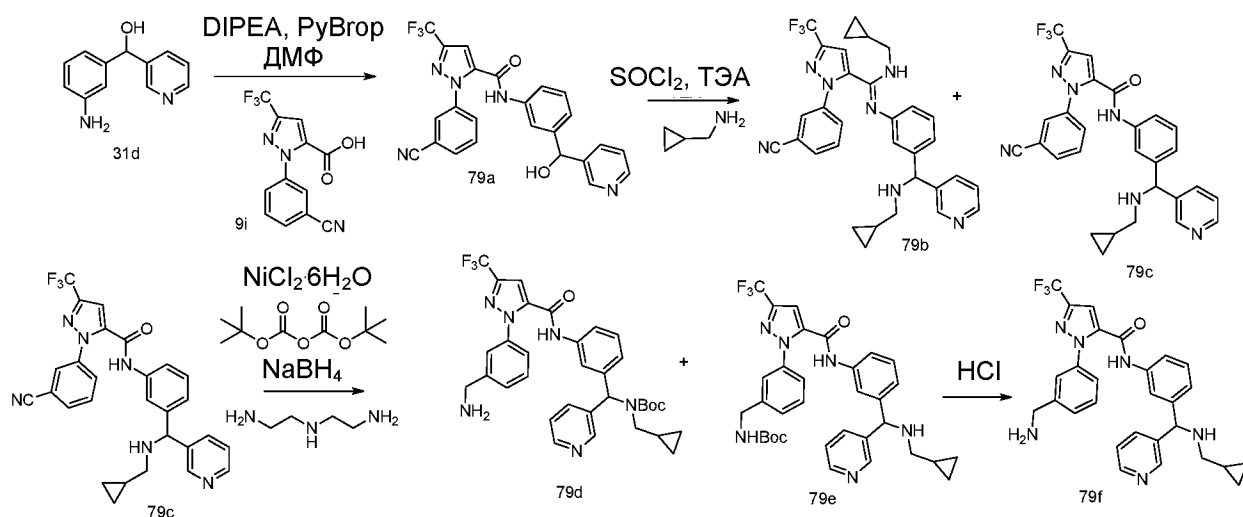
В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (132 мг, 0,47 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)анилин (**78b**) (130 мг, 0,517 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,655 мл, 3,76 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 241 мг, 0,517 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (25 мл), экстрагировали смесь этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали гексанами в смесях этилацетат/гексаны, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**78c**) (194 мг, 0,377 ммоль, выход 80%) в виде маслянистой жидкости; МС (ИЭР+) 537,3 (M+Na).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**78d**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**78c**) (180 мг, 0,350 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (18,14 мг, 0,076 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (83 мг, 2,188 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 2/2, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,087 мл, 0,805 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток

обрабатывали водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**78d**) (165 мг, 0,318 ммоль, выход 91%) в виде белого полутвердого вещества. Полутвердое вещество растворяли в метаноле (10 мл), добавляли конц. HCl (0,043 мл, 0,513 ммоль), перемешивали в течение 15 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**78d**) (100 мг) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,71 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 4H), 7,34 – 6,59 (m, 5H), 7,16 (dp, $J = 8,6, 2,7$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,92 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,08 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,07 (dd, $J = 9,5, 6,3$ Гц, 2H), 0,78 – 0,60 (m, 1H), 0,43 – 0,29 (m, 2H), -0,07 (td, $J = 5,4, 3,8$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,80; МС (ИЭР+) 519,57 (M+1), (ИЭР-) 517,2 (M-1); анализ, расчет для $C_{30}H_{29}F_3N_4O \cdot 1,5HCl \cdot 1,25H_2O$: С, 60,48; Н, 5,58; Cl, 8,93; N, 9,40 эксперимент: С, 60,12; Н, 5,40; Cl, 8,65; N, 9,80.

Схема 79



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**79f**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**79a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,463 г, 1,648 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (3-аминофенил)(пиридин-3-ил)метанол (**31d**) (0,33 г, 1,648 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,435 мл, 8,24 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 0,922 г, 1,978 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**79a**) (0,653 г, 1,409 ммоль, выход 86%) в виде желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,43 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 4H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,15 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,77 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98; МС (ИЭР-) 462,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (Z)-1-(3-цианофенил)-N-(циклопропилметил)-N'-(3-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**79b**) и 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**79c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**79a**) (0,32 г, 0,691 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,151 мл, 2,072 ммоль), триэтиламин (0,289 мл, 2,072 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (10,00 мл) и добавляли циклопропилметанамин (1,198 мл, 13,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли хлороформом (25 мл), промывали водой (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетат/метанол (9:1) в гексане) с получением (Z)-1-(3-цианофенил)-N-(циклопропилметил)-N'-(3-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-

5-карбоксимидамида (**79b**) (0,05 г, 0,088 ммоль, выход 12,71%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,46 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,89 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,84 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,80 (q, $J = 7,7$ Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,91 - 5,84 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,32 - 2,05 (m, 3H), 0,82 (d, $J = 17,1$ Гц, 1H), 0,56 - 0,47 (m, 2H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,27 (q, $J = 5,1$ Гц, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); МС ИЭР(+) 570,3 (M+1), (ИЭР-) 568,3 (ИЭР-). Дополнительное элюирование приводило к получению 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**79c**) (0,07 г, 0,136 ммоль, выход 19,63%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 5H), 7,57 (dt, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 2,29 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 0,90 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 0,38 (td, $J = 5,7, 3,7$ Гц, 2H), 0,13 - 0,02 (m, 2H); МС (ИЭР+) 517,2 (M+1); (ИЭР-) 515,2 (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-((3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(пиридин-3-ил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**79d**) и трет-бутил-3-(5-(3-(((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**79e**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**79c**) (0,25 г, 0,484 ммоль) в безводном метаноле (5 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,317 г, 1,452 ммоль) и гексагидрат хлорида никеля (II) (0,029 г, 0,121 ммоль). В реакционную смесь небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,110 г, 2,90 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C. Анализ ТСХ (50% 9:1 EtOAc/MeOH в гексанах) указывал на наличие исходного вещества. В реакционную смесь по частям добавляли дополнительное количество гексагидрата хлорида никеля (II) (0,029 г, 0,121 ммоль) и боргидрида натрия (0,110 г, 2,90 ммоль) в течение 15 минут, перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Анализ ТСХ указывал на отсутствие изменений, можно было наблюдать два основных продукта, один из которых имел такой же Rf, что и исходное вещество. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,105 мл, 0,968 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали

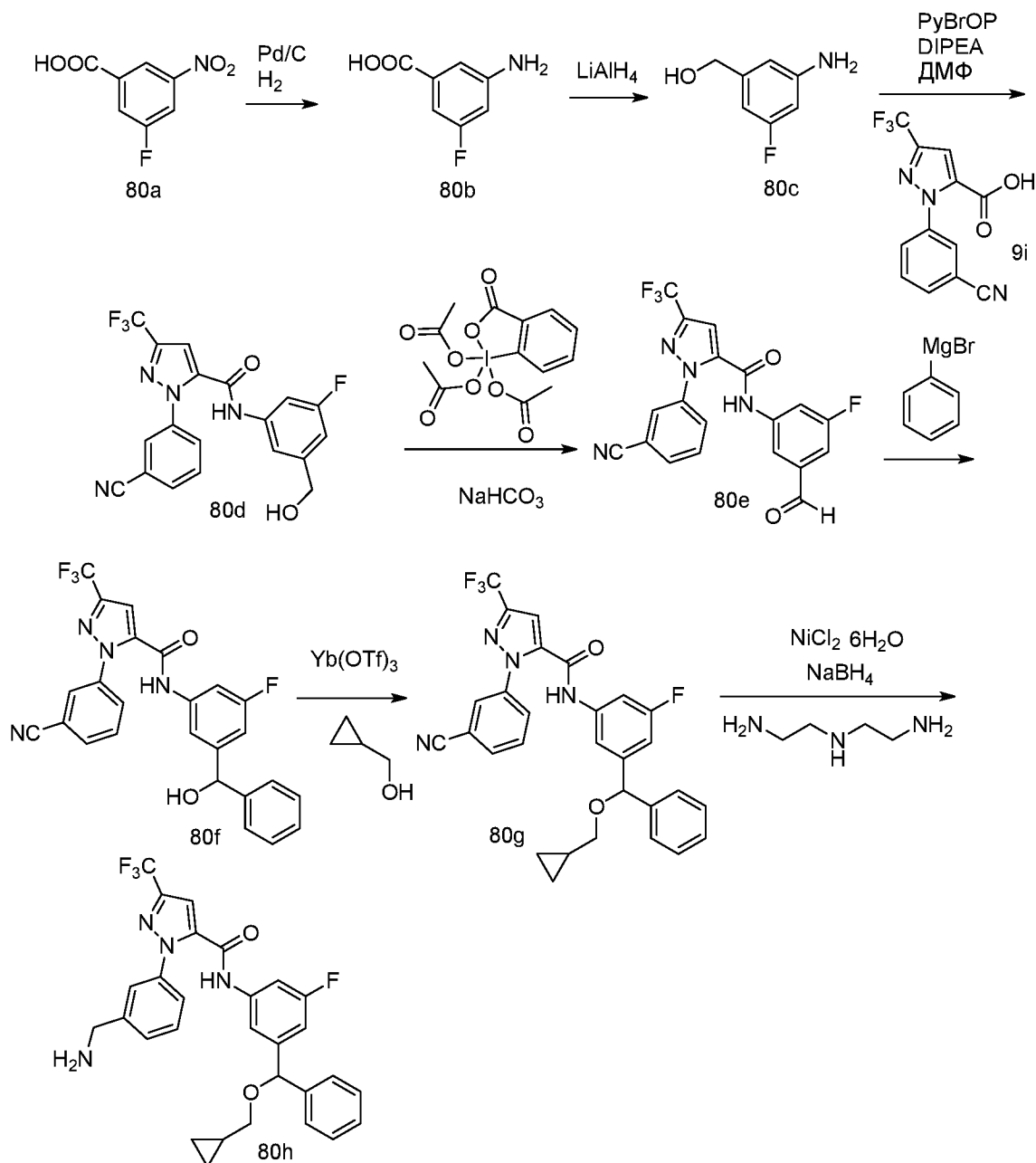
водный слой дихлорметаном (20 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-((3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(пиридин-3-ил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**79d**) (0,036 г, выход 11,98%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 4H), 7,53 – 7,20 (m, 8H), 5,03 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,40 – 0,90 (m, 2H), 0,93 – 0,84 (m, 1H), 0,45 – 0,32 (m, 2H), 0,11 – 0,00 (m, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80; МС (ИЭР+) 621,3 (M+1). Дополнительное элюирование приводило к получению трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**79e**) (0,030 г, выход 9,99%) в виде белого твердого вещества, который имел такой же Rf, что и исходное вещество; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,59 – 7,19 (m, 11H), 4,88 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,00 – 0,79 (m, 1H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,09 – 0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80; МС (ИЭР+) 332,3 (1/2M+Na), 621,3 (M+1), (ИЭР-) 619,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)-(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**79f**)

Смесь трет-бутил-((3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(пиридин-3-ил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**79d**) (0,03 г, 0,048 ммоль) и трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**79e**) (0,030 г, 0,048 ммоль) растворяли по отдельности в метаноле (2,5 мл) и добавляли конц. HCl (0,073 мл, 2,42 ммоль) и воду (0,073 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Анализы ЯМР обоих остатков в метаноле и ТСХ указывали на получение одинаковых соединений. Объединяли продукты, сушили и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-150% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**79f**) (0,035 г, 66%) в виде белого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 5,59 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,81 – 2,56 (m, 2H), 1,21 – 1,01 (m, 1H), 0,63 – 0,41 (m, 2H), 0,35 – 0,16 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 521,3 (M+1), (ИЭР-) 555,2 (M+Cl).

Схема 80



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-5-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**80h**)

Стадия 1: Получение 3-амино-5-фторбензойной кислоты (**80b**)

В раствор 3-фтор-5-нитробензойной кислоты (**80a**) (2,5 г, 13,51 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий (10% Pd на углеродной подложке) (0,287 г, 2,70 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 2 часов. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite, которую последовательно промывали метанолом (2x25 мл) и этилацетатом (25 мл). Откачивали избыток растворителей при пониженном давлении с получением 3-амино-5-фторбензойной кислоты (**80b**) (1,903 г, выход 91%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,93 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 9,4, 2,5, 1,4 Гц, 1H), 6,52 (dt, *J* = 11,4, 2,3 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H, обмен с D₂O); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -113,44; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 156,0 (M+1), МС (ИЭР⁻) 153,9 (M-1).

Стадия 2: Получение (3-амино-5-фторфенил)метанола (**80c**)

В суспензию алюмогидрида лития (1,209 г, 31,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор 3-амино-5-фторбензойной кислоты (**80b**) (1,9 г, 12,25 ммоль) в ТГФ (30 мл) в течение 30 минут в положительном токе азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, охлаждали до 0°C, осторожно гасили этилацетатом (50 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию осторожно гасили водой (50 мл) в положительном токе азота, фильтровали через небольшую подложку с Celite, которую промывали этилацетатом (2x50 мл). Выпаривали органические экстракты досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%)] с получением (3-амино-5-фторфенил)метанола (**80c**) (0,594 г, выход 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,33 (dt, *J* = 2,0, 1,1 Гц, 1H), 6,23 - 6,11 (m, 2H), 5,36 (s, 2H, обмен с D₂O), 5,12 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -114,63; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 142,02 (M+1), МС (ИЭР⁻) 140,00 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80d**)

В 100 мл одногорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,375 г, 4,89 ммоль), (3-амино-5-фторфенил)метанол (**80c**) (0,575 г, 4,07 ммоль), гексафторфосфат бром-*трис*-пирролидинофосфония (PyBrOP, 2,279 г, 4,89 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформаид (24,60 мл, 318 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (3,55 мл, 20,37 ммоль) в

положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл), объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**80d**) (1,416 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР: (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,80 (s, 1H), 8,18 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,02 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,92 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 6,90 (ddd, $J = 9,7, 2,4, 1,3$ Гц, 1H), 5,38 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 4,49 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,98, -112,56; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 427,20 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 403,22 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**80e**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**80d**) (1,36 г, 3,36 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли твердый бикарбонат натрия (1,413 г, 16,82 ммоль), затем за один раз периодинан Десса-Мартина (2,140 г, 5,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал на умеренную конверсию. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (2,140 г, 5,05 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали избыток растворителя досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**80e**) (0,910 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,09 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,97 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,22 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,06 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,03 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,95 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,84 (dt, $J = 10,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,53 (ddd, $J = 8,4, 2,6, 1,3$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,99, -110,28; ИКС (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (валентные

колебания -CN); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 425,11 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 401,06 (M-1), 803,15 (2M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80e**) (0,413 г, 1,027 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли бромид фенилмагния (2,084 мл, 2,084 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл, 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80f**) (155 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,18 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,00 (dt, *J* = 9,8, 1,7 Гц, 1H), 6,10 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,69 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ - 61,00, -112,17; ИКС (KBr, см⁻¹): 2236 см⁻¹ (валентные колебания -CN); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 503,1 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 479,1 (M-1), 959,1 (2M-1).

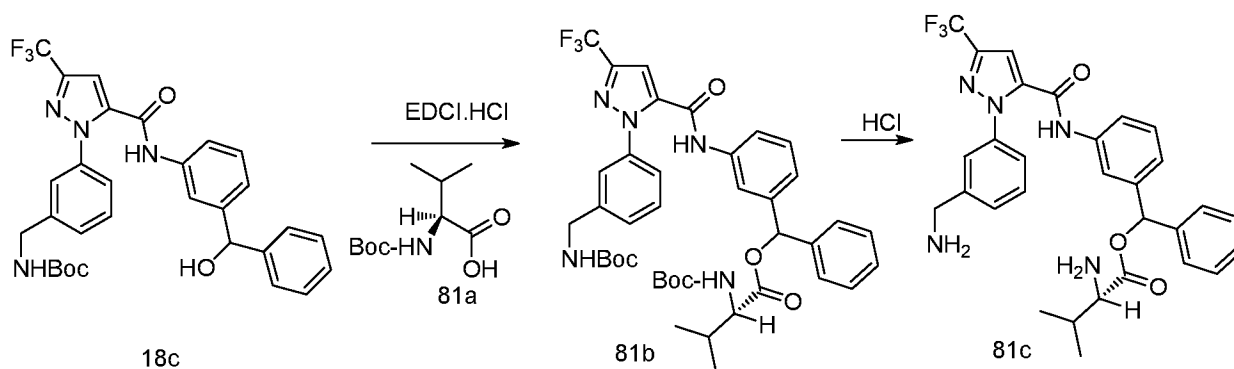
Стадия 6: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-5-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80g**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80f**) (0,113 г, 0,235 ммоль) в циклопропилметаноле (1,689 мл, 23,52 ммоль) добавляли трифторметансульфонат иттербия (III) (0,292 г, 0,470 ммоль) и грели при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, откачивали избыток растворителя при пониженном давлении и обрабатывали остаток водой (30 мл), экстрагировали хлороформом (2x30 мл) и фильтровали через подложку с Celite, удаляли избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-5-фторфенил)-

3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80g**) (31 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,18 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,27 (dd, $J = 5,4, 2,9$ Гц, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,47 (dt, $J = 8,4, 2,5$ Гц, 2H), 0,22 - 0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98, -111,79; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 557,2 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 533,2 (M-1), 569,0 (M+Cl).

Стадия 7: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-5-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80h**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-5-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80g**) (0,026 г, 0,049 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,017 г, 0,073 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,022 г, 0,584 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,053 мл, 0,486 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 2x12 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-5-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**80h**) (18 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dt, $J = 11,5, 2,1$ Гц, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,22 (m, 6H), 7,09 - 6,88 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,24 (dd, $J = 6,8, 4,0$ Гц, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 1H), 0,57 - 0,38 (m, 2H), 0,16 (tq, $J = 4,8, 2,9, 2,5$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 7,58 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 4,1, 2,2$ Гц, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,23 (m, 6H), 7,06 - 6,91 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,24 (dd, $J = 6,8, 2,4$ Гц, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 1H), 0,47 (dt, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 2H), 0,15 (td, $J = 5,6, 4,9, 3,6$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76, -111,81; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 539,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 537,1 (M-1).



Пример получения (2S)-3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил(фенил)метил-2-амино-3-метилбутаноата (**81c**)

Стадия 1: Получение (2R)-3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил(фенил)метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (**81b**)

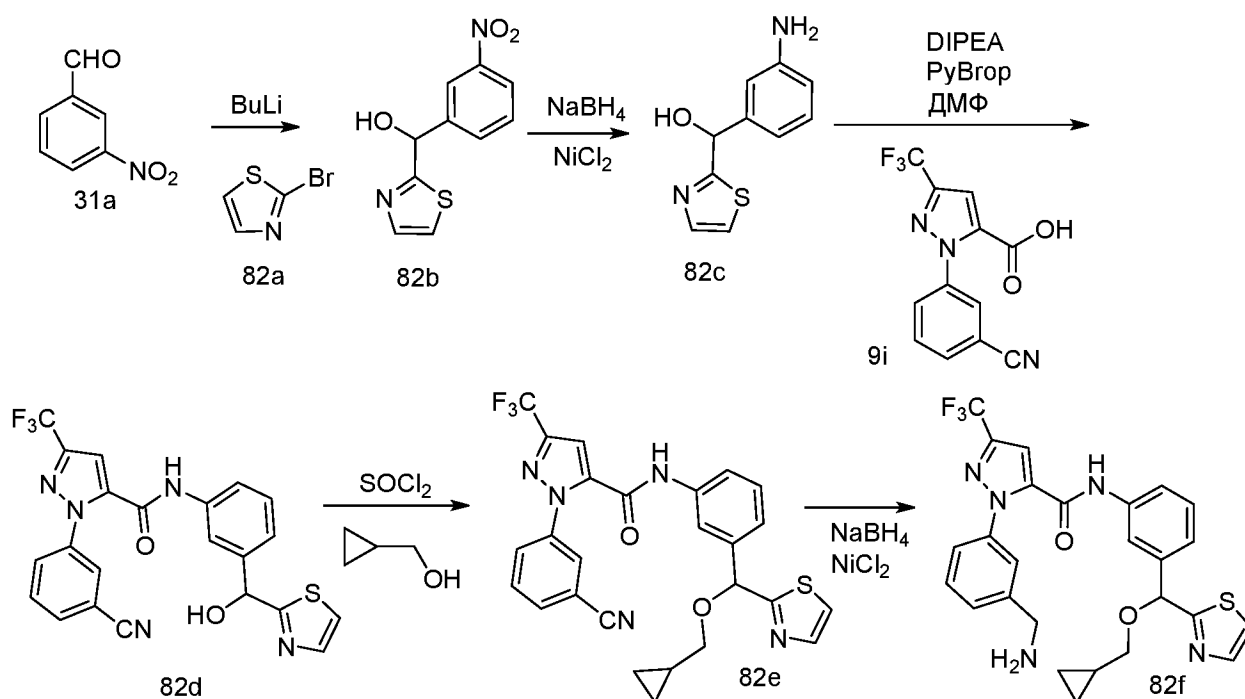
В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**18c**) (132 мг, 0,233 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутановую кислоту (**81a**) (101 мг, 0,466 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (29,0 мг, 0,235 ммоль) и гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (90 мг, 0,468 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2x75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением (2R)-3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил(фенил)метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (**81b**) (125 мг, 70%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,76 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 7,67 – 7,12 (m, 16H), 6,78 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,94 (ddd, *J* = 8,1, 6,6, 3,7 Гц, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 1,6 Гц, 18H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82; МС (ИЭР+): 766,5 (M + 1).

Стадия 2: Получение (2S)-3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил(фенил)метил-2-амино-3-метилбутаноата (**81c**)

Раствор (2R)-3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил(фенил)метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (**81b**) (60 мг, 0,078 ммоль) в 1,4-диоксане

(4 мл) обрабатывали хлороводородом (0,830 мл, 3,32 ммоль) (4М в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14,5 часа. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)] с получением (2S)-3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(фенил)метил-2-амино-3-метилбутаноата (**81c**) (35 мг, выход 79%, смесь диастереомеров) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 8,38 (s, 4H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,67 – 7,49 (m, 4H), 7,47 – 7,32 (m, 6H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80, -60,81; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1).

Схема 82



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**82f**)

Стадия 1: Получение (3-нитрофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**82b**)

В раствор 2-бромтиазола (**82a**) (1,8 мл, 17,42 ммоль) в диэтиловом эфире (12 мл) при -78°C по каплям добавляли *n*-BuLi (11,00 мл, 17,60 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 2 часов. К 2-литийсодержащему тиазолу по каплям добавляли раствор 3-

нитробензальдегида (**31a**) (2,63 г, 17,42 ммоль) в ТГФ (18 мл) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (75 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексане (от 1:0 до 2:1)] с получением (3-нитрофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**82b**) (1,1 г, 27%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (ddd, $J = 2,2, 1,4, 0,7$ Гц, 1H), 8,16 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,93 (dddd, $J = 7,8, 1,7, 1,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,17 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H); МС (ИЭР+): 259,1 (M+23).

Стадия 2: Получение (3-аминофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**82c**)

В раствор (3-нитрофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**82b**) (1,072 г, 4,54 ммоль) в метаноле (27 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,270 г, 1,134 ммоль), затем по частям боргидрид натрия (0,701 г, 18,15 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,0 мл, 9,26 ммоль), перемешивали в течение еще 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (75 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (75 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 0:1)] с получением (3-аминофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**82c**) (667 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,67 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,65 – 6,62 (m, 1H), 6,59 – 6,53 (m, 2H), 6,43 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,74 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,07 (s, 2H); МС (ИЭР+): 207,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**82d**)

В раствор (3-аминофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**82c**) (0,983 г, 3,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (26 мл) добавляли 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,872 г, 3,10 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

(4,40 мл, 25,3 ммоль) и гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (1,476 г, 3,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и разбавляли этилацетатом (200 мл). Реакционную смесь промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 0:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**82d**) (1,113 г, 76%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,77 – 7,58 (m, 6H), 7,31 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 5,92 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H); МС (ИЭР+): 470,1 (M + 1).

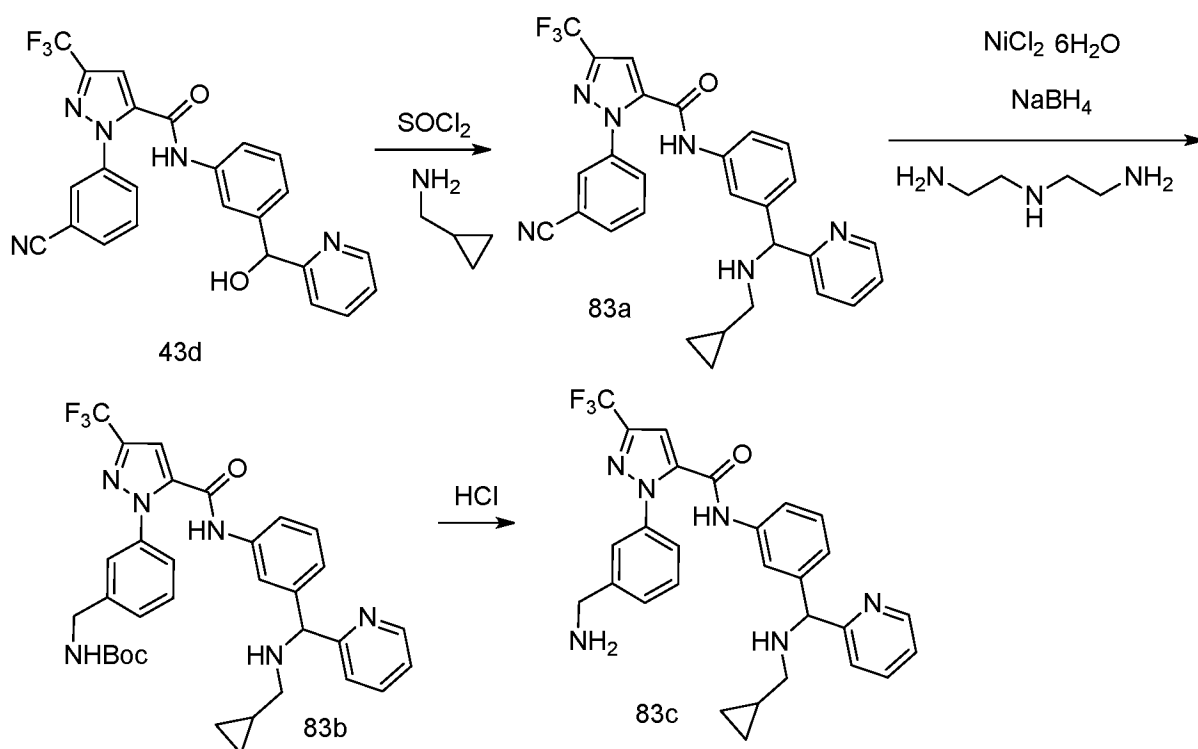
Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**82e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**82d**) (500 мг, 1,065 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,240 мл, 3,29 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Реакцию гасили триэтиламино (1,4 мл, 10,04 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К хлорсодержащему соединению добавляли циклопропилметанол (8,00 мл, 97 ммоль), триэтиламин (1,300 мл, 9,33 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления основной части дихлорметана. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (1,4 мл, 10,04 ммоль) и грели при 70°C в течение 15 часов и при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**82e**) (296 мг, 53%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,1, 1,4 Гц, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,58 – 7,38 (m, 6H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,99 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 0,95 – 0,81 (m, 1H), 0,37 – 0,20 (m, 2H), 0,07 – -0,08 (m, 2H); МС (ИЭР+): 524,2 (M + 1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**82f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**82e**) (233 мг, 0,445 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (23,00 мг, 0,097 ммоль), затем боргидрид натрия (107 мг, 2,78 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,100 мл, 0,912 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**82f**) (54 мг, 23%) в виде бесцветного вязкого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,77 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 3H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,18 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,37 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,10 – 1,04 (m, 1H), 0,52 – 0,45 (m, 2H), 0,22 – 0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,73; МС (ИЭР+): 528,2 (M+H).

Схема 83



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**83c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**83a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**43d**) (0,48 г, 1,036 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,240 мл, 3,29 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Реакцию гасили триэтиламино (1,3 мл, 9,33 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К хлорсодержащему соединению добавляли циклопропилметанамин (1520 мг, 20,74 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления основной части дихлорметана. К остатку добавляли ацетонитрил (15 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 16,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали хлороформом (150 мл), промывали водой (75 мл), сушили над MgSO₄, после чего фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 4:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**83a**) (119 мг, 22%) в виде белого полутвердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,47 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,79 – 7,15 (m, 9H), 4,90 (s, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,44 – 0,30 (m, 2H), 0,09 – 0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,97; МС (ИЭР+): 517,3 (M + 1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**83b**)

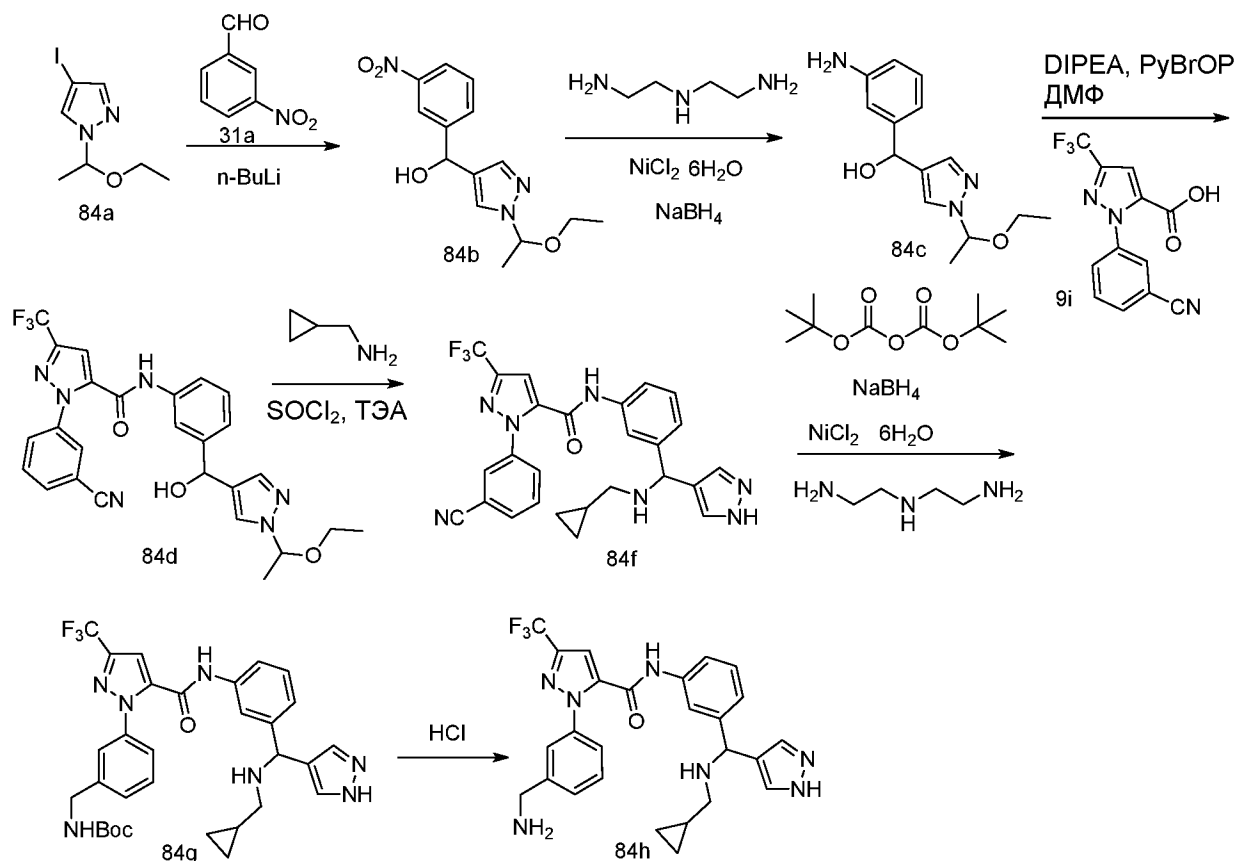
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**83a**) (72 мг, 0,139 ммоль) в MeOH (4 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (92 мг, 0,418 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (7,0 мг, 0,029 ммоль), затем боргидрид натрия (33,0 мг, 0,856 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли дополнительное количество гексагидрата хлорида никеля (II) (5 мг) и боргидрида натрия (23 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,03 мл, 0,279 ммоль), перемешивали при комнатной

температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (100 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 4:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**83b**) (13 мг, 15%); МС (ИЭР+): 621,2 (M + H).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**83c**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**83b**) (13 мг, 0,021 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (0,23 мл, 0,922 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17,5 часа. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**83c**) (5,3 мг, 49%) в виде белого полутвердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (ddd, $J = 4,9, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,80 – 7,13 (m, 13H), 4,97 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,46 – 2,28 (m, 2H), 1,02 – 0,81 (m, 1H), 0,54 – 0,39 (m, 2H), 0,12 – 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,73; МС (ИЭР+): 521,2 (M+1).

Схема 84



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**84h**)

Стадия 1: Получение (1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)(3-нитрофенил)метанола (**84b**)

В раствор 1-(1-этоксипропил)-4-йод-1H-пиразола (**84a**) (5 г, 18,79 ммоль) (получали согласно Lin, Qiyang et al; *Organic Letters* 11(9):1999-2002 (2009)) в диэтиловом эфире (16 мл), охлажденный до -78°C , по каплям добавляли раствор н-бутиллития (12,0 мл, 19,2 ммоль) в гексане, затем перемешивали в течение 30 минут при -78°C . К образовавшемуся аниону медленно добавляли раствор 3-нитробензальдегида (**31a**) (2,87 г, 18,79 ммоль) в ТГФ (24 мл) при -78°C , перемешивали при -78°C в течение 2 часов, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водную фазу этилацетатом (75 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1))] с получением (1-(1-этоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)(3-нитрофенил)метанола (**84b**) (3,537 г, 64,6%) в виде желтого вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (s, 1H), 8,11 (ddd, $J = 8,1, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,82 (ddq, $J = 7,8, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,04 (dd, $J =$

4,8, 1,6 Гц, 1H), 5,85 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,47 (q, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 3,23 – 3,05 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,00 (td, $J = 7,0, 0,6$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) 314,184 (M+Na).

Стадия 2: Получение (3-аминофенил)(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (**84c**)

В раствор (1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)(3-нитрофенил)метанола (**84b**) (3,437 г, 11,80 ммоль) в метаноле (70 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,701 г, 2,95 ммоль). По частям добавляли боргидрид натрия (1,822 г, 47,2 ммоль) в течение 30 минут, после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (2,60 мл, 24,07 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха и растворяли остаток в этилацетате (240 мл) и воде (100 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (120 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 0:1)) с получением (3-аминофенил)(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (**84c**) (3,104 г, 100%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,50 (ddt, $J = 7,7, 1,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,45 – 6,32 (m, 1H), 5,53 – 5,39 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 3,14 (dq, $J = 9,6, 7,0, 1,3$ Гц, 1H), 1,59 – 1,41 (m, 3H), 1,01 (td, $J = 7,0, 0,8$ Гц, 3H).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**84d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (3,19 г, 11,34 ммоль) в ДМФ (90 мл) добавляли (3-аминофенил)(1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)метанол (**84c**) (3,19 г, 11,34 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (16,0 мл, 92 ммоль) и гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 5,40 г, 11,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл), промывали водой (2x120 мл), солевым раствором (120 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 0:1))] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)(гидрокси)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**84d**) (4,766 г,

80%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 4H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 4,4, 1,9$ Гц, 1H), 5,64 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,46 (q, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,21 – 3,05 (m, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 3H), 0,99 (td, $J = 7,0, 1,1$ Гц, 3H).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((1-(1-этоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)(гидрокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84d**) (559 мг, 1,066 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,16 мл, 2,167 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (0,91 мл, 6,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили циклопропилметаном (1600 мг, 21,82 ммоль) и концентрировали смесь в вакууме для удаления основной части дихлорметана. В реакционную смесь добавляли ацетонитрил (15 мл), триэтиламин (0,45 мл), грели при температуре обратной конденсации в течение 17 часов и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в хлороформе (150 мл), промывали водой (75 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84f**) (264 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,60 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,67 – 7,50 (m, 3H), 7,29 (dd, $J = 17,4, 9,7$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,37 – 2,09 (m, 3H), 0,86 (d, $J = 22,2$ Гц, 1H), 0,37 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 0,05 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,97; МС (ИЭР) 506 (ИЭР+).

Стадия 5: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**84g**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84f**) (236 мг, 0,467 ммоль) в MeOH (8 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (312 мг, 1,415 ммоль) и гексагидрат хлорида никеля (II) (60,0 мг,

0,253 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (181 мг, 4,69 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,230 мл, 2,110 ммоль), перемешивали смесь при КТ в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в этилацетате (120 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**84g**) (154 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

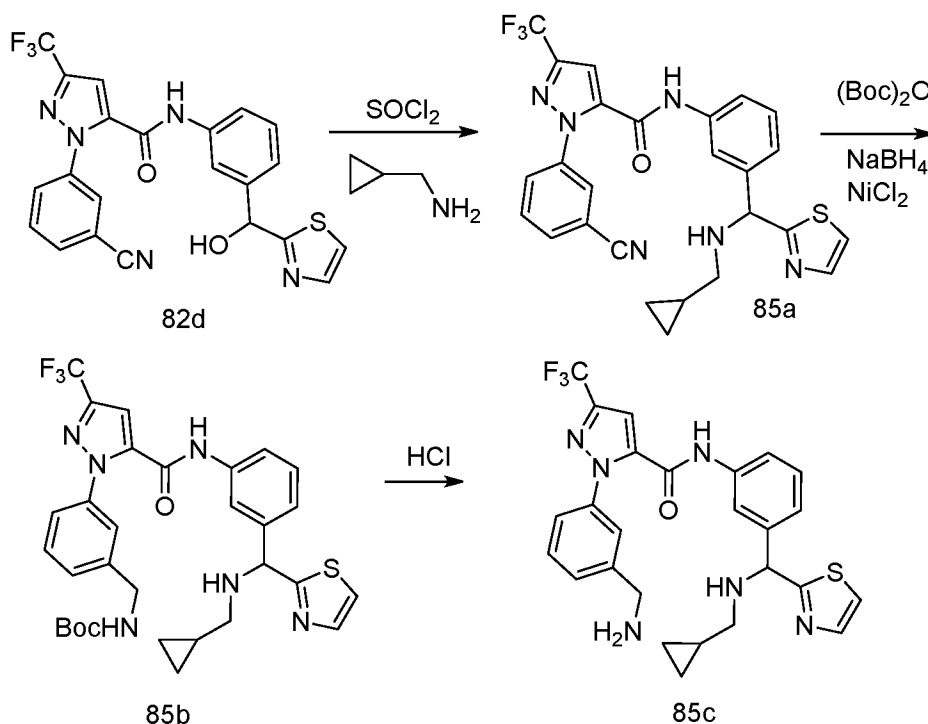
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,59 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,56 – 7,38 (m, 5H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 2H), 2,33 – 2,19 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,95 – 0,80 (m, 1H), 0,44 – 0,28 (m, 2H), 0,10 – 0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81.

Стадия б: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84h**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(1H-пиразол-4-ил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**84g**) (0,134 г, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) медленно добавляли 4М раствор хлороводорода в диоксане (2,4 мл, 9,60 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами и декантировали для удаления растворителя. Остаток обрабатывали гексанами и снова декантировали. Белый остаток концентрировали досуха в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 8 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84h**) (73 мг, 65%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,60 (шир.s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,54 – 7,33 (m, 6H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,26 (dd, *J* = 6,7, 3,9 Гц, 2H), 0,96 – 0,82 (m, 1H), 0,42 – 0,32 (m, 2H), 0,07 – 0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,74; МС (ИЭР-) 507,9 (М-1). В раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84h**) в метаноле (5 мл) добавляли HCl (0,055 мл, 0,656 ммоль) и

концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в IPA (1 мл) при нагревании. В прозрачный раствор добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 15 минут. Полученное белое твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром, сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84h**) (0,062 г, 0,100 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,91 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 4H), 7,66 - 7,49 (m, 5H), 7,45 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,51 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,13 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 1H), 0,59 - 0,48 (m, 2H), 0,30 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 510,3 (M+1); (ИЭР-) 508,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{O} \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: C, 49,40; H, 5,22; Cl, 12,62; N, 15,51; эксперимент: C, 49,09; H, 5,18; Cl, 12,99; N, 15,10.

Схема 85



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**85c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**85a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**82d**) (500 мг, 1,065 ммоль) в дихлорметане

(20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,240 мл, 3,25 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламиноом (1,350 мл, 9,69 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли циклопропилметанамин (1600 мг, 21,82 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления основной части дихлорметана. В реакционную смесь добавляли ацетонитрил (15 мл) и триэтиламин (0,7 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (150 мл), промывали водой (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианопенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**85a**) (181 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР+): 523,2 (M + 1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**85b**)

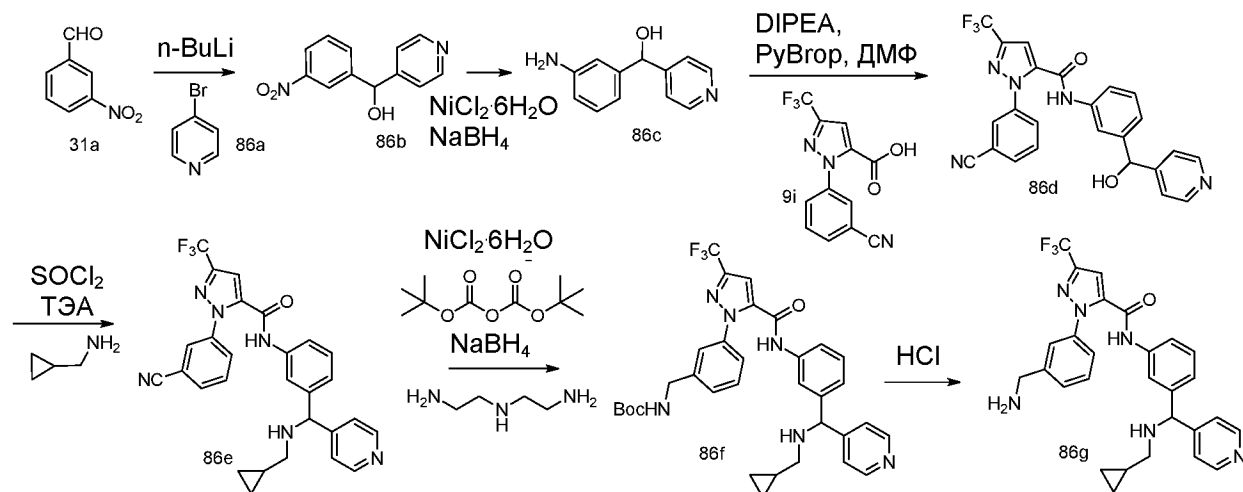
В раствор 1-(3-цианопенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**85a**) (170 мг, 0,325 ммоль) в MeOH (6 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (217 мг, 0,986 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (42,0 мг, 0,177 ммоль), затем медленно добавляли боргидрид натрия (126 мг, 3,26 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,160 мл, 1,464 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 4:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**85b**) (35 мг, 17%) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 (шир.s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,63 – 7,18 (m, 10H), 5,15 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,04 – 0,78 (m, 1H), 0,46 – 0,32 (m, 2H), 0,11–0,04 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81; МС (ИЭР+): 627,2 (M + 1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**85c**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**85b**) (33 мг, 0,053 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли хлороводород (0,570 мл, 2,280 ммоль) (4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20,5 часа. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)-амино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**85c**) (24 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 7,69 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 3H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,20 (dt, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,38 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,02 – 0,83 (m, 1H), 0,45 – 0,32 (m, 2H), 0,14 – 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74; МС (ИЭР+) 527,3 (M+1). В раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)-амино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**85c**) (0,3 г, 0,570 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли конц. HCl (0,176 мл, 2,117 ммоль) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток сушили в вакууме для удаления избытка HCl и растворяли в IPA (5 мл) при нагревании для ускорения растворения. В гомогенный раствор добавляли диэтиловый эфир (50 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**85c**) (0,27 г, 0,425 ммоль, выход 74,5%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, оксид дейтерия) δ 7,61 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 0,88 - 0,72 (m, 1H), 0,44 - 0,32 (m, 2H), 0,11 - -0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, D $_2$ O) δ -62,31; МС (ИЭР+) 527,3 (M+1); (ИЭР-) 525,2 (M-1); анализ, расчет для C $_{26}$ H $_{25}$ F $_3$ N $_6$ OS·2,25HCl·2,5H $_2$ O: C, 47,77; H, 4,97; Cl, 12,20; N, 12,86; S, 4,91; эксперимент: C, 48,01; H, 5,26; Cl, 11,94; N, 12,34; S, 4,85.

Схема 86



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**86g**)

Стадия 1: Получение (3-нитрофенил)(пиридин-4-ил)метанола (**86b**)

Раствор гидрохлорида 4-бромпиридина (4,8 г) в воде (50 мл) нейтрализовали бн. водн. NaOH, затем экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали с получением 4-бромпиридина (светло-коричневая маслянистая жидкость, 1,65 г, низкий выход из-за низкой температуры кипения, небольшие потери при концентрировании). В раствор 4-бромпиридина (1,58 г, 10,00 ммоль) в диэтиловом эфире (8 мл), охлажденный до -78°C, по каплям добавляли н-бутиллитий (6,30 мл, 10,08 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при -78°C. В реакционную смесь при -78°C добавляли раствор 3-нитробензальдегида (**31a**) (1,511 г, 10,00 ммоль) в ТГФ (12 мл), перемешивали при -78°C в течение 2 часов, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (40 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водную фазу этилацетатом (60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением (3-нитрофенил)(пиридин-4-ил)метанола (**86b**) (1,005 г, 44%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,54 – 8,50 (m, 2H), 8,29 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 7,86 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 4,6, 1,6, 0,7 Гц, 2H), 6,49 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 5,93 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H); МС (ИЭР⁺): 231,1 (M + 1).

Стадия 2: Получение (3-аминофенил)(пиридин-4-ил)метанола (**86c**)

В раствор (3-нитрофенил)(пиридин-4-ил)метанола (**86b**) (953 мг, 4,14 ммоль) в метаноле (25 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (246 мг, 1,035 ммоль), затем по частям боргидрид натрия (639 мг, 16,56 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,900 мл, 8,33 ммоль), перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением (3-аминофенил)-(пиридин-4-ил)метанола (**86c**) (655 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,50 – 8,44 (m, 2H), 7,33 (ddd, *J* = 4,4, 1,6, 0,7 Гц, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,60 – 6,48 (m, 2H), 6,40 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 5,95 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,51 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H); МС (ИЭР+): 201,1 (M + 1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**86d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (892 мг, 3,17 ммоль) в ДМФ (26 мл) добавляли (3-аминофенил)(пиридин-4-ил)метанол (**86c**) (634 мг, 3,17 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,50 мл, 25,8 ммоль) и гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 1509 мг, 3,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**86d**) (1,09 г, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,52 – 8,46 (m, 2H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,54 (m, 4H), 7,35 (ddd, *J* = 4,5, 1,6, 0,6 Гц, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,70 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98; МС (ИЭР+): 464,1 (M + 1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**86e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**86d**) (0,4 г, 0,863 ммоль) в дихлорметане (18 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,2 мл, 2,70 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (1,1 мл, 7,89 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли циклопропилметанамин (1,3 г, 17,73 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления основной части дихлорметана. В реакционную смесь добавляли ацетонитрил (14 мл) и триэтиламин (0,5 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (120 мл), промывали водой (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x12 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**86e**) (26 мг, 5,8%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,49 – 8,44 (m, 2H), 8,18 – 8,15 (m, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,62 (m, 3H), 7,56 (dt, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 0,100-0,80 m, 1H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,10 – 0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98; МС (ИЭР+): 517,3 (M + 1).

Стадия 5: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**86f**)

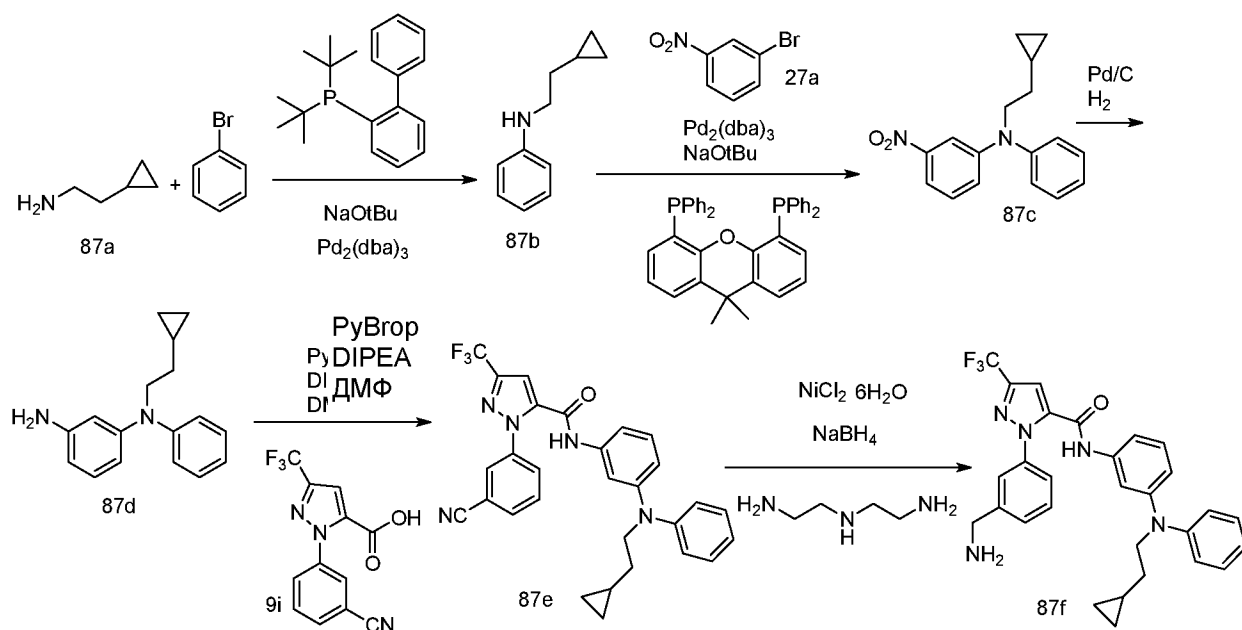
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**86e**) (24 мг, 0,046 ммоль) в MeOH (3 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (31,0 мг, 0,141 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (6,0 мг, 0,025 ммоль), после чего медленно добавляли боргидрид натрия (18 мг, 0,466 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,022 мл, 0,203 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и

концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 4:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**86f**) (12 мг, 42%) в виде бесцветного вязкого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 – 8,40 (m, 2H), 7,65 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,52 – 7,19 (m, 10H), 4,92 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,38 (dd, $J = 6,9, 3,0$ Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,05-0,90 (m, 1H), 0,51 – 0,42 (m, 2H), 0,08 (td, $J = 5,3, 4,8, 3,6$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,71; МС (ИЭР+): 621,2 (M + H).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**86g**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**86f**) (12 мг, 0,019 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (0,210 мл, 0,841 ммоль, 4М в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 2x4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**86g**) (4,1 мг, 41%) в виде бесцветного вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,46 – 8,41 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,22 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,38 (dd, $J = 6,9, 3,1$ Гц, 2H), 1,04 – 0,91 (m, 1H), 0,55 – 0,42 (m, 2H), 0,12 – 0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,75; МС (ИЭР+): 521,3 (M+1).

Схема 87



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-циклопропилэтил)(фенил)амино)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**84f**)

Стадия 1: Получение N-(2-циклопропилэтил)анилина (**87b**)

В 50 мл одногорлую колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, помещали 2-метилпропан-2-олат натрия (0,673 г, 7,01 ммоль), бифенил-2-ил-ди-трет-бутилфосфин (0,209 г, 0,701 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,321 г, 0,350 ммоль), после этого дегазировали колбу и повторно заполняли азотом, в полученную твердую смесь последовательно добавляли 2-циклопропилэтанамин (**87a**) (0,662 мл, 7,01 ммоль), бромбензол (0,738 мл, 7,01 ммоль) и толуол (10 мл) в положительном токе азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 5/95, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite, которую затем промывали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 20%)] с получением N-(2-циклопропилэтил)анилина (**87b**) (198 мг, выход 18%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,97 (dd, $J = 8,5, 7,2$ Гц, 2H), 6,59 - 6,31 (m, 3H), 5,44 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 2,97 (td, $J = 7,2, 5,6$ Гц, 2H), 1,36 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 0,83 - 0,61 (m, 1H), 0,44 - 0,24 (m, 2H), 0,06 - -0,05 (m, 2H).

Стадия 2: Получение N-(2-циклопропилэтил)-3-нитро-N-фениланилина (**87c**)

В 50 мл одnogорлую колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, помещали 1-бром-3-нитробензол (**27a**) (0,245 г, 1,213 ммоль) и N-(2-циклопропилэтил)-анилин (**87b**) (0,163 г, 1,011 ммоль), растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (0,078 г, 0,809 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис(дифенилфосфин) (0,058 г, 0,101 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,028 г, 0,030 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в положительном токе азота, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали избыток растворителя досуха. Реакцию гасили водой (25 мл), экстрагировали смесь этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением N-(2-циклопропилэтил)-3-нитро-N-фениланилина (**87c**) (280 мг, выход 98%) в виде коричнево-желтой маслянистой жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: Получение N1-(2-циклопропилэтил)-N1-фенилбензол-1,3-диамина (**87d**)

Раствор N-(2-циклопропилэтил)-3-нитро-N-фениланилина (**87c**) (0,261 г, 0,924 ммоль) в метаноле (20 мл) обрабатывали палладием (10% Pd на углеродной подложке) (0,039 г, 0,370 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 3 часов при комнатной температуре. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite, которую последовательно промывали метанолом (2x25 мл) и этилацетатом (25 мл). Откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением N1-(2-циклопропилэтил)-N1-фенилбензол-1,3-диамина (**87d**) (0,066 г, 0,262 ммоль, выход 28,3%) в виде коричневого воскообразного твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 253,2 (M+1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((2-циклопропилэтил)(фенил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**87e**)

В высушенную в печи 100 мл круглодонную колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (105 мг, 0,374 ммоль), N1-(2-циклопропилэтил)-N1-фенилбензол-1,3-диамин (**87d**) (63 мг, 0,250 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 0,140 г, 0,300 ммоль),

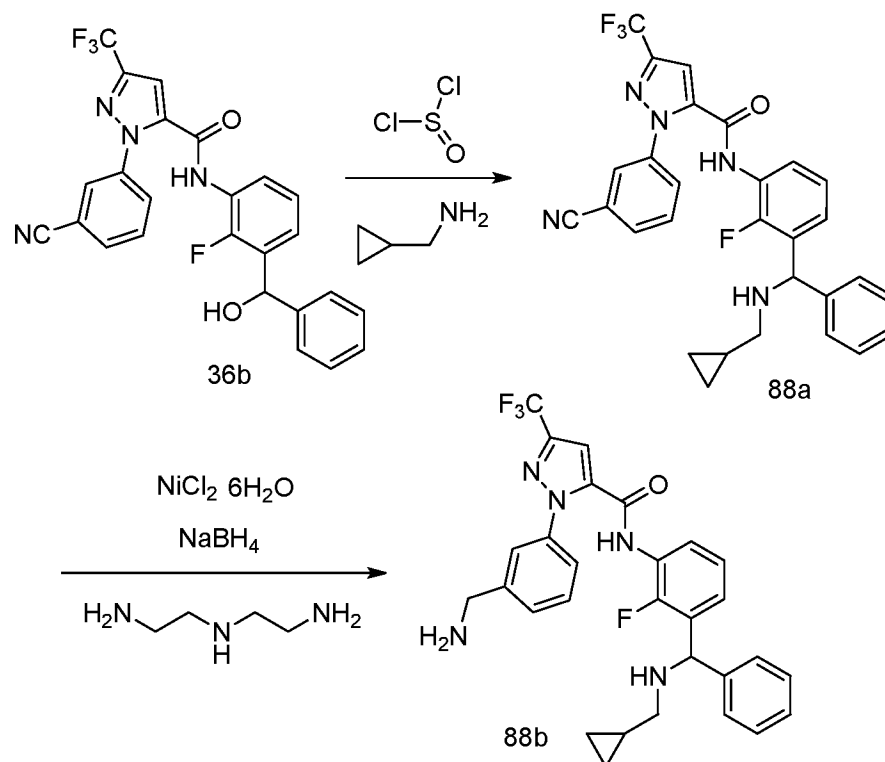
последовательно добавляли N,N-диметилформамид (1,508 мл, 19,47 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,217 мл, 1,248 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((2-циклопропилэтил)(фенил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**87e**) (93 мг, выход 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,73 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 5H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 3,75 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,45 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 0,68 (dd, $J = 12,8, 6,9$ Гц, 1H), 0,44 - 0,33 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,95; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 516,22 (M+1), 538,15 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 514,2 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-циклопропилэтил)(фенил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**84f**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((2-циклопропилэтил)(фенил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**87e**) (81 мг, 0,157 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,056 г, 0,236 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,071 г, 1,885 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,170 мл, 1,571 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-циклопропилэтил)(фенил)амино)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**84f**) (32 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,16 (m, 6H), 7,07 - 6,92 (m, 3H), 6,70 (dt, $J = 7,4, 2,0$ Гц, 1H), 3,76 (d, $J = 7,9$ Гц, 4H), 1,45 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,70 (ddt, $J = 9,6, 7,5, 4,6$ Гц, 1H), 0,47 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6 D₂O) δ 7,50 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,22 (m, 4H), 7,19 (dd, $J = 4,8, 2,3$ Гц, 2H), 7,10 - 6,93 (m, 3H), 6,70 (dt, $J = 6,7, 2,5$ Гц, 1H), 3,75 (d, $J = 3,3$ Гц, 4H), 1,45 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,69 (tt, $J = 7,4, 4,8$ Гц, 1H), 0,45 - 0,35 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 520,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 518,3 (M-1); анализ, расчет для: C₂₉H₂₈F₃N₅O·0,5H₂O: С, 65,90; Н, 5,53; N, 13,25; эксперимент: С, 66,12; Н, 5,56; N, 12,85.

Схема 88



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**88b**)

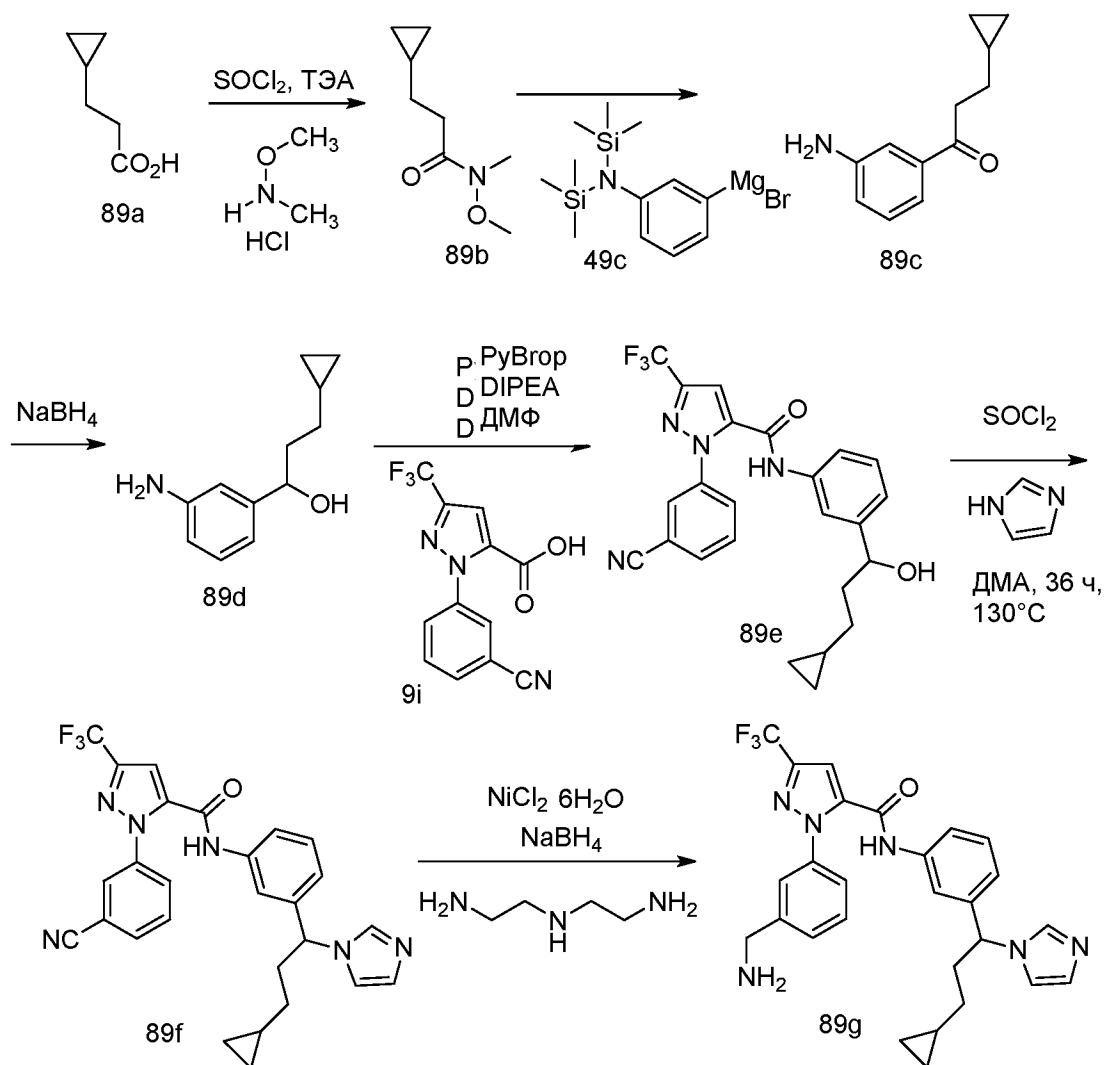
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**88a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**36b**) (0,15 г, 0,312 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,046 мл, 0,624 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (0,542 мл, 6,24 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем

колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**88a**) (96 мг, выход 58%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,12 (s, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 3H), 7,29 (dd, $J = 8,4, 6,6$ Гц, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,30 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,47 - 0,31 (m, 2H), 0,05 (dd, $J = 5,7, 4,1$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,99, -127,84; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 534,2 (M+1), МС (ИЭР $-$) 532,14 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**88b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**88a**) (0,121 г, 0,227 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,081 г, 0,340 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,103 г, 2,72 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,245 мл, 2,268 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**88b**) (35 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,48 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,60 - 7,40 (m, 6H), 7,40 - 7,26 (m, 5H), 7,19 (tdd, $J = 7,9, 4,7, 3,2$ Гц, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,30 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,03 - 0,78 (m, 1H), 0,45 - 0,33 (m, 2H), 0,04 (td, $J = 5,4, 3,8$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75, -128,07; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 538,3 (M+1), 560,2 (M+Na), МС (ИЭР $-$) 536,2 (M-1), 572,2 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 64,26; Н, 5,11; N, 12,92; эксперимент: С, 64,26; Н, 5,22; N, 12,58.



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-имидазол-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**89g**)

Стадия 1: Получение 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**89b**)

В раствор 3-циклопропилпропановой кислоты (**89a**) (1 г, 8,76 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли тионилхлорид (1,279 мл, 17,52 ммоль) при 0°C, одну каплю ДМФ и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,282 г, 13,14 ммоль), триэтиламин (12,21 мл, 88 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (75 мл) и экстрагировали смесь дихлорметаном (75 мл, 50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%)] с получением 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**89b**) (0,795 г, 5,06 ммоль, выход 57,7%) в виде светло-желтой

маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,63 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 0,76 – 0,61 (m, 1H), 0,38 – 0,30 (m, 2H), 0,04 – -0,05 (m, 2H).

Стадия 2: Получение 1-(3-аминофенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**89c**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**89b**) (0,75 г, 4,77 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)-амино)фенил)магния (**47c**) (7,16 мл, 7,16 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при указанной температуре и реакцию гасили путем добавления раствора хлорида аммония (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, промывали соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-20% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-аминофенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**89c**) (0,758 г, выход 84%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,20 - 7,06 (m, 3H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,49 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 0,74 (dddd, J = 13,9, 10,0, 5,1, 2,2 Гц, 1H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - 0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 212,2 (M+Na); (ИЭР-) 188,1 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-аминофенил)-3-циклопропилпропан-1-ола (**89d**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-аминофенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**89c**) (0,671 г, 3,55 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли боргидрид натрия (0,295 г, 7,80 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 0°C. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакцию гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2x30 мл). Объединяли органические слои, промывали соевым раствором (25 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-аминофенил)-3-циклопропилпропан-1-ола (**89d**) (431 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,92 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,53 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 6,47 – 6,34 (m, 2H), 4,95 (s, 2H, обмен с D_2O), 4,90 (d, J = 4,2 Гц, 1H, обмен с D_2O), 4,35 (m, 1H), 1,74 – 1,51 (m, 2H), 1,31 – 1,04 (m, 2H), 0,59 – 0,69 (m, 1H), 0,43 – 0,29 (m, 2H), -0,05 (dq, J = 3,6, 2,4, 1,8 Гц, 2H); МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 192,1 (M+1), МС (ИЭР-) 190,1 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89e**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,922 г, 3,28 ммоль), 1-(3-аминофенил)-3-циклопропилпропан-1-ол (**89d**) (0,418 г, 2,185 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (1,223 г, 2,62 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (ДМФ) (14 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (1,903 мл, 10,93 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89e**) (918 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,17 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,92 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,53 (dt, *J* = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,07 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 5,18 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H, обмен с D₂O), 4,50 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 1,64 (ddd, *J* = 8,9, 6,4, 3,2 Гц, 2H), 1,18 (td, *J* = 7,0, 2,1 Гц, 2H), 0,73 - 0,57 (m, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 2H), -0,02 - -0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,96; ИКС (КВг, см⁻¹): 2236 см⁻¹ (валентные колебания -CN); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 455,2 (M+1), 477,19 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 453,02 (M-1), 488,8 (M+Cl).

Стадия 5: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-имидазол-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89e**) (0,406 г, 0,893 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,196 мл, 2,68 ммоль), оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь обрабатывали 1H-имидазолом (0,608 г, 8,93 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха. Полученный остаток растворяли в N,N-диметилацетамиде (20 мл), добавляли 1H-имидазол (0,608 г, 8,93 ммоль) и нагревали до 130°C в течение 36 часов. Анализ ТСХ указывал на

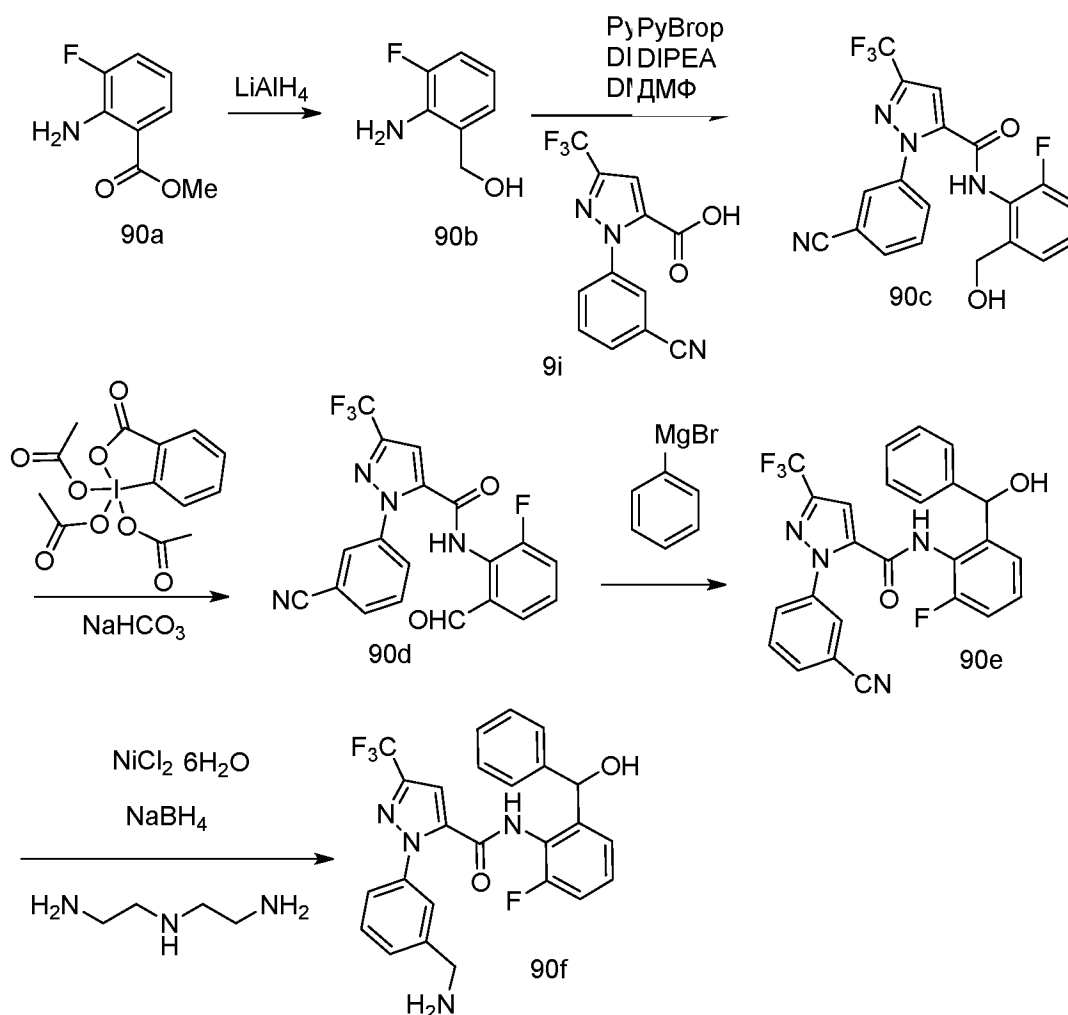
завершение взаимодействия. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%, затем смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-имидазол-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89f**) (44 мг, выход 10%) в виде воскообразного твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,71 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,18 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,84 – 7,68 (m, 3H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 1H), 7,27 (t, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,15 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,90 (t, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,35 (dd, $J = 9,2, 6,5$ Гц, 1H), 2,38 – 2,11 (m, 2H), 1,07 (ddq, $J = 29,2, 15,0, 7,6, 7,1$ Гц, 2H), 0,71 (p, $J = 6,0$ Гц, 1H), 0,44 – 0,33 (m, 2H), -0,04 (ddd, $J = 6,5, 4,6, 3,3$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,96; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 505,2 (M+1), МС (ИЭР⁻) 503,2 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-имидазол-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89g**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-имидазол-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89f**) (0,039 г, 0,077 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,028 г, 0,116 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,035 г, 0,928 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 2/8, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,084 мл, 0,773 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл). Объединяли органические слои, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 2x12 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-имидазол-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89g**) (15 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,76 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,80 (t, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,13 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,34 (dd, $J = 9,2, 6,4$ Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,38 - 2,08 (m, 2H), 1,19 - 0,89 (m, 2H), 0,70 (ddt, $J = 10,4, 7,3,$

4,0 Гц, 1H), 0,45 - 0,29 (m, 2H), -0,04 (td, $J = 5,2, 3,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 509,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 507,22 (M-1).

Схема 90



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-6-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**90f**)

Стадия 1: Получение (2-амино-3-фторфенил)метанола (**90b**)

В суспензию алюмогидрида лития (1,835 г, 48,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор метил-2-амино-3-фторбензоата (**90a**) (5 г, 32,2 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0°C, реакцию гасили этилацетатом (30 мл) и водой (10 мл). Полученную взвесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (50 мл). Отделяли водный слой и сушили органический слой, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100%

этилацетата в гексане) с получением (2-амино-3-фторфенил)метанола (**90b**) (2,958 г, выход 65%) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,52 (td, $J = 7,8, 5,2$ Гц, 1H), 5,15 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -136,17 (dd, $J = 11,3, 5,2$ Гц); МС (ИЭР+) 165 (M+Na); (ИЭР-) 140,0 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**90c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (4 г, 14,23 ммоль) в ДМФ (86 мл) добавляли (2-амино-3-фторфенил)метанол (**90b**) (2,008 г, 14,23 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (12,39 мл, 71,1 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 6,63 г, 14,23 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**90c**) (0,709 г, выход 12%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР-) 403,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**90d**)

В перемешиваемую суспензию 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-(гидроксиметил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**90c**) (0,879 г, 2,174 ммоль) в дихлорметане (20 мл), содержащую бикарбонат натрия (0,913 г, 10,87 ммоль), добавляли периодинан Десса-Мартина (1,383 г, 3,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал на хорошую конверсию. Реакционную смесь фильтровали через подложку с Celite, которую промывали этилацетатом, концентрировали фильтрат досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**90d**) (154 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 425,08 (M+1), МС (ИЭР-) 401,1 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (90e)

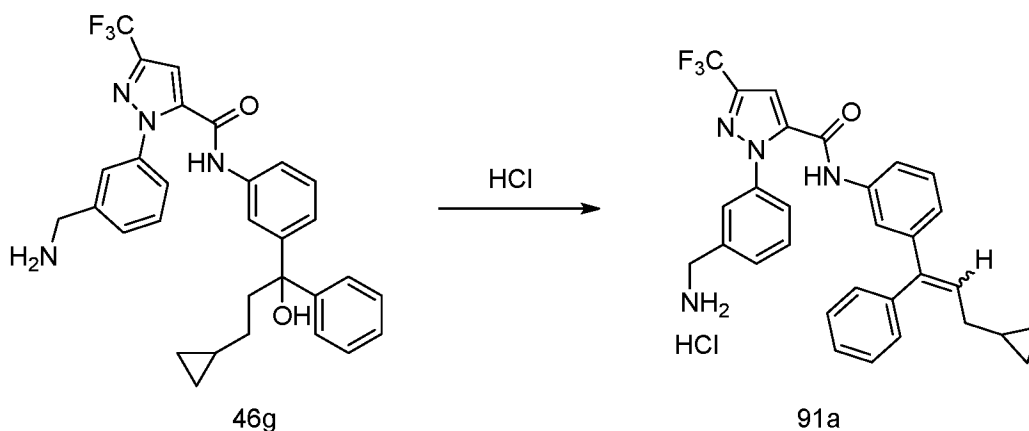
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (90d) (0,148 г, 0,368 ммоль) в ТГФ (4 мл), охлажденный до 0°C, добавляли бромид фенилмагния (0,747 мл, 0,747 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (25 мл), экстрагировали смесь этилацетатом (2x25 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (90e) (92 мг, выход 52%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,30 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,97 (dt, J = 6,9, 1,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 6H), 6,04 (s, 1H, обмен с D₂O), 5,97 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,9, -119,75; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 503,1 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 479,1 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-6-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (90f)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-6-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (90e) (0,051 г, 0,106 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,038 г, 0,159 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,048 г, 1,274 ммоль) в течение 5 минут. Анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 2/8, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,115 мл, 1,062 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-фтор-6-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (90f) (43 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,13 (m, 7H), 5,96 (s, 1H), 3,75 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,74, -119,59; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 485,1 (M+1), 969,2 (2M+1), МС (ИЭР⁻) 483,1 (M-1), 967,2

(2M-1); анализ, расчет для: $C_{25}H_{20}F_4N_4O_2$: C, 61,98; H, 4,16; N, 11,57; эксперимент: C, 61,91; H, 4,43; N, 11,61.

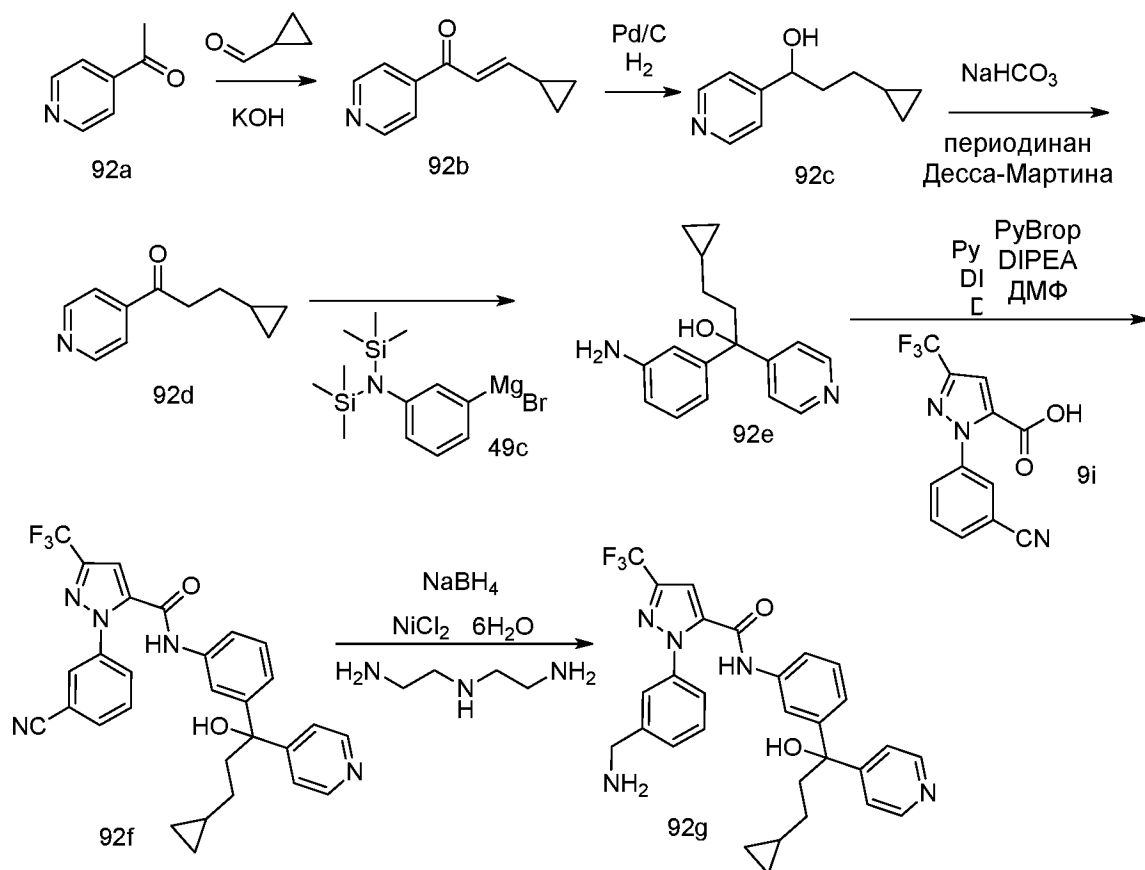
Схема 91



Пример получения гидрохлорида (E/Z)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**91a**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-фенилпропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**46g**) (0,33 г, 0,617 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли конц. HCl (0,154 мл, 1,852 ммоль) и перемешивали при нагревании в течение 15 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в IPA (2,0 мл) и нагревали до температуры обратной конденсации, в горячий раствор добавляли диэтиловый эфир (40 мл) и продолжали перемешивать при температуре обратной конденсации в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования, сушили в вакууме с получением гидрохлорида (E/Z)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**91a**) (0,251 г, 0,454 ммоль, выход 73,5%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,47 (m, 4H), 7,46 - 7,22 (m, 5H), 7,15 (ddt, J = 16,5, 6,0, 1,6 Гц, 2H), 6,93 (ddt, J = 7,6, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,17 (dt, J = 12,0, 7,4 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 0,86 - 0,70 (m, 1H), 0,48 - 0,36 (m, 2H), 0,06 (td, J = 5,0, 1,4 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -60,82; МС (ИЭР-) 515,3 (M-1); анализ, расчет для $C_{30}H_{27}F_3N_4O \cdot HCl$: C, 65,16; H, 5,10; Cl, 6,41; N, 10,13; эксперимент: C, 64,75; H, 5,30; Cl, 6,21; N, 9,85.

Схема 92



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**92g**)

Стадия 1: Получение (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**92b**)

В перемешиваемый раствор 1-(пиридин-4-ил)этанона (**92a**) (1,516 мл, 13,27 ммоль) в метаноле (100 мл), охлажденный до 0°C, добавляли циклопропанкарбоксальдегид (1,5 мл, 19,90 ммоль) и водный гидроксид калия (1н., 2,65 мл, 2,65 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Реакционную смесь подкисляли 1н. хлороводородной кислотой и концентрировали в вакууме для удаления метанола. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали раствором карбоната натрия, водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением чистого (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**92b**) (479 мг, 20,85%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,89 – 8,59 (m, 2H), 7,91 – 7,71 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 15,1 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J* = 15,1, 10,4 Гц, 1H), 1,88 – 1,71 (m, 1H), 1,10 – 0,96 (m, 2H), 0,87 – 0,72 (m, 2H).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**92c**)

В Pd/C (138 мг, 0,130 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли (E)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-он (**92b**) (450 мг, 2,60 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**92c**) (323 мг, 70,1%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 – 8,37 (m, 2H), 7,31 (ddd, $J = 4,5, 1,6, 0,6$ Гц, 2H), 5,36 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,67 – 4,41 (m, 1H), 1,66 (tdd, $J = 7,7, 5,7, 3,0$ Гц, 2H), 1,28 – 1,16 (m, 2H), 0,73 – 0,56 (m, 1H), 0,43 – 0,25 (m, 2H), 0,06 – -0,12 (m, 2H).

Стадия 3: Получение 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**92d**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (**92c**) (0,3 г, 1,693 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли NaHCO_3 (0,427 г, 5,08 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (1,436 г, 3,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и нагревали до комнатной температуры в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (25 мл), экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-30% этилацетата в гексане) с получением 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**92d**) (290 мг, 98%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,14 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,52 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,75 (dddd, $J = 12,0, 8,1, 7,0, 2,8$ Гц, 1H), 0,47 – 0,28 (m, 2H), 0,14 – 0,02 (m, 2H).

Стадия 4: Получение 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропан-1-ола (**92e**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**92d**) (250 мг, 1,427 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (2,2853 мл, 2,2853 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили раствором хлорида аммония (25 мл), экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропан-1-ола (**92e**) (430 мг, 1,602 ммоль, выход 112%). Полученный продукт обладал достаточной чистотой для применения в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 269,2 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**92f**)

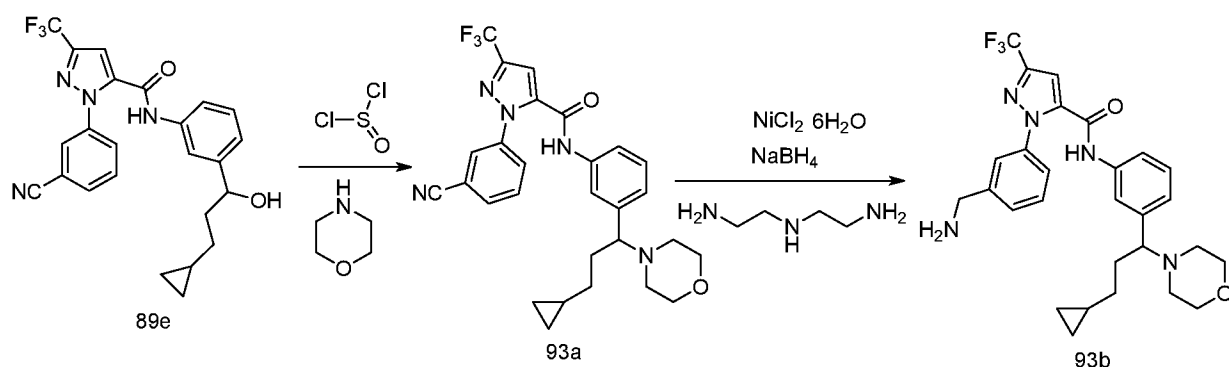
В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (178 мг, 0,633 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропан-1-ол (**92e**) (204 мг, 0,760 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,883 мл, 5,07 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 325 мг, 0,697 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл). Объединяли органические слои и сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**92f**) (320 мг, выход 95%) в виде маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,48 – 8,42 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,15 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 2,31 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 1,07 (dq, *J* = 15,1, 7,5 Гц, 2H), 0,62 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 0,42 – 0,22 (m, 2H), -0,07 (q, *J* = 4,6 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,95.

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**92g**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**92f**) (300 мг, 0,564 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (29,2 мг, 0,123 ммоль). В полученную смесь небольшими порциями добавляли тетрагидроборат натрия (133 мг, 3,53 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (0,135 мл, 1,298 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной

температуре. Концентрировали реакционную смесь в вакууме для удаления метанола. Остаток наносили на силикагель и дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) и (силикагель, 2x4 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 30%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**92g**) (20 мг, выход 6,62%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,52 - 8,41 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 15,9$ Гц, 3H), 7,49 - 7,35 (m, 4H), 7,26 (ddd, $J = 20,1, 11,6, 7,3$ Гц, 3H), 5,76 (s, 1H, обмен с D_2O), 3,77 (s, 2H), 2,31 (t, $J = 8,3$ Гц, 2H), 2,08 (s, 2H, обмен с D_2O), 1,06 (dq, $J = 21,4, 7,4$ Гц, 2H), 0,63 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 0,40 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (q, $J = 4,7$ Гц, 2H); МС (ИЭР+) 536,2 (M+1), (ИЭР-) 534,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: С: 65,02, Н: 5,27, N: 13,08; эксперимент: С, 64,69; Н, 5,40; N, 13,08.

Схема 93



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-морфолинопропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**93b**)

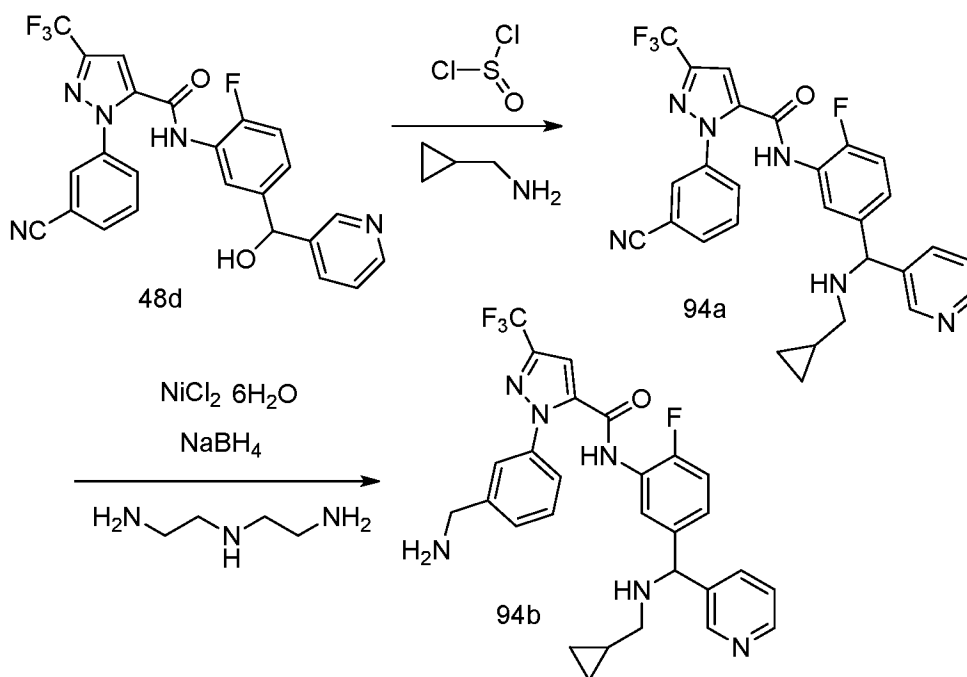
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-морфолинопропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**93a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**89e**) (0,2 г, 0,440 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,096 мл, 1,320 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Реакционную смесь обрабатывали морфолином (1,518 мл, 17,60 ммоль) и выпаривали досуха. Остаток растворяли в N,N -диметилформамиде (20 мл), добавляли морфолин (1,518 мл, 17,60 ммоль) и нагревали до температуры обратной конденсации в течение 18 часов. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали

этилацетатом (2x30 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-морфолинопропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**93a**) (200 мг, выход 87%) в виде темно-желтого воскообразного твердого вещества; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 524,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 522,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-морфолинопропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**93b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-морфолинопропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**93a**) (0,192 г, 0,367 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,131 г, 0,550 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,166 г, 4,40 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 34 минут, анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 2/8, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,396 мл, 3,67 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-морфолинопропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**93b**) (39 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,70 (d, J = 10,1 Гц, 1H, обмен с D_2O), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (ddt, J = 5,7, 4,0, 2,1 Гц, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,52 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 3,27 (dd, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 2,29 (h, J = 7,2, 6,6 Гц, 4H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,70 (dtd, J = 13,7, 9,3, 5,2 Гц, 1H), 1,07 (ddt, J = 12,7, 9,7, 6,2 Гц, 1H), 0,99 - 0,81 (m, 1H), 0,69 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,24 (m, 2H), -0,09 (td, J = 5,4, 3,7 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,73; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 528,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 526,1 (M-1), 562,3 (M+Cl); анализ, расчет для $C_{28}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 0,25H_2O$: С, 63,20; Н, 6,16; N, 13,16; эксперимент: С, 63,23; Н, 6,18; N, 12,73.



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**94b**)

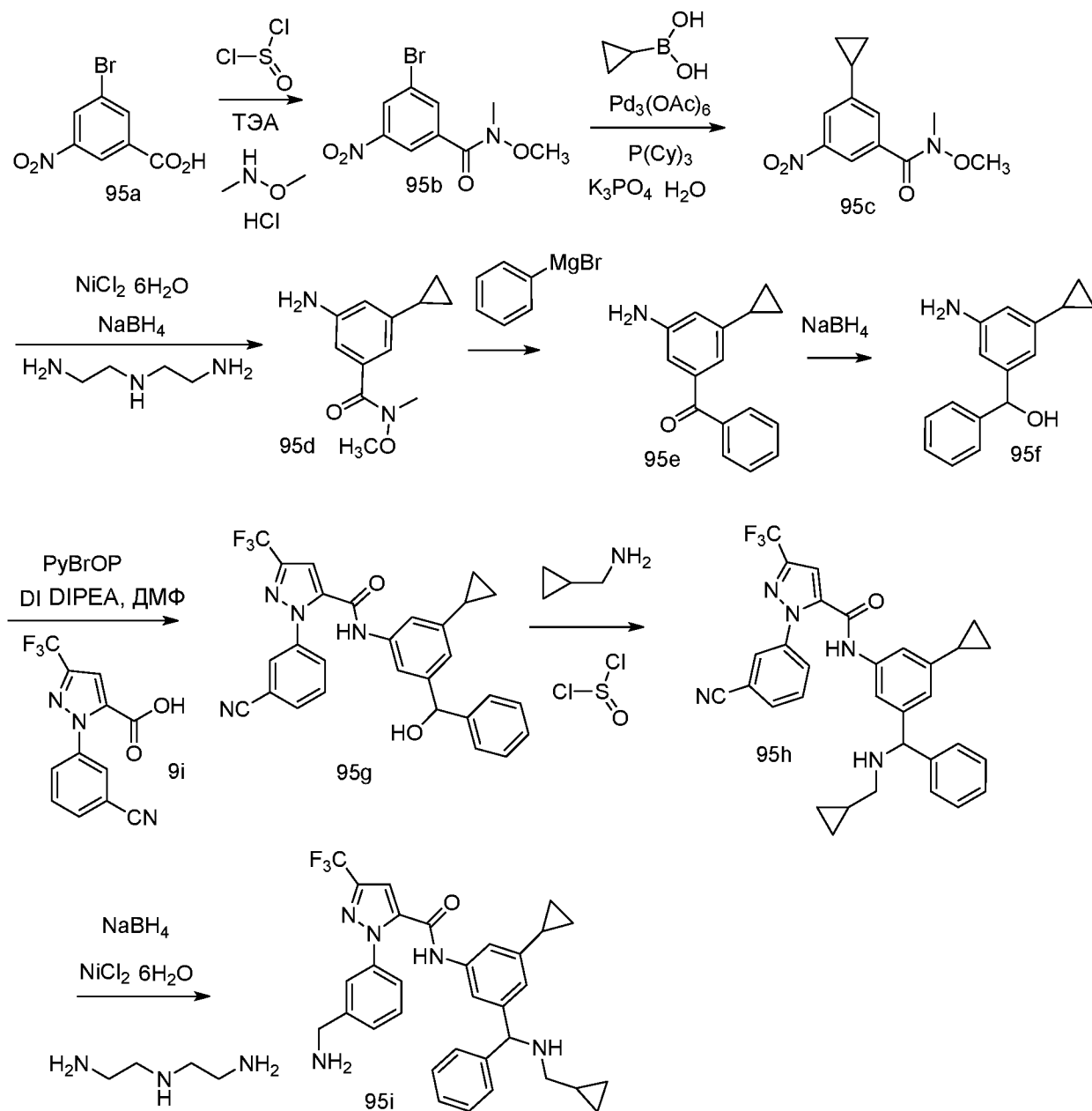
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**94a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**48d**) (1,433 г, 2,98 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,651 мл, 8,93 ммоль), оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Реакцию гасили циклопропилметиламином (1,275 мл, 14,88 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметиламине (5,10 мл, 59,5 ммоль), ацетонитриле (20 мл) и грели при 100°C в течение 18 часов. Анализ ТСХ (CHCl₃/MeOH, 9/1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**94a**) (0,841 г, выход 53%) в виде оранжево-красного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,61 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,60 (dd, *J* = 7,7, 2,2 Гц, 1H), 7,42 - 7,19 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 2,69 (s, 1H, обмен с D₂O), 2,27 (dd, *J* = 6,7, 2,3 Гц, 2H), 0,90 (ddt, *J* = 7,7, 5,9, 4,6 Гц, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (tt, *J*

= 5,7, 2,9 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,99, -122,96; ИКС (КВг, см^{-1}): 2234 см^{-1} (валентные колебания -CN); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 535,2 (M+1), 557,2 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 533,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**94b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**94a**) (0,612 г, 1,145 ммоль) в безводном метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,408 г, 1,717 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,347 г, 9,16 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 1/9, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (1,237 мл, 11,45 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**94b**) (258 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,60 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,77 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,23 (dd, $J = 10,3, 8,5$ Гц, 2H, 1H обмен с D_2O), 4,91 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,27 (dd, $J = 6,5, 2,5$ Гц, 2H), 0,97 – 0,84 (m, 1H), 0,44 – 0,32 (m, 2H), 0,08 – 0,01 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 8,59 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,79 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 4,7, 2,5$ Гц, 2H), 7,34 (tt, $J = 4,8, 2,8$ Гц, 3H), 7,23 (dd, $J = 10,3, 8,6$ Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,26 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Гц, 2H), 1,03 – 0,76 (m, 1H), 0,48 – 0,30 (m, 2H), 0,07 – 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76, -123,40; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 539,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 537,2 (M-1); анализ, расчет для: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 61,93; Н, 4,92; N, 15,48; эксперимент: С, 61,73; Н, 5,06; N, 15,16.



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-циклопропил-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**95i**)

Стадия 1: Получение 3-бром-N-метокси-N-метил-5-нитробензамида (**95b**)

В раствор 3-бром-5-нитробензойной кислоты (**95a**) (5 г, 20,32 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли тионилхлорид (14,83 мл, 203 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (40,0 мл) и добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (2,97 г, 30,5 ммоль), затем триэтиламин (14,16 мл, 102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи,

промывали 1н. HCl (40 мл), 1н. NaOH (40 мл), водой (40 мл), соевым раствором (40 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 3-бром-N-метокси-N-метил-5-нитробензамида (**95b**) (4,5 г, 15,57 ммоль, выход 77%) в виде желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (dd, J = 2,1, 1,4 Гц, 1H), 8,23 (dd, J = 1,8, 1,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 3-циклопропил-N-метокси-N-метил-5-нитробензамида (**95c**)

В 250 мл одногорлую колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, помещали 3-бром-N-метокси-N-метил-5-нитробензамид (**95b**) (2,394 г, 8,28 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (1,423 г, 16,56 ммоль), моногидрат фосфата калия (4,77 г, 20,70 ммоль), трициклогексилфосфин (0,697 г, 2,484 ммоль) и тример ацетата палладия (II) (0,837 г, 1,242 ммоль). Дегазировали колбу и продували азотом, указанный цикл повторяли дважды, а затем разбавляли реакционную смесь толуолом (30 мл) и водой (10 мл). Реакционную смесь снова дважды дегазировали и продували азотом, а затем продували азотом в течение 5 минут и начинали нагревать до температуры обратной конденсации при 120°C и перемешивали в течение 50 часов, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x75 мл). Объединяли органические слои, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄ (10 г), фильтровали и удаляли избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-50%) с получением 3-циклопропил-N-метокси-N-метил-5-нитробензамида (**95c**) (1,523 г, выход 73%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (dd, J = 2,2, 1,4 Гц, 1H), 8,03 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,20 (tt, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,85 (dt, J = 6,9, 4,6 Гц, 2H); MS (ИЭР⁺): MS (ИЭР⁺) 251,1 (M+1), 273,1 (M+Na).

Стадия 3: Получение 3-амино-5-циклопропил-N-метокси-N-метилбензамида (**95d**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-N-метокси-N-метил-5-нитробензамида (**95c**) (1,2 г, 4,80 ммоль) в безводном метаноле (25 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (285 мг, 1,199 ммоль), затем по частям боргидрид натрия (499 мг, 13,19 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15

минут при комнатной температуре. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,036 мл, 9,59 ммоль), перемешивали смесь в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (25 мл), промывали водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%) с получением 3-амино-5-циклопропил-N-метокси-N-метилбензамида (**95d**) (0,875 г, 3,97 ммоль, выход 83%) в виде желтого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,50 (dd, $J = 2,2, 1,5$ Гц, 1H), 6,38 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,34 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,78 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Гц, 1H), 0,95 - 0,82 (m, 2H), 0,67 - 0,48 (m, 2H); МС (ИЭР+) 221,1 (M+1), 243,1 (M+Na).

Стадия 4: Получение (3-амино-5-циклопропилфенил)(фенил)метанона (**95e**)

В перемешиваемый раствор 3-амино-5-циклопропил-N-метокси-N-метилбензамида (**95d**) (0,875 г, 3,97 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл), охлажденный до 0°C, по каплям добавляли бромид фенилмагния (8,94 мл, 8,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (25 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, промывали соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%) с получением (3-амино-5-циклопропилфенил)(фенил)метанона (**95e**) (0,15 г, 15,91%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,73 – 7,61 (m, 3H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 2,2, 1,5$ Гц, 1H), 6,58 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,52 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 1,84 (tt, $J = 8,3, 5,0$ Гц, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 2H), 0,69 – 0,52 (m, 2H); МС (ИЭР+) 238,2 (M+1), 260,1 (M+Na); (ИЭР-) 306,1 (M-1).

Стадия 5: Получение (3-амино-5-циклопропилфенил)(фенил)метанола (**95f**)

В перемешиваемый раствор (3-амино-5-циклопропилфенил)(фенил)метанона (**95e**) (0,15 г, 0,632 ммоль) в метаноле (5 мл), охлажденный до 0°C, по частям добавляли боргидрид натрия (120 мг, 3,16 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 9:1 этилацетат/метанол в гексанах, от 0 до 100%) с получением (3-амино-5-циклопропилфенил)(фенил)метанола (**95f**) (0,099 г, 0,414 ммоль,

выход 65,4%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,35 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,33 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,06 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,44 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,70 (tt, $J = 8,4, 5,1$ Гц, 1H), 0,89 – 0,77 (m, 2H), 0,58 – 0,39 (m, 2H); МС (ИЭР+) 240,2 (M+1); (ИЭР-) 238,1 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-циклопропил-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95g**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,134 г, 0,476 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли (3-амино-5-циклопропилфенил)-(фенил)метанол (**95f**) (0,095 г, 0,397 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,346 мл, 1,985 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop, 0,222 г, 0,476 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-циклопропил-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95g**) (0,184 г, 0,366 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,61 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 0,99 - 0,82 (m, 2H), 0,63 - 0,51 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,99; МС (ИЭР+) 525,2 (M+Na), (ИЭР-) 501,1 (M-1).

Стадия 7: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-циклопропил-5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95h**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-циклопропил-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95g**) (0,18 г, 0,358 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,065 мл, 0,896 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Реакцию гасили циклопропилметанмином (0,078 мл, 0,896 ммоль), перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле

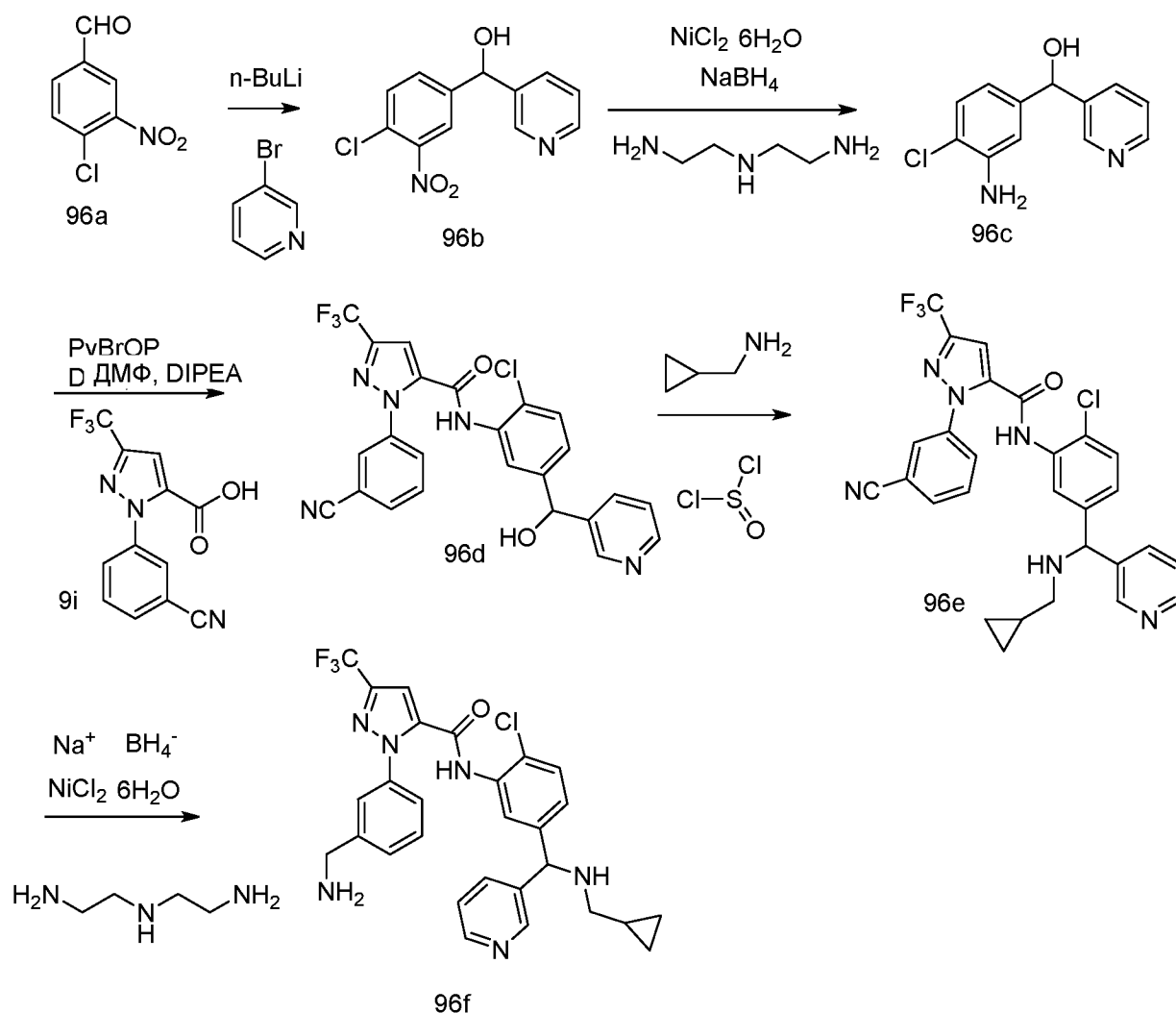
(2,5 мл) и добавляли циклопропилметанамин (0,777 мл, 8,96 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в хлороформе (25 мл), промывали водой (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-циклопропил-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95h**) (0,122 г, 0,220 ммоль, выход 61,3%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,01 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,85 (td, J = 8,4, 4,3 Гц, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 3H), 0,60 - 0,54 (m, 2H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,08 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,98; МС (ИЭР+) 556,2 (M+1); (ИЭР-) 554,3 (M-1).

Стадия 8: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-циклопропил-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95i**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-циклопропил-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95h**) (0,12 г, 0,216 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,064 г, 0,270 ммоль). В реакционную смесь небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,065 г, 1,728 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,07 мл, 0,648 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли органический слой, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-циклопропил-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**95i**) (0,044 г, 0,079 ммоль, выход 36,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,25 (t, J = 8,7 Гц, 4H),

1,85 (tt, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 0,99 - 0,83 (m, 3H), 0,63 - 0,51 (m, 2H), 0,48 - 0,31 (m, 2H), 0,10 - 0,01 (m, 2H); МС (ИЭР-) 558,3 (М-1).

Схема 96



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-((циклопропилметиламино)-(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**96f**)

Стадия 1: Получение (4-хлор-3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**96b**)

В раствор 3-бромпиридина (2,60 мл, 26,9 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при -78°C по каплям добавляли *n*-BuLi (14,31 мл, 22,90 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при -78°C . К 3-литийсодержащему пиридину по каплям добавляли раствор 4-хлор-3-нитробензальдегида (**96a**) (5,00 г, 26,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Отделяли органический слой, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-100%

этилацетата в гексане) с получением (4-хлор-3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**96b**) (1,5 г, 5,67 ммоль, выход 21,03%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 - 8,62 (m, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,36 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H); МС (ИЭР+) 265,1 (M+1), (ИЭР-) 263,1 (M-1).

Стадия 2: Получение (3-амино-4-хлорфенил)(пиридин-3-ил)метанола (**96c**)

В перемешиваемый раствор (4-хлор-3-нитрофенил)(пиридин-3-ил)метанола (**96b**) (1,5 г, 5,67 ммоль) в безводном метаноле (25 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,337 г, 1,417 ммоль), затем по частям боргидрид натрия (0,643 г, 17 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,225 мл, 11,34 ммоль), перемешивали смесь в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (25 мл), промывали водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%) с получением (3-амино-4-хлорфенил)(пиридин-3-ил)метанола (**96c**) (0,119 г, 0,507 ммоль, выход 8,95%) в виде маслянистой жидкости, который обладал достаточной чистотой для применения на следующей стадии; МС (ИЭР+) 235,1 (M+1).

Стадия 3: Получение N-(2-хлор-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,463 г, 1,648 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (3-амино-4-хлорфенил)(пиридин-3-ил)метанол (**96c**) (0,826 г, 3,52 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,07 мл, 17,6 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 1,969 г, 4,22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением N-(2-хлор-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96d**) (0,328 г, 0,659 ммоль, выход 18,72%) в

виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,44 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,98; МС (ИЭР+) 498,1 (M+1); (ИЭР-) 496,0 (M-1).

Стадия 4: Получение N-(2-хлор-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96e**)

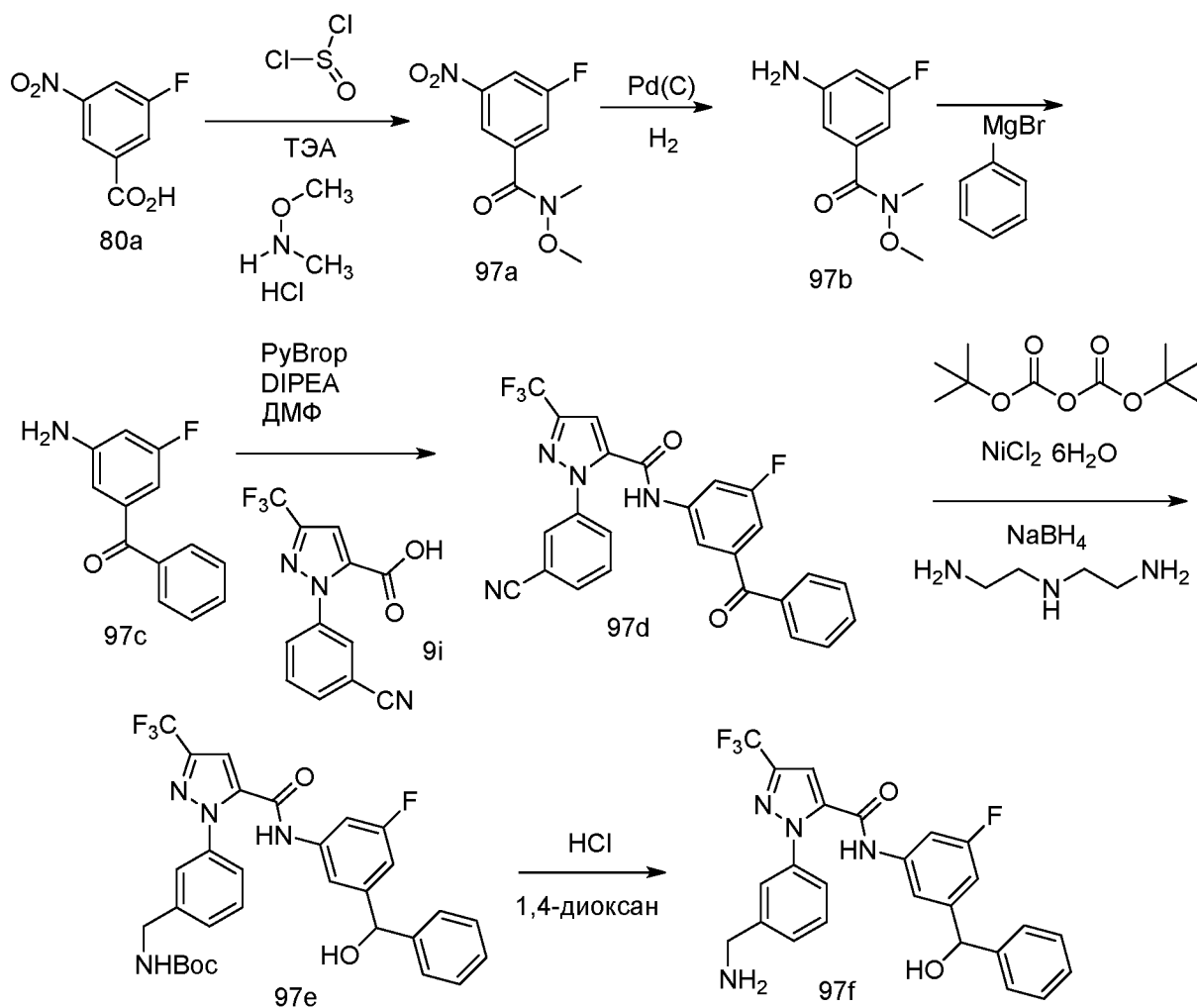
В раствор N-(2-хлор-5-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96d**) (0,328 г, 0,659 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,144 мл, 1,976 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Реакцию гасили циклопропилметанмином (0,171 мл, 1,976 ммоль), перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли циклопропилметанамин (1,429 мл, 16,47 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в хлороформе (25 мл), промывали водой (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% этилацетат/метанол (9:1) в гексане) с получением N-(2-хлор-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96e**) (0,2 г, 0,363 ммоль, выход 55,1%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,11 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,6, 7,6$ Гц, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,27 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 0,97 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,32 (m, 2H), 0,15 - -0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,98; МС (ИЭР+) 551,2 (M+1); (ИЭР-) 549,2 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96f**)

В перемешиваемый раствор N-(2-хлор-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96e**) (0,2 г, 0,363 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,108 г, 0,454 ммоль). В реакционную смесь небольшими

порциями добавляли боргидрид натрия (0,11 г, 2,9 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,12 мл, 1,1 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли органический слой, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(2-хлор-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-3-ил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**96f**) (0,040 г, 0,072 ммоль, выход 19,85%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,67 - 8,55 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 3H), 7,51 - 7,36 (m, 5H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,27 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 0,97 - 0,81 (m, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,11 - -0,02 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,77; МС (ИЭР+) 555,2 (M+1); 553,2 (M-1).

Схема 97



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**97f**)

Стадия 1: Получение 3-фтор-N-метокси-N-метил-5-нитробензамида (**97a**)

В суспензию 3-фтор-5-нитробензойной кислоты (**80a**) (2,5 г, 13,51 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли тионилхлорид (9,86 мл, 135 ммоль), три капли ДМФ, грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа и выпаривали досуха в вакууме. К полученному остатку добавляли дихлорметан (10 мл), гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,976 г, 20,26 ммоль) и охлаждали до 0°C. В раствор добавляли триэтиламин (ТЭА) (9,41 мл, 67,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (75 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл, 75 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%)] с получением (**97a**) (2,039 г, выход 66%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 - 8,23 (m, 2H), 7,97 (ddd, J = 8,6, 2,4, 1,4 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -109,15; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 229,10 (M+1), 251,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение 3-амино-5-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (**97b**)

В раствор 3-фтор-N-метокси-N-метил-5-нитробензамида (**97a**) (2 г, 8,77 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли палладий (10% Pd на углеродной подложке) (0,187 г, 1,753 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 3 часов. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite[®], которую последовательно промывали метанолом (2x25 мл) и этилацетатом (25 мл). Откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением 3-амино-5-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (**97b**) (1,624 г, выход 93%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,60 - 6,54 (m, 1H), 6,46 - 6,42 (m, 1H), 6,41 - 6,37 (m, 1H), 5,63 (s, 2H, обмен с D₂O), 3,56 (s, 3H), 3,21 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -113,68; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 199,1 (M+1), 221,1 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 197,1 (M-1).

Стадия 3: Получение (3-амино-5-фторфенил)(фенил)метанона (**97c**)

В раствор 3-амино-5-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (**97b**) (1,6 г, 8,07 ммоль) в ТГФ (30 мл), охлажденный до 0°C, по каплям осторожно добавляли бромид фенилмагния (16,39 мл, 16,39 ммоль) в положительном токе азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (60 мл), экстрагировали продукт этилацетатом (100 мл, 75 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%)] с получением (3-амино-5-фторфенил)(фенил)метанона (**97c**) (0,338 г, выход 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (tt, *J* = 6,7, 1,5 Гц, 2H), 6,74 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,63 - 6,51 (m, 2H), 5,79 (s, 2H, обмен с D₂O); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -112,89; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 216,1 (M+1), МС (ИЭР⁻) 214,1 (M-1).

Стадия 4: Получение N-(3-бензоил-5-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**97d**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,510 г, 1,812 ммоль), (3-амино-5-фторфенил)(фенил)метанон (**97c**) (0,325 г, 1,510 ммоль), гексафторфосфат бром-*трис*-пирролидинофосфония (PyBrOP) (0,845 г, 1,812 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (9 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,315 мл, 7,55 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл); объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением N-(3-бензоил-5-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**97d**) (0,584 г, 1,221 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,21 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,83 - 7,69 (m, 6H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 8,7, 2,5, 1,3 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -61,00, -110,34; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 479,2 (M+1), МС (ИЭР⁻) 512,8 (M+Cl), 955,2 (2M-1).

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**97e**)

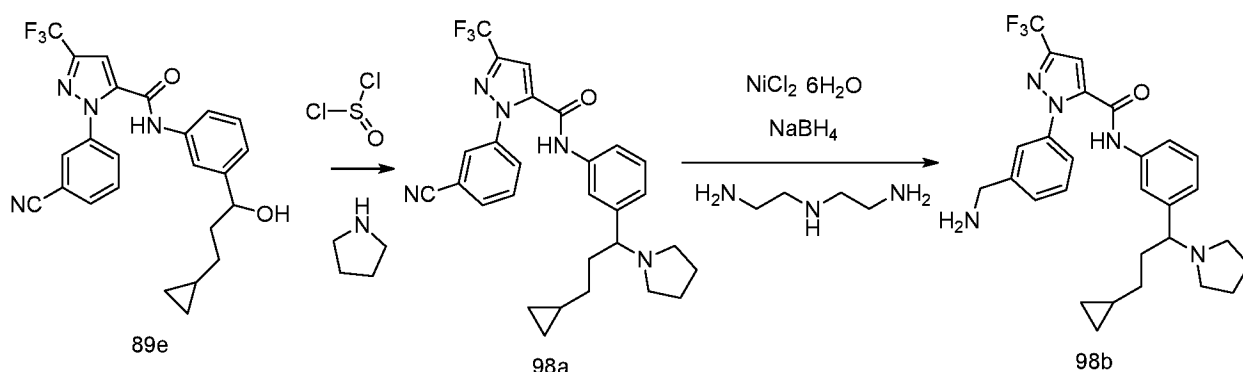
В перемешиваемый раствор N-(3-бензоил-5-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**97d**) (0,558 г, 1,166 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,764 г, 3,50 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,069 г, 0,292 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,265 г, 7,00 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 15 минут, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,252 мл, 2,333 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и выпаривали растворитель в вакууме. Остаток обрабатывали водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и откачивали растворители при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**97e**) (0,317 г, выход 46,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,60 (s, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,27 (m, 9H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 6,99 (dt, *J* = 9,6, 1,8 Гц, 1H), 6,08 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,68 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,35 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ - 60,84, -112,19; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 607,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 583,2 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**97f**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**97e**) (301 мг, 0,515 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли хлороводород (4M в 1,4-диоксане, 7,47 мл, 29,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-фтор-5-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**97f**) (0,177 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H, обмен с D₂O), 5,68 (s, 1H), 3,94 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР

(282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80, -112,18; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 485,2 (M+1), 969,3 (2M+1), МС (ИЭР⁻) 483,1 (M-1), 519,2 (M+Cl), 967,3 (2M-1).

Схема 98



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**98b**)

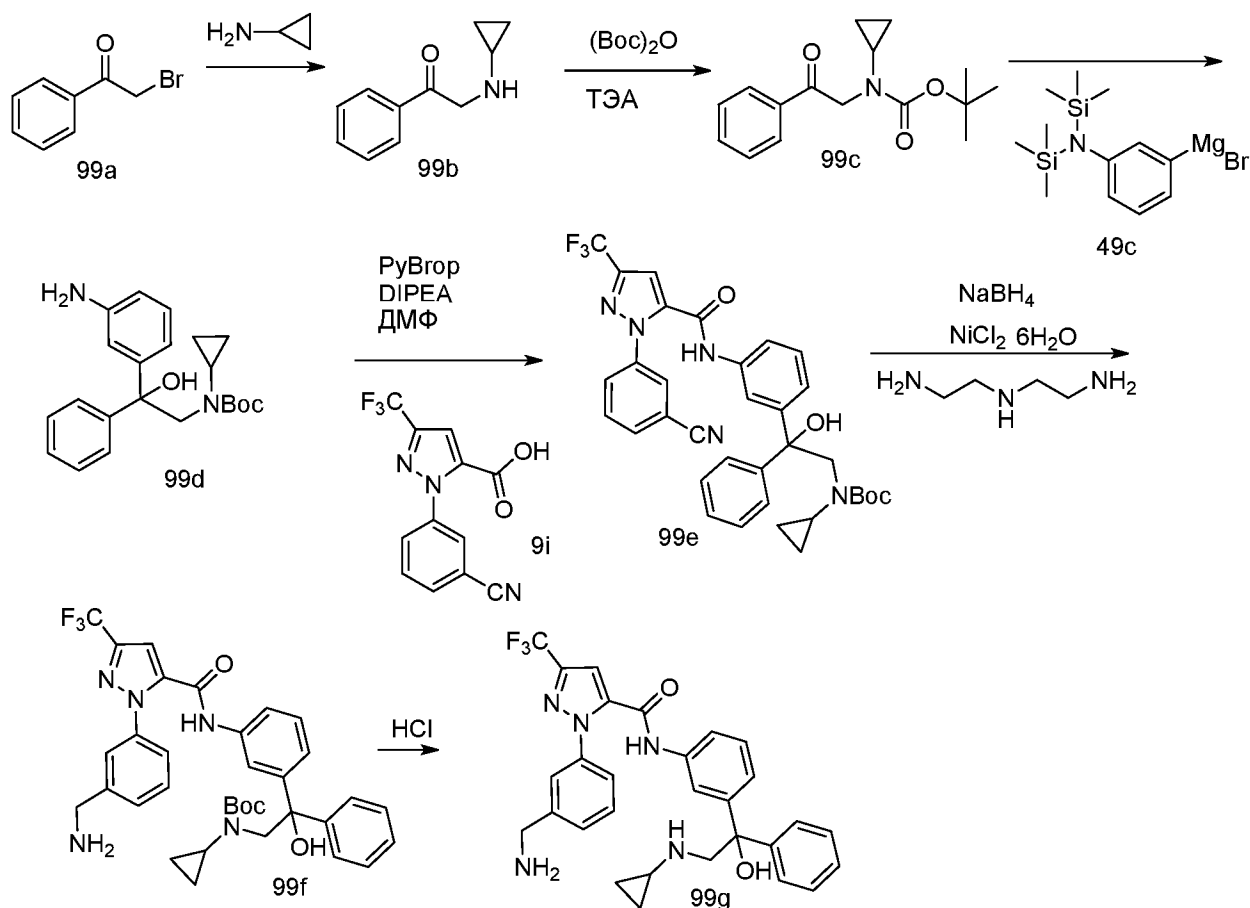
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**98a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**89e**) (0,261 г, 0,574 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,126 мл, 1,723 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Концентрировали реакцию смесь в вакууме. Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и добавляли пирролидин (1,918 мл, 22,97 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 18 часов. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**98a**) (97 мг, выход 33%) в виде белого воскообразного твердого вещества. МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 508,2 (M+1), МС (ИЭР⁻) 542,2 (M+Na); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,96.

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**98b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**98a**) (0,091 г, 0,179 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,064 г, 0,269 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,054 г, 1,434 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 1/9, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,194 мл, 1,793 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**98b**) (52 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,07 (dd, *J* = 9,4, 3,9 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,1 Гц, 6H), 0,97 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 0,79 (s, 1H), 0,58 (s, 1H), 0,32 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Гц, 2H), -0,08 - -0,18 (m, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆ D₂O) δ 7,63 - 7,41 (m, 6H), 7,34 (dt, *J* = 5,3, 2,5 Гц, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,07 (dd, *J* = 9,7, 4,0 Гц, 1H), 2,28 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,94 (t, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,64 (q, *J* = 6,4, 5,4 Гц, 5H), 0,98 (dt, *J* = 16,5, 6,8 Гц, 1H), 0,77 (s, 1H), 0,58 (p, *J* = 5,9 Гц, 1H), 0,43 - 0,24 (m, 2H), -0,05 - -0,22 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73 (d, *J* = 4,5 Гц); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 512,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 510,2 (M-1); анализ, расчет для: C₂₈H₃₂F₃N₅O·0,25H₂O: С, 65,16; Н, 6,35; N, 13,57; эксперимент: С, 64,92; Н, 6,24; N, 13,21.

Схема 99



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-(циклопропиламино)-1-гидрокси-1-фенилэтил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**99g**)

Стадия 1: Получение 2-(циклопропиламино)-1-фенилэтанола (**99b**)

В перемешиваемый раствор 2-бром-1-фенилэтанола (**99a**) (4 г, 20,10 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли циклопропиламин (2,83 мл, 40,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: Получение трет-бутил-циклопропил(2-оксо-2-фенилэтил)карбамата (**99c**)

В раствор 2-(циклопропиламино)-1-фенилэтанола (**99b**) (3,50 г, 20 ммоль) в ацетонитриле, полученный на стадии 1, при 0°C добавляли триэтиламин (11,15 мл, 80 ммоль) и (Boc)₂O (4,64 мл, 20,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и разбавляли водой (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель,

80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 50 до 100%) с получением трет-бутил-циклопропил(2-оксо-2-фенилэтил)карбамата (**99c**) (5,5 г, 100%) в виде белого полутвердого вещества; МС (ИЭР+) 298,2 (M+Na).

Стадия 3: Получение трет-бутил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99d**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-циклопропил(2-оксо-2-фенилэтил)карбамата (**99c**) (1 г, 3,63 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), охлажденный до 0°C, добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (4,0 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов и гасили реакцию путем добавления раствора хлорида аммония (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 40% до 100%) с получением трет-бутил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99d**) (460 мг, 34,4%) в виде белого полутвердого вещества; МС (ИЭР+) 391,2 (M+Na), (759,4) (2M+Na).

Стадия 4: Получение трет-бутил-2-(3-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,268 г, 0,954 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,76 мл, 74,4 ммоль) добавляли трет-бутил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамат (**99d**) (0,422 г, 1,145 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,334 мл, 7,64 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 0,489 г, 1,05 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением трет-бутил-2-(3-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99e**) (507 мг, 0,803 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,14 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,0 Гц, 2H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Гц, 1H),

7,43 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,50 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,44 (d, $J = 4,1$ Гц, 2H); МС (ИЭР+) 632,3 (M+1), (ИЭР-) 630,2 (M-1).

Стадия 5: Получение трет-бутил-2-(3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99f**)

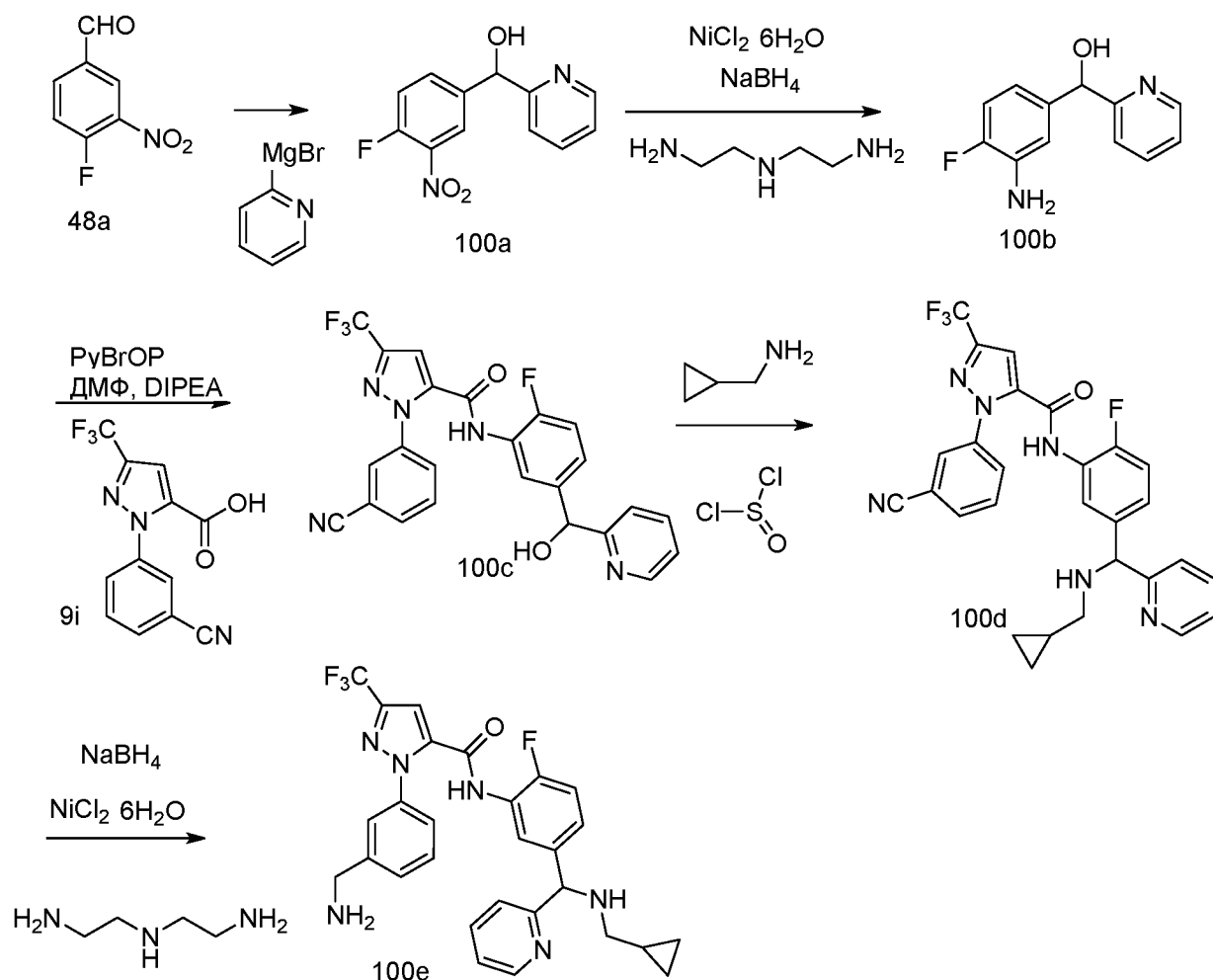
В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-(3-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99e**) (460 мг, 0,728 ммоль) в метаноле (50 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (43,3 мг, 0,182 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (220 мг, 5,83 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 15 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,787 мл, 7,28 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме, разбавляли этилацетатом (50 мл). Слой в этилацетате промывали водой (50 мл), солевым раствором (20 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением трет-бутил-2-(3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99f**) (0,1 г, 21%) в виде белой пены; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 4H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,04 (q, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,26 – 2,04 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,47 (m, 4H); МС (ИЭР+) 636,3 (M+1); (ИЭР-) 634,2 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-(циклопропиламино)-1-гидрокси-1-фенилэтил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**99g**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-2-(3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил(циклопропил)карбамата (**99f**) (125 мг, 0,197 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли хлороводородную кислоту (4н. в 1,4-диоксане, 2,655 мл, 10,62 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали реакцию смесь и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-25%) с получением соединения (**99g**), которое повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2x4 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-

(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-(циклопропиламино)-1-гидрокси-1-фенилэтил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**99g**) (80 мг, 70,3%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,68 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J = 11,7, 3,1$ Гц, 3H), 7,45 – 7,38 (m, 4H), 7,34 – 7,21 (m, 4H), 7,17 (q, $J = 7,2, 5,8$ Гц, 2H), 5,50 (s, 1H, обмен с D_2O), 3,77 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,04 (tt, $J = 6,7, 3,6$ Гц, 1H), 0,31 (td, $J = 6,3, 3,8$ Гц, 2H), 0,18 (p, $J = 3,8$ Гц, 2H); МС (ИЭР+) 536,2 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: С, 65,02; Н, 5,27; N, 13,08; эксперимент: С, 64,85; Н, 5,37; N, 12,74.

Схема 100



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**100e**)

Стадия 1: Получение (4-фтор-3-нитрофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**100a**)

В раствор 4-фтор-3-нитробензальдегида (**48a**) (2,1 г, 12,42 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), охлажденный до 0°C , добавляли бромид пиридин-2-илмагния (2,264 г, 12,42 ммоль), перемешивали при 0°C в течение 3 часов и при комнатной

температуре в течение 14 часов, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1/1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (60 мл), экстрагировали смесь EtOAc (2x75 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (4-фтор-3-нитрофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**100a**) (0,366 г, выход 12%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,49 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,18 (ddd, $J = 7,4, 2,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,66 - 7,48 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,85 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -121,56; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 271,0 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 247,1 (M-1), 495,1 (2M-1).

Стадия 2: Получение (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метанола (**100b**)

В перемешиваемый раствор (4-фтор-3-нитрофенил)(пиридин-2-ил)метанола (**100a**) (1,345 г, 5,42 ммоль) в безводном метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,322 г, 1,355 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,615 г, 16,26 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при 0°C. Анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 2/8, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (5,85 мл, 54,2 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метанола (**100b**) (1,008 г, выход 85%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,43 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,76 (td, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,22 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,97 - 6,71 (m, 2H), 6,53 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,07 (s, 2H, обмен с D_2O); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -137,67; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 241,1 (M+Na), МС (ИЭР⁺) 217,1 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**100c**)

В 100 мл одногорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,489 г, 5,3 ммоль), (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метанол (**100b**) (0,963 г, 4,41 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (2,469 г, 5,30 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (ДМФ, 27 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (3,84 мл, 22,06 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**100c**) (1,114 г, выход 52%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,45 (ddd, *J* = 4,8, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,35 - 7,17 (m, 3H), 6,22 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,69 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98, -123,06; ИКС (KBr, см⁻¹): 2236 см⁻¹ (валентные колебания -CN); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 482,1 (M+1), МС (ИЭР⁻) 480,25 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**100d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**100c**) (0,814 г, 1,691 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,370 мл, 5,07 ммоль), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Реакцию гасили циклопропилметанамин (0,724 мл), перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметанамине (2,90 мл, 33,8 ммоль) и ацетонитриле (20 мл) и грели реакционную смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (CHCl₃/MeOH, 9/1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% метанола в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-

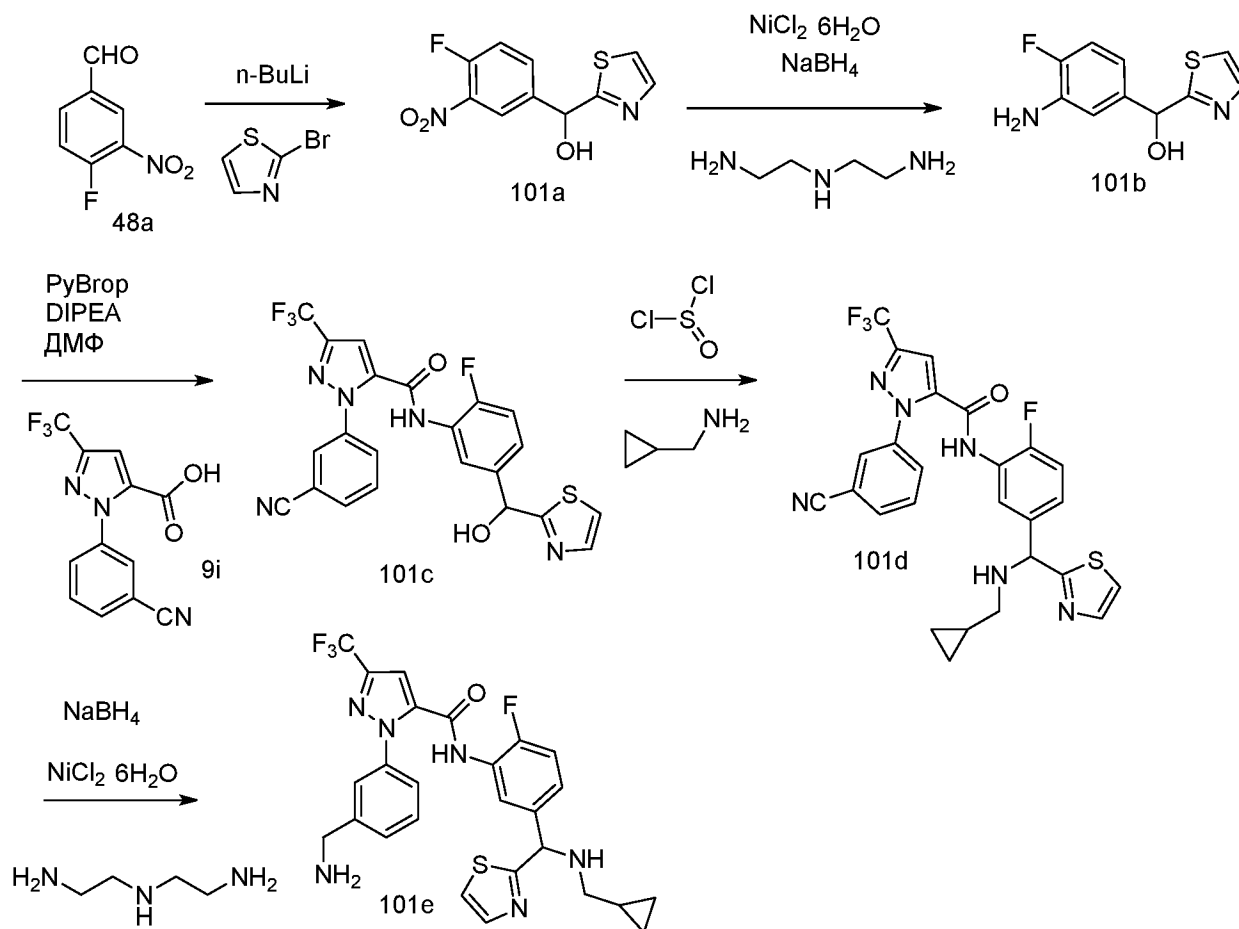
пиразол-5-карбоксамид (**100d**) (696 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,55 - 8,41 (m, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,57 (dd, $J = 7,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,32 (ddd, $J = 8,5, 4,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,01 - 2,68 (m, 1H, обмен с D_2O), 2,29 (qd, $J = 12,1, 6,6$ Гц, 2H), 1,03 - 0,76 (m, 1H), 0,48 - 0,30 (m, 2H), 0,03 (dt, $J = 7,6, 4,4$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98, -123,05; ИКС (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (валентные колебания -CN); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 535,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 533,2 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**100e**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**100d**) (0,651 г, 1,218 ммоль) в безводном метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,434 г, 1,827 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,369 г, 9,74 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 1/9, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (1,316 мл, 12,18 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**100e**) (267 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,47 (dt, $J = 4,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,74 (td, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 0,99 - 0,79 (m, 1H), 0,51 - 0,22 (m, 2H), 0,04 (dd, $J = 5,4, 3,5$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76, -123,48; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 539,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 573,2 (M+Cl), 537,2 (M-1); анализ, расчет для: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 60,92; Н, 5,02; N, 15,22; эксперимент: С, 60,84; Н, 4,99; N, 14,93. В раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**100e**) (0,228 г, 0,423 ммоль) в

IPA (10 мл) добавляли конц. HCl (0,176 мл, 2,117 ммоль) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток сушили в вакууме для удаления избытка HCl и растворяли в IPA (2 мл) при нагревании для ускорения растворения. В гомогенный раствор добавляли диэтиловый эфир (40 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (0,23 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, оксид дейтерия) δ 8,65 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,84 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,29 (m, 5H), 5,71 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,93 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 1H), 0,73 - 0,56 (m, 2H), 0,37 - 0,17 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, D_2O) δ -62,36, -121,61; МС (ИЭР+) 539,3 (M+1); (ИЭР-) 537,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2,4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 50,79; H, 4,93; Cl, 12,85; N, 12,69; эксперимент: C, 50,79; H, 5,05; Cl, 12,82; N, 12,33.

Схема 101



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**101e**)

Стадия 1: Получение (4-фтор-3-нитрофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**101a**)

В раствор 2-бромтиазола (4,8 мл, 52,2 ммоль) в диэтиловом эфире (36 мл) при -78°C по каплям добавляли *n*-BuLi (33,0 мл, 52,9 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при -78°C . К 2-литийсодержащему аниону тиазола по каплям добавляли раствор 4-фтор-3-нитробензальдегида (**48a**) (8,83 г, 52,2 ммоль) в ТГФ (54 мл) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (80 мл). Отделяли органический слой, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (4-фтор-3-нитрофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**101a**) (3,5 г, 26%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 – 8,19 (m, 1H), 7,89 (dddd, $J = 8,7, 4,4, 2,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 11,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,14 (dd, $J = 4,8, 0,9$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,63; МС (ИЭР+) 277,0 (M+Na), (ИЭР-) 253,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (3-амино-4-фторфенил)(тиазол-2-ил)метанола (**101b**)

В перемешиваемый раствор (4-фтор-3-нитрофенил)(тиазол-2-ил)метанола (**101a**) (2,8 г, 11,01 ммоль) в безводном метаноле (150 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (3,27 г, 13,77 ммоль), затем по частям боргидрид натрия (1,25 г, 33 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (3,57 мл, 33 ммоль), перемешивали смесь в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и воде (50 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%) с получением (3-амино-4-фторфенил)(тиазол-2-ил)метанола (**101b**) (1,234 г, 5,50 ммоль, выход 50,0%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,68 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 6,60 – 6,52 (m, 1H), 5,77 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -136,87; МС (ИЭР+) 247,1 (M+Na); (ИЭР-) 223,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,547 г, 5,50 ммоль) в ДМФ (32,5 мл) добавляли (3-амино-4-фторфенил)(тиазол-2-ил)метанол (**101b**) (1,234 г, 5,50 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,79 мл, 27,5 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 3,08 г, 6,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101c**) (1,01 г, 2,072 ммоль, выход 37,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 3H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,39 – 7,21 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,95 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H); МС (ИЭР+) 488,1 (M+1); 510,1 (M+Na).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101d**)

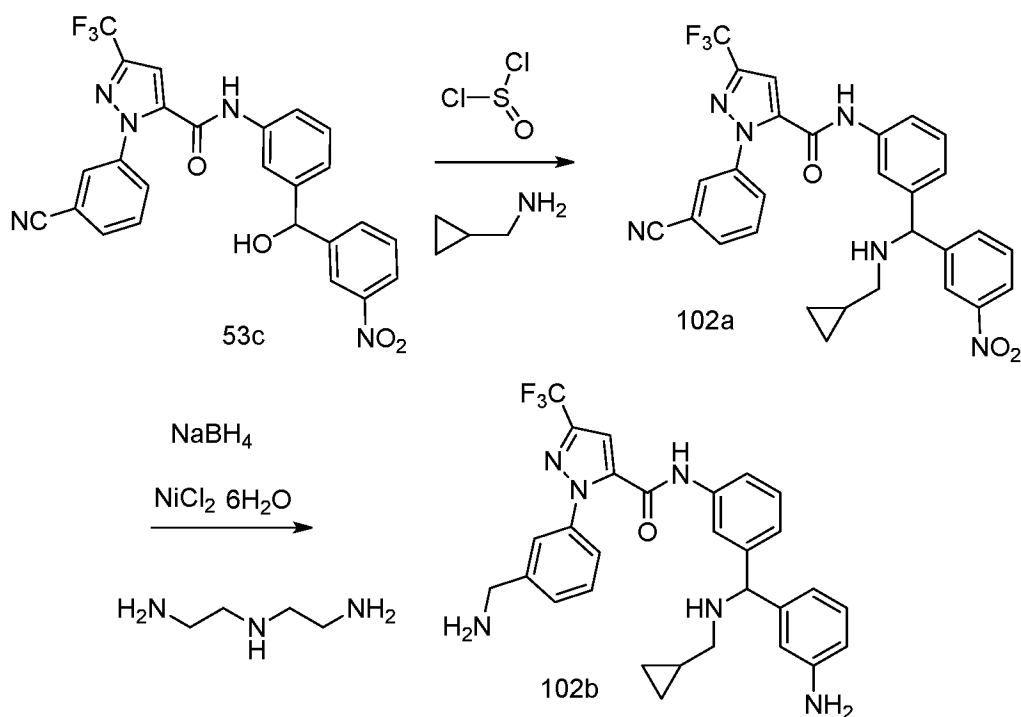
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(тиазол-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101c**) (0,75 г, 1,539 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,337 мл, 4,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанамин (0,4 мл, 4,62 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (2,67 мл, 30,8 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101d**) (0,22 г, 0,407 ммоль, выход 26,5%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,37 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,34 (m, 2H), 0,11 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98, -122,16; МС (ИЭР+) 541,2 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101d**) (0,2 г, 0,370 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,110 г, 0,463 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,07 г, 1,85 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,120 мл, 1,110 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(тиазол-2-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**101e**) (0,07 г, 0,129 ммоль, выход 34,7%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 5H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,29 (dd, J = 6,7, 2,3 Гц, 2H), 0,93 - 0,77 (m, 1H), 0,37 - 0,27 (m, 2H), 0,04 - -0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75, -122,60; МС (ИЭР+) 545,3 (M+1); (ИЭР-) 543,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 56,87; Н, 4,50; N, 15,31; S, 5,84; эксперимент: С, 57,04; Н, 4,74; N, 14,65; S, 4,86.

Схема 102



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**102b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**102a**)

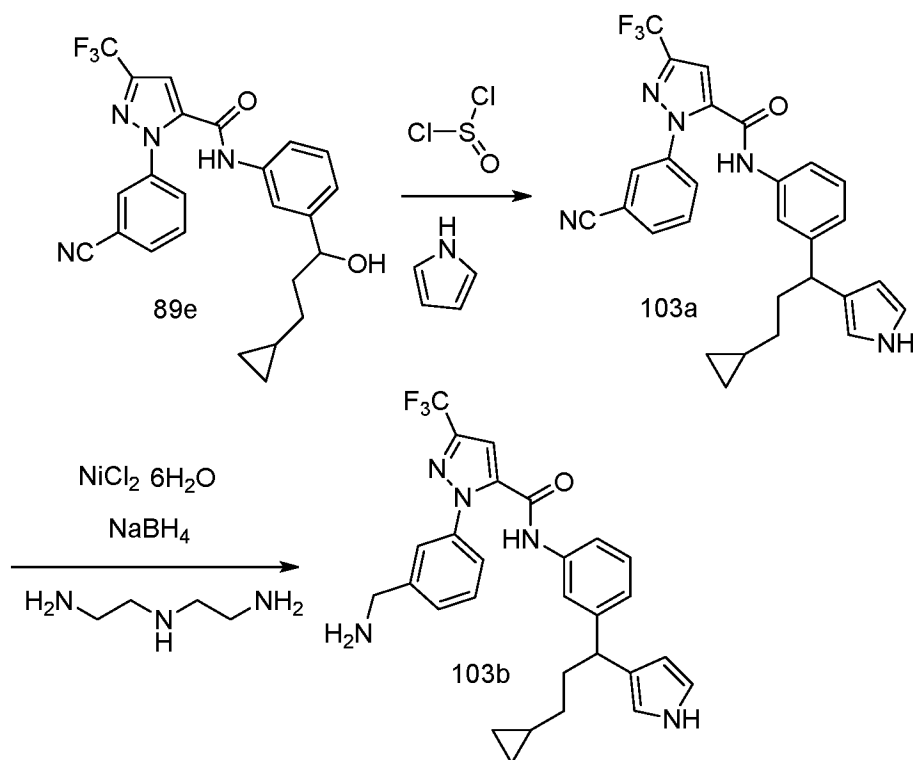
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**53c**) (0,6 г, 1,182 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,250 мл, 3,38 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (1,450 мл, 10,41 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли циклопропилметанамин (1,751 г, 23,89 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакцию смесь в вакууме для удаления дихлорметана. В реакцию смесь добавляли ацетонитрил (10 мл) и циклопропилметанамин (1,751 г, 23,89 ммоль). Реакцию смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (120 мл), промывали водой (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат, от 1:0 до 2:1) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**102a**) (132 мг, 20%) в виде желтого вязкого вещества; ¹H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,31 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,07 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,0$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 3H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 1,01 – 0,87 (m, 1H), 0,45 – 0,32 (m, 2H), 0,09-0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,97; МС (ИЭР+) 561,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**102b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**102a**) (123 мг, 0,219 ммоль) в MeOH (5 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли хлорид никеля (II) (66,0 мг, 0,278 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (51,0 мг, 1,321 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,08 мл, 0,733 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (100 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(3-((3-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**102b**) (47 мг, 40%) в виде бесцветного вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 – 7,09 (m, 7H), 6,86 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,57 – 6,52 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,32 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,23 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,06 (шир.s, 2H), 0,95-0,77 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), 0,04- -0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР+): 535,29 (M+1).

Схема 103



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-пиррол-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**103b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-пиррол-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**103a**)

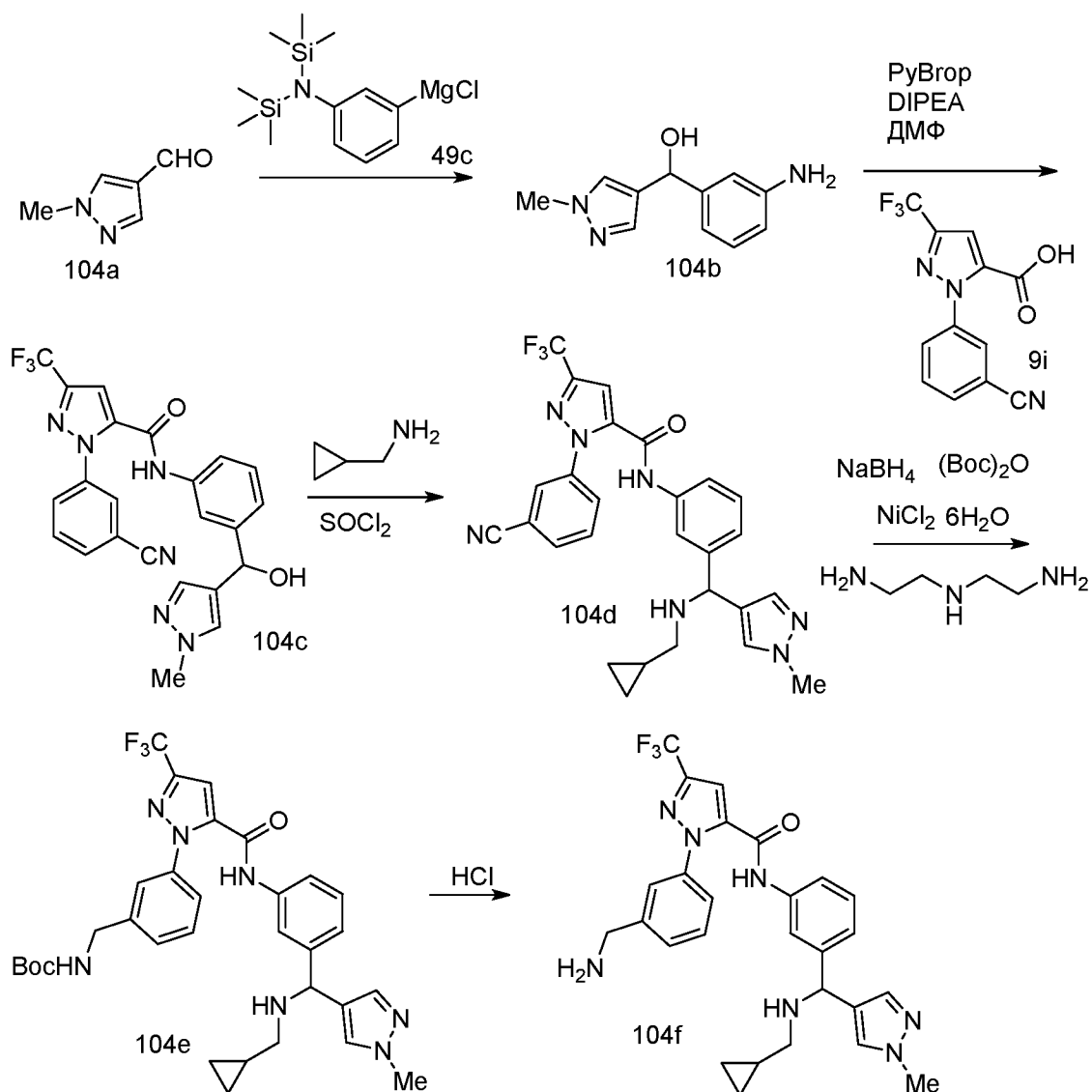
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**89e**) (0,602 г, 1,325 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,290 мл, 3,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха и растворяли остаток в N,N-диметилформамиде (20 мл). В раствор добавляли 1H-пиррол (3,68 мл, 53,0 ммоль) и нагревали до температуры обратной конденсации в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество 1H-пиррола (3,68 мл, 53,0 ммоль) и грели реакционную смесь при температуре обратной конденсации в течение 54 часов. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1H-пиррол-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**103a**) (0,063 г, 0,125 ммоль, выход 9,45%) в виде белого воскообразного твердого вещества; МС (ИЭР+)

504,34 (M+1), MS (ИЭР-) 526,30 (M+Na), MS (ИЭР-) 502,03 (M-1); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,94.

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1Н-пиррол-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**103b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1Н-пиррол-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**103a**) (55 мг, 0,109 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,039 г, 0,164 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,033 г, 0,874 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,118 мл, 1,092 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(1Н-пиррол-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**103b**) (21 мг, выход 38%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,53 - 10,42 (m, 1H, обмен с D_2O), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,32 (dt, $J = 6,2, 2,6$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 6,61 (q, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,51 (q, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,86 (q, $J = 2,3$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 2,09 - 1,80 (m, 2H), 1,08 (tdd, $J = 16,9, 13,8, 7,2$ Гц, 2H), 0,65 (ddt, $J = 10,1, 7,2, 3,7$ Гц, 1H), 0,45 - 0,25 (m, 2H), -0,02 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; MS (ИЭР+) 508,3 (M+1), MS (ИЭР-) 506,0 (M-1).



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**104f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (**104b**)

В раствор 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (**104a**) (4,8 г, 43,6 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл), охлажденный до 0°C, по каплям добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (49,0 мл, 49,0 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (120 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2x120 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (200 мл), обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (24 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром, сушили в вакууме с получением (3-аминофенил)(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)метанола (**104b**) (6,01 г, 68%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 (s, 1H), 7,46 – 7,20 (m, 5H), 5,69 (s, 1H), 3,76 (s, 3H); МС (ИЭР+) 204,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**104c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (4,15 г, 14,76 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляли (3-аминофенил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол (**104b**) (2,99 г, 14,76 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (21,00 мл, 121 ммоль), гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 7,02 г, 14,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл), промывали водой (2x120 мл), соевым раствором (120 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 0:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**104c**) (2,9 г, 42%) в виде светло-коричневого вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 5,67 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 5,61 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,97; МС (ИЭР+) 467,2 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**104d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**104c**) (2,836 г, 6,08 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,100 мл, 14,84 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (7,00 мл, 50,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обрабатывали циклопропилметанамином (8,00 г, 109 ммоль) и концентрировали для удаления основной части дихлорметана, после чего добавляли ацетонитрил (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 часов и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали хлороформом (240 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный

продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**104d**) (1,518 г, 48%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 2H), 0,96-0,78 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 0,43-0,27 (m, 2H), 0,09 – -0,020-0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,96; МС (ИЭР+) 520,3 (M+1).

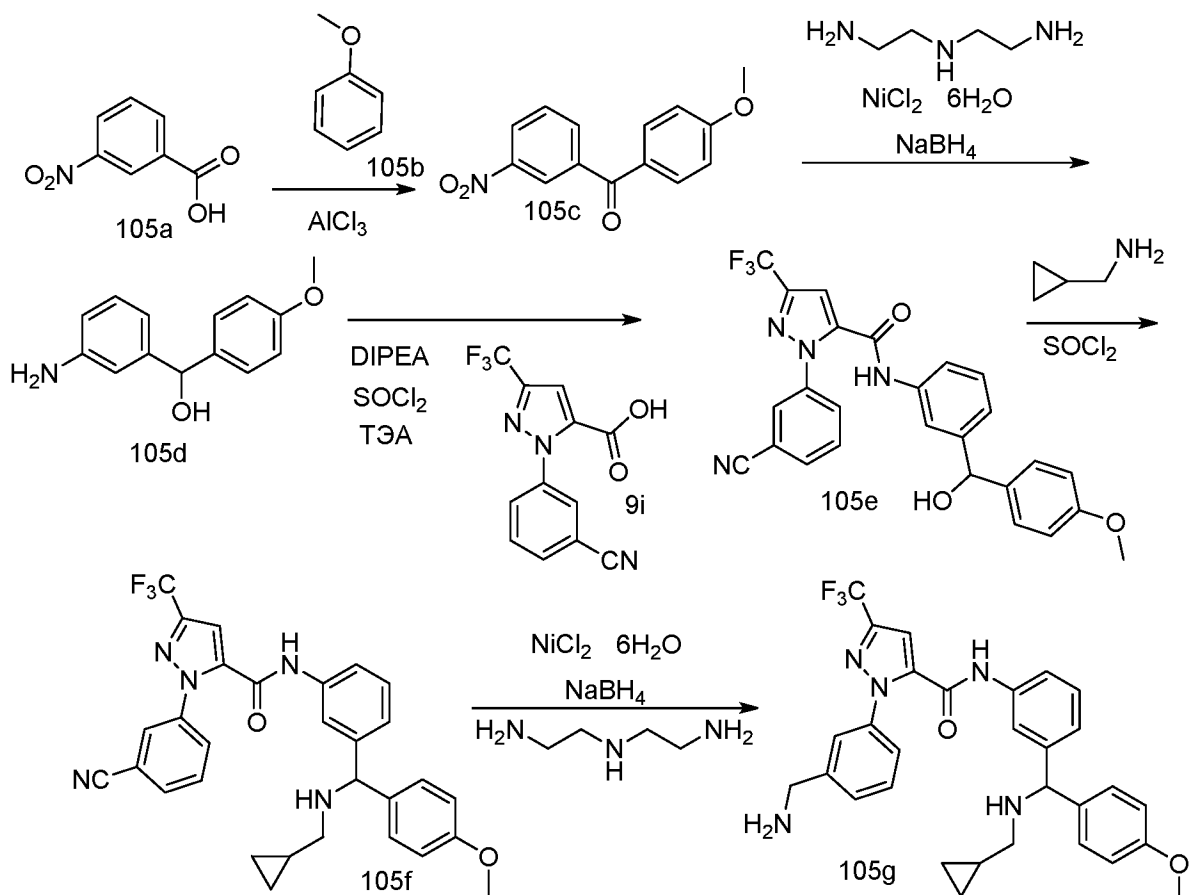
Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**104e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**104d**) (1,453 г, 2,8 ммоль) в MeOH (40 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,850 г, 8,39 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,360 г, 1,513 ммоль), затем медленно добавляли боргидрид натрия (1,083 г, 28,1 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,400 мл, 12,83 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (200 мл) и промывали водой (100 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**104e**) (709 мг, 41%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 – 7,22 (m, 9H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,27 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,96-0,79 (m, 1H), 0,48 – 0,27 (m, 2H), 0,09 – -0,02 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80; МС (ИЭР+) 624,4 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**104f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**104e**) (0,614 г, 0,984 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли хлороводород (10,0 мл, 40,0 ммоль, 4М в 1,4-диоксане), перемешивали при комнатной температуре в течение 15,5 часа. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**104f**) (363 мг, 70%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,67 (s, 1H), 7,61 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,36 – 2,18 (m, 3H), 0,97 – 0,79 (m, 1H), 0,43 – 0,30 (m, 2H), 0,10 – 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,72; МС (ИЭР+) 525,3 (M+1); (ИЭР-) 522,323 (M-1); ИКС (таблетка КВг, см^{-1}): 3429, 2925, 1616, 1559, 1243; анализ, расчет для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_7\text{O} \cdot 0,25\text{CHCl}_3$: С, 59,14; Н, 5,15; N, 17,72; эксперимент: С, 59,07; Н, 5,24; N, 17,57.

Схема 105



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105g**)

Стадия 1: Получение (4-метоксифенил)(3-нитрофенил)метанола (**105c**)

В перемешиваемый раствор 3-нитробензойной кислоты (**105a**) (5,0 г, 29,92 ммоль) в толуоле (150 мл) при комнатной температуре добавляли ДМФ (5 капель) и SOCl_2 (10,67 г, 89,76 ммоль). Реакционную смесь грели при 70°C в течение 3 часов и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл), добавляли метоксибензол (**105b**) (8,2 мл, 76,1 ммоль) при комнатной температуре и нагревали реакцию до 50°C . В горячую реакцию смесь по частям добавляли AlCl_3 (15,95 г, 119,672 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Завершение взаимодействия отслеживали путем ТСХ (20% EtOAc в *n*-гексане), согласно ТСХ наблюдали два пятна. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в колотый лед. В смесь добавляли конц. HCl (6 мл) и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями 0-40% EtOAc в гексане) с получением (4-метоксифенил)(3-нитрофенил)метанола (**105c**) (3,6 г, 46%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,40 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (3-аминофенил)(4-метоксифенил)метанола (**105d**)

В перемешиваемый раствор (4-метоксифенил)(3-нитрофенил)метанола (**105c**) (3,5 г, 13,61 ммоль) в метаноле (135 мл) добавляли $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,646 г, 2,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и при указанной температуре по частям добавляли NaBH_4 . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 3 часов. Завершение взаимодействия отслеживали путем ТСХ (35% EtOAc в *n*-гексане). Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (2,5 мл), перемешивали смесь в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в смеси (1:1) этилацетат/вода (100 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой этилацетатом (50 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями EtOAc в гексане, от 0 до 30%) с получением (3-аминофенил)(4-

метоксифенил)метанола (**105d**) (1,6 г, 51%) в виде светло-коричневой маслянистой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,30 – 7,22 (m, 2H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 2H), 6,59 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,52 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,41 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,60 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,49 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105e**)

В раствор 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**9i**) (2,24 г, 7,82 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли ДМФ (5 капель), SOCl_2 (1,36 мл, 18,77 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 3,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли (3-аминофенил)(4-метоксифенил)метанол (**105d**) (1,5 г, 6,54 ммоль), затем по каплям добавляли триэтиламин (8,8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексане, 10-50%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105e**) (2,6 г, 81%) в виде светло-коричневой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,61 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,62 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,71 (s, 3H).

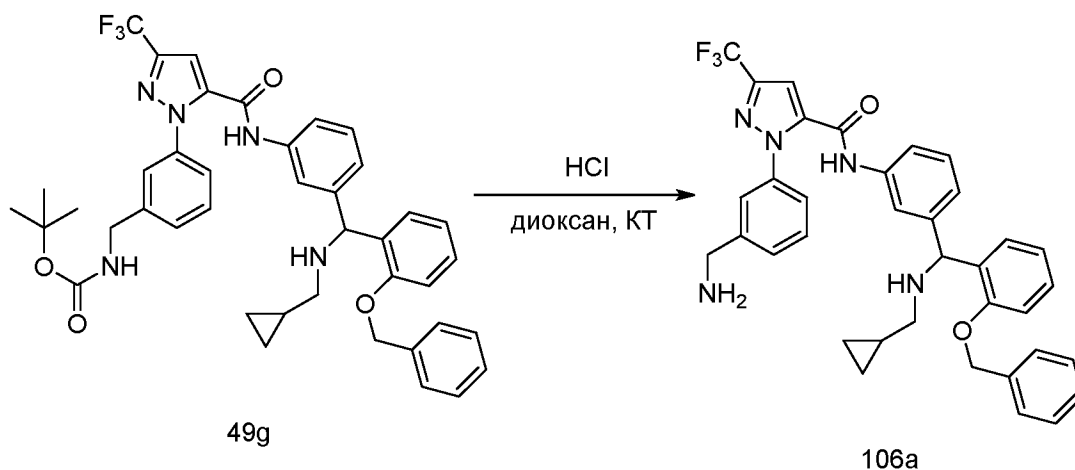
Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино))(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105e**) (2,6 г, 5,28 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,2 г, 10,15 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3 часа. Реакцию гасили циклопропилметанамин (8 мл), перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и грели при 50°C в течение 17 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме, растворяли в хлороформе (50 мл), промывали водой (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-50% этилацетат/метанол (9:1) в гексане) с

получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105f**) (1,7 г, 59%) в виде светло-коричневого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,11 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,95 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,60 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,29 – 7,09 (m, 4H), 6,85 – 6,75 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,23 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,94 – 0,79 (m, 1H), 0,38 – 0,25 (m, 2H), 0,05 – -0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,97; ИКС (КВr) 2234 cm^{-1} ; МС (ИЭР+) 546,3 (M+1); (ИЭР-) 545,4 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: С, 62,30; Н, 4,63; N, 11,91; эксперимент: С, 62,73; Н, 4,74; N, 11,60.

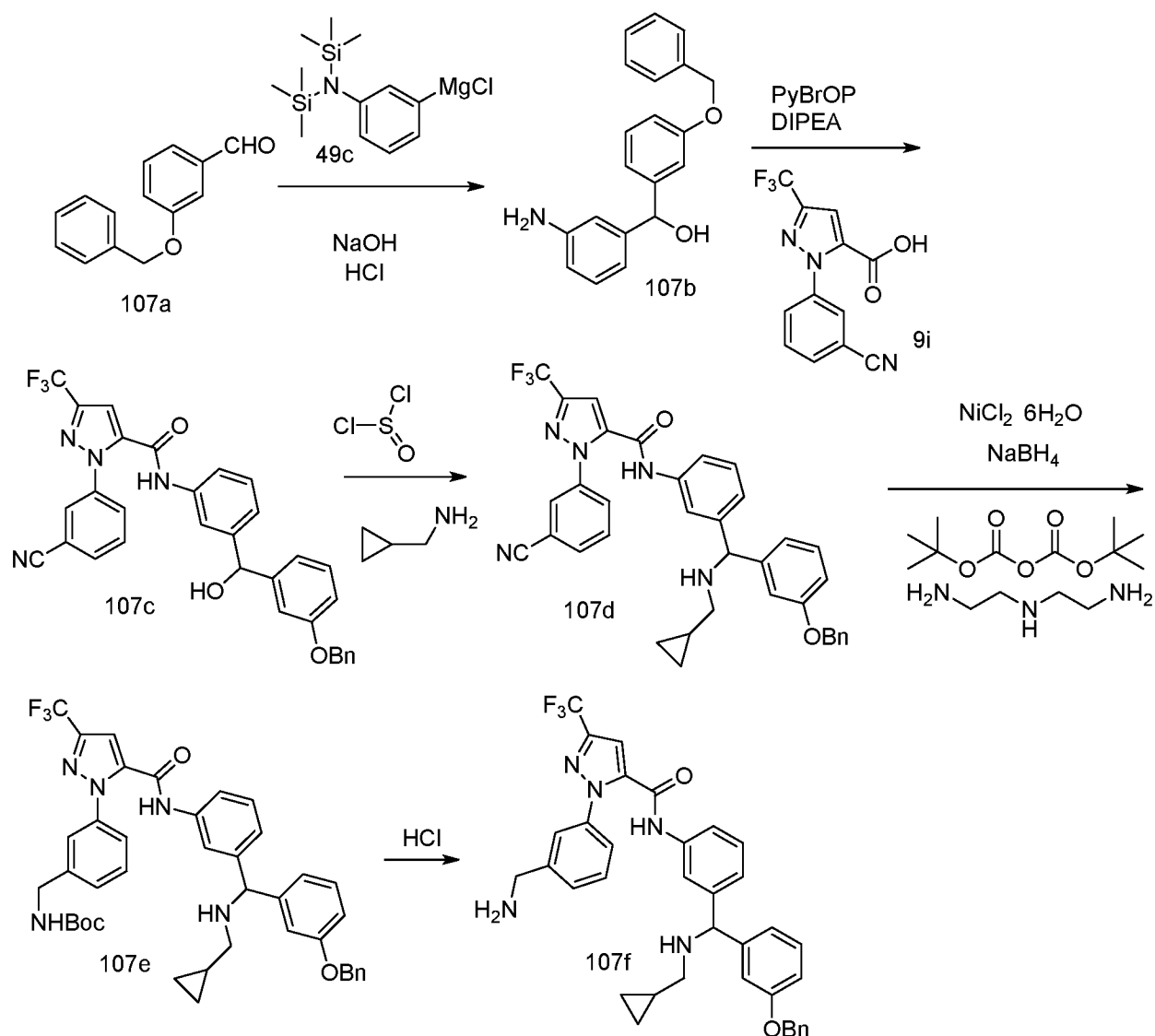
Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105g**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105f**) (0,5 г, 0,916 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,272 г, 1,146 ммоль), в реакционную смесь небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,173 г, 4,58 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,297 мл, 2,75 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли органический слой, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**105g**) (0,35 г, 0,637 ммоль, выход 69,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,61 (dt, $J = 7,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 3H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 6,90 – 6,83 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,34 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,03 – 0,87 (m, 1H), 0,45 – 0,35 (m, 2H), 0,07 (dd, $J = 5,5, 3,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 550,4 (M+1); (ИЭР-) 548,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,1\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 59,29; Н, 5,49; Cl, 6,42; N, 11,52; эксперимент: С, 59,08; Н, 5,43; Cl, 6,19; N, 11,17.



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**106a**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(3-((2-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**49g**) (0,111 г, 0,153 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводород (4н. в диоксане, 1,912 мл, 7,65 ммоль), перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. Откачивали избыток растворителя при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (первая колонка: силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, вторая колонка: силикагель, 25 г, 0-100% смеси метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**106a**) (22 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,47 - 7,28 (m, 9H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,93 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,31 (dd, $J = 12,0, 6,7$ Гц, 1H), 2,21 (dd, $J = 11,9, 7,0$ Гц, 1H), 0,87 (p, $J = 6,5$ Гц, 1H), 0,45 - 0,23 (m, 2H), -0,01 (s, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O) δ 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 7,33 (tt, $J = 5,1, 2,2$ Гц, 5H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,37 - 2,15 (m, 2H), 0,85 (h, $J = 6,6$ Гц, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), -0,01 - -0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 626,4 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 624,3 (M-1).



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**107f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(3-(бензилокси)фенил)метанола (**107b**)

В перемешиваемый раствор 3-(бензилокси)бензальдегида (**107a**) (2,122 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (3,55 г, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением (3-

аминофенил)(3-(бензилокси)фенил)метанола (**107b**) (1,258 г, выход 41%) в виде густой желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 - 7,29 (m, 5H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,83 (ddd, $J = 8,2, 2,7, 1,0$ Гц, 1H), 6,58 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,50 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,38 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,69 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,46 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98 (s, 2H, обмен с D_2O); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 328,2 (M+Cl), МС (ИЭР $^-$) 304,2 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(3-((3-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,215 г, 4,32 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (3-аминофенил)(3-(бензилокси)фенил)-метанол (**107b**) (1,2 г, 3,93 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,42 мл, 19,65 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP , 2,198 г, 4,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением N-(3-((3-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107c**) (1,637 г, 2,88 ммоль, выход 73,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,16 (td, $J = 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 5H), 7,23 (dt, $J = 15,5, 7,9$ Гц, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Гц, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,85 (ddd, $J = 8,1, 2,7, 1,0$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,63 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,97; МС (ИЭР $^-$) 567,3 (M-1).

Стадия 3: Получение N-(3-((3-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)-фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107d**)

В раствор N-(3-((3-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107c**) (1,637 г, 2,88 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,63 мл, 8,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином (0,749 мл, 8,64 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 5

часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (4,99 мл, 57,6 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением N-(3-((3-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107d**) (1,16 г, 1,866 ммоль, выход 64,8%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,16 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 7,55 (dt, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,09 - 7,06 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,01 - 0,84 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,05 (dd, J = 5,2, 3,8 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,95; МС (ИЭР+) 622,4 (M+1); (ИЭР-) 620,3 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((3-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**107e**)

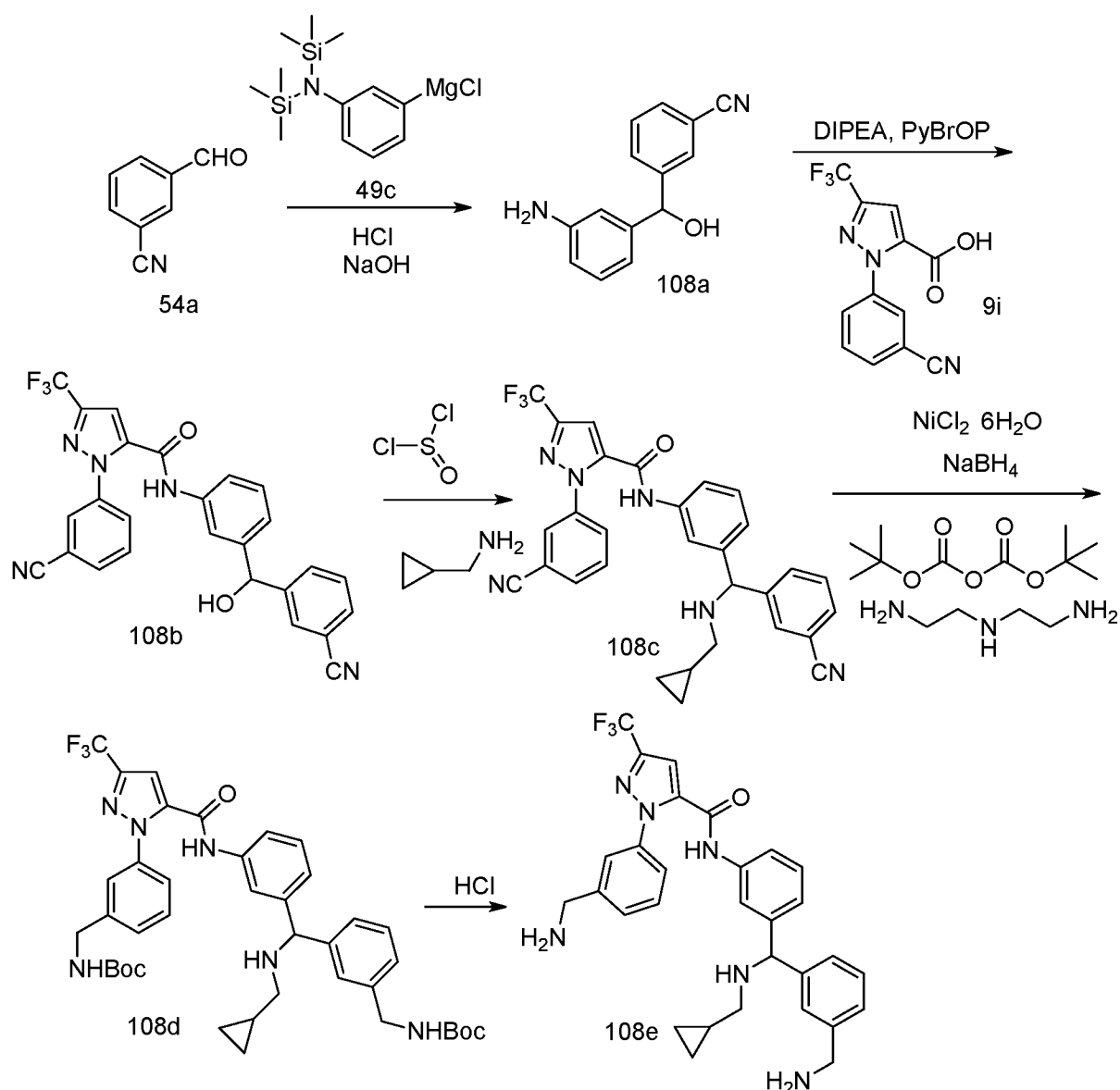
В раствор N-(3-((3-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107d**) (1,0 г, 1,609 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,053 г, 4,83 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,421 г, 1,769 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,497 г, 12,87 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,527 мл, 4,83 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(3-((3-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-

3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**107e**) (0,304 г, 0,419 ммоль, выход 26,0%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (q, $J = 7,1, 6,3$ Гц, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 9H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,83 (ddd, $J = 8,2, 2,6, 1,0$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,92 (dd, $J = 13,2, 6,3$ Гц, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,04 (q, $J = 5,8, 5,3$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80; МС (ИЭР+) 726,5 (M+1); (ИЭР-) 724,5 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((3-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**107e**) (0,125 г, 0,172 ммоль) в метаноле (объем: 7,5 мл) добавляли хлороводород (0,359 мл, 4,31 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**107f**) (0,05 г, 0,080 ммоль, выход 46,4%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 59,1$ Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,46 - 7,21 (m, 9H), 7,06 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Гц, 1H), 5,08 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,09 - 0,93 (m, 1H), 0,44 (td, $J = 5,3, 4,8, 2,8$ Гц, 2H), 0,25 - 0,07 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78; МС (ИЭР+) 626,4 (M+1); (ИЭР-) 624,4 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,5\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 61,91; Н, 5,41; Cl, 7,61; N, 10,03; эксперимент: С, 61,51; Н, 5,51; Cl, 7,89; N, 9,85.



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108e**)

Стадия 1: Получение 3-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**108a**)

В перемешиваемый раствор 3-формилбензонитрила (**54a**) (1,311 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель,

40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 3-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)-бензонитрила (**108a**) (0,652 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,76 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 2H), 6,40 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,58 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H, обмен с D_2O); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 225,2 (M+1), 247,1 (M+Na), 223,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**108b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,897 г, 3,19 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 3-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)-бензонитрил (**108a**) (0,65 г, 2,90 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,52 мл, 14,5 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyVgor) (1,62 г, 3,48 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**108b**) (1,057 г, 2,169 ммоль, выход 74,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 5H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,96; МС (ИЭР $^+$) 510,2 (M+Na); (ИЭР $^-$) 486,2 (M-1); 973,3 (2M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**108c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**108b**) (1,057 г, 2,169 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,48 мл, 6,51 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином (0,564 мл, 6,51 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток

растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,76 мл, 43,4 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108c**) (0,459 г, 0,849 ммоль, выход 39,2%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 5H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 1H), 0,44 - 0,39 (m, 2H), 0,08 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,96; МС (ИЭР+) 541,304 (M+1); (ИЭР-) 539,269 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил)-N-(3-((3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108d**)

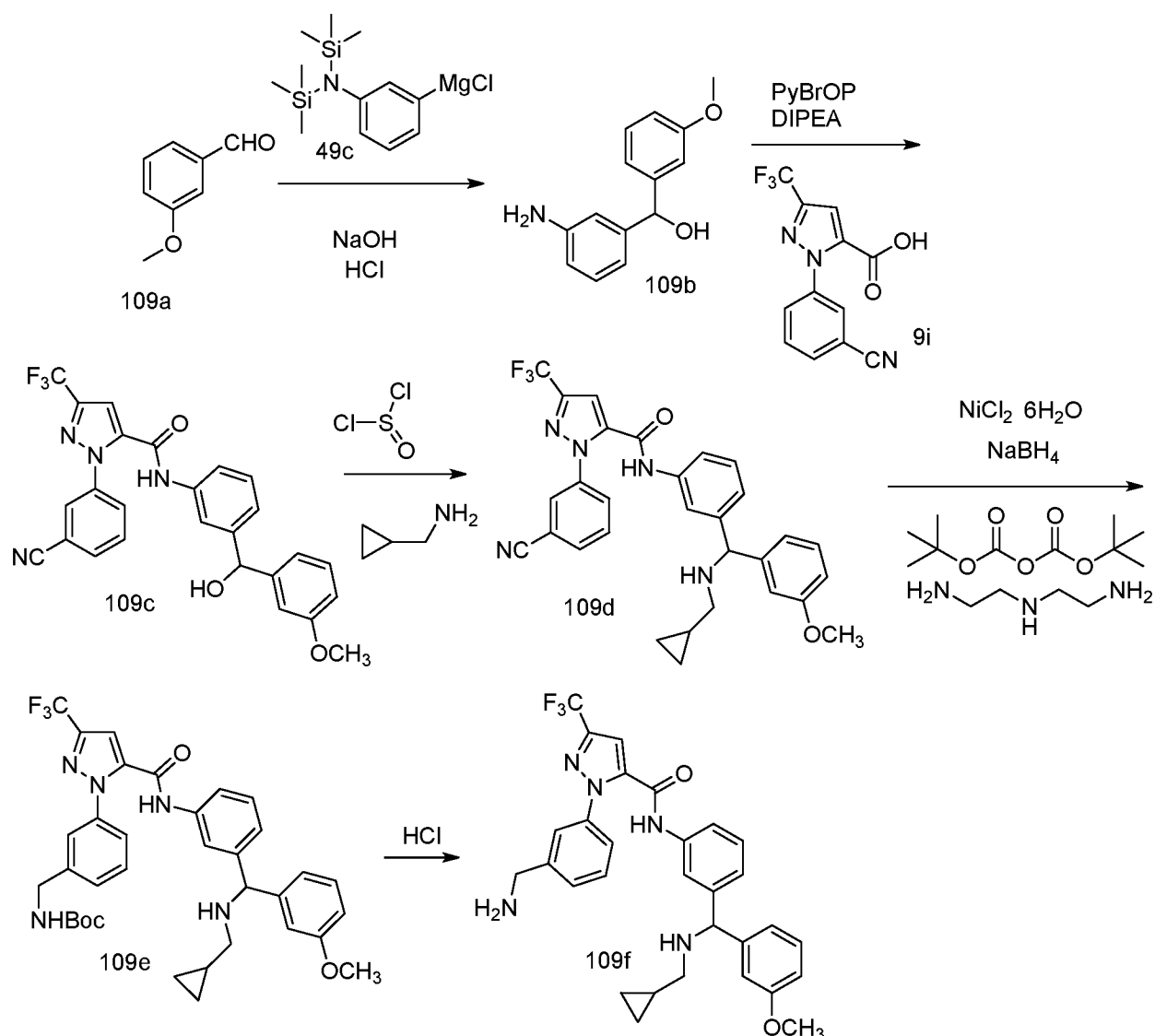
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108c**) (0,425 г, 0,786 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,867 г, 3,93 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,206 г, 0,865 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,364 г, 9,44 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,429 мл, 3,93 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением 1-(3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил)-N-(3-((3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108d**) (0,143 г, 0,191 ммоль, выход 24,29%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,32 (m, 7H), 7,31 - 7,14

(m, 5H), 7,04 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,07 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 3,2$ Гц, 18H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,11 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81; МС (ИЭР+) 749,5 (M+1); (ИЭР-) 747,5 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108e**)

В раствор 1-(3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил)-N-(3-((3-(трет-бутоксикарбониламинометил)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108d**) (0,148 г, 0,198 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли конц. хлороводород (0,824 мл, 9,88 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-(аминометил)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**108e**) (0,05 г, 0,091 ммоль, выход 46,1%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 – 7,11 (m, 12H), 4,79 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,28 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,05 – 0,83 (m, 1H), 0,51 – 0,30 (m, 2H), 0,05 (t, $J = 4,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,51; МС (ИЭР+) 549,4 (M+1); (ИЭР-) 547,4 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 64,62; Н, 5,78; N, 15,07; эксперимент: С, 64,34; Н, 5,73; N, 14,72.

Схема 109



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**109f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(3-метоксифенил)метанола (**109b**)

В перемешиваемый раствор 3-метоксибензальдегида (**109a**) (1,361 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл, 25,00 ммоль), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15,00 мл, 30,0 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-20% этилацетата в гексане) с получением (3-

аминофенил)(3-метоксифенил)метанола (**109b**) (1,327 г, выход 58%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,18 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 3H), 6,75 (ddd, $J = 8,2, 2,6, 1,0$ Гц, 1H), 6,60 - 6,46 (m, 2H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,46 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H, обмен с D_2O), 3,71 (s, 3H); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 230,2 (M+1), 252,1 (M+Na), 228,12 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**109c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,754 г, 6,24 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (3-аминофенил)(3-метоксифенил)-метанол (**109b**) (1,3 г, 5,67 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,94 мл, 28,4 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 3,17 г, 6,80 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**109c**) (2,27 г, 4,61 ммоль, выход 81%) в виде желтого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,31 - 7,10 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,77 (ddd, $J = 8,2, 2,7, 1,0$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 3,71 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,96; МС (ИЭР $^-$) 491,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**109d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**109c**) (2,27 г, 4,61 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1 мл, 13,83 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином (1,199 мл, 13,83 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (8,00 мл,

92 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**109d**) (1,3 г, 2,383 ммоль, выход 51,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,67 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,54 (dt, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 2,6, 1,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,2, 2,7, 1,0 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,29 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 0,99 - 0,85 (m, 1H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,09 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,95; ИКС (КBr) 2234 cm^{-1} ; MS (ИЭР+) 546,3 (M+1); (ИЭР-) 544,4 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**109e**)

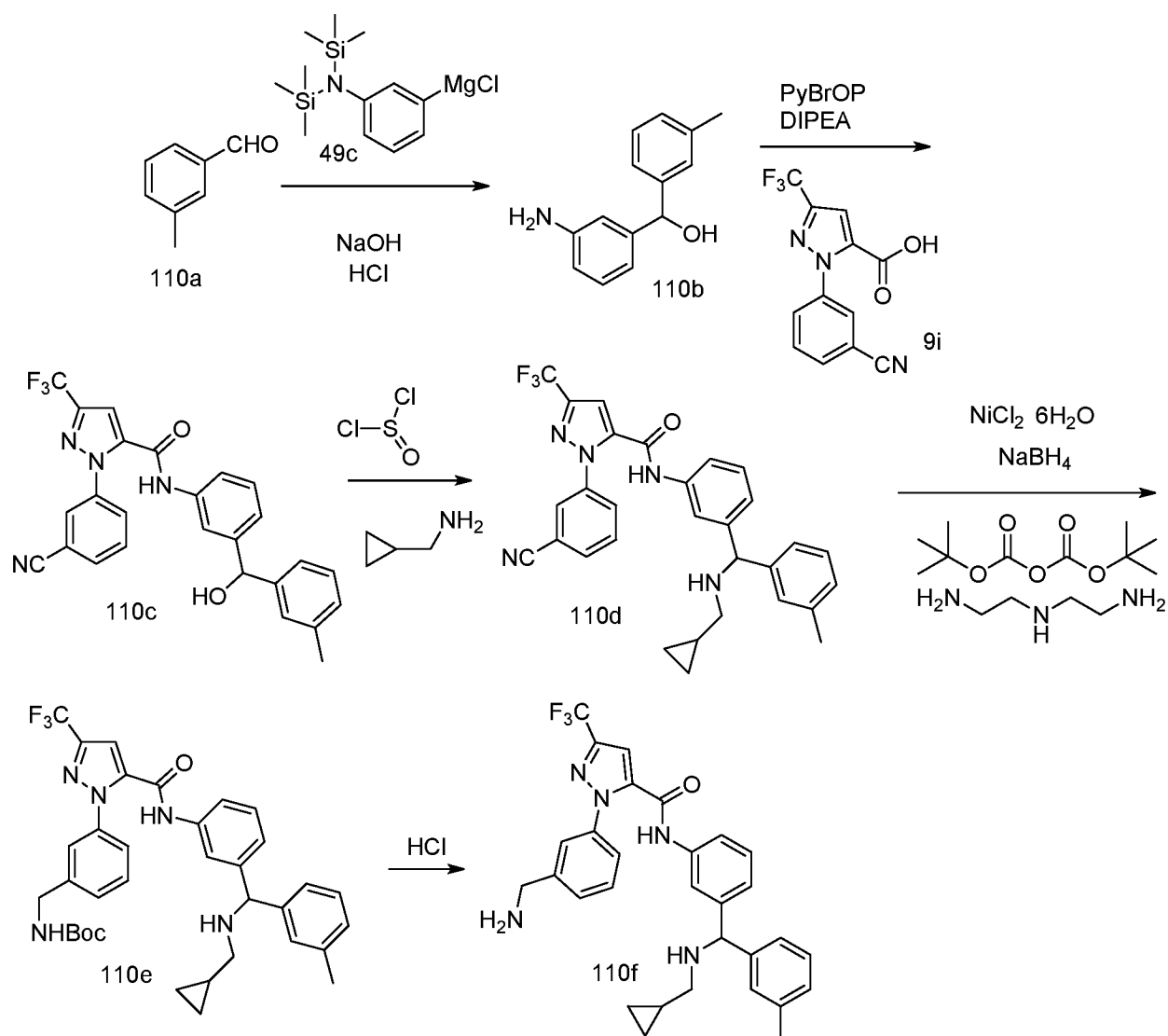
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**109d**) (1,2 г, 2,200 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,44 г, 6,6 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,575 г, 2,420 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,679 г, 17,60 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,720 мл, 6,60 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**109e**) (0,375 г, 0,577 ммоль, выход 26,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,13

(m, 3H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,75 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 1,0$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,29 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,00 - 0,78 (m, 1H), 0,45 - 0,29 (m, 2H), 0,12 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79; МС (ИЭР+) 650,4 (M+1); (ИЭР-) 648,3 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**109f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**109e**) (0,364 г, 0,560 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли конц. хлороводород (1,167 мл, 14,01 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**109f**) (0,160 г, 0,291 ммоль, выход 52,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,65 (dt, $J = 7,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,31 (dd, $J = 6,7, 2,5$ Гц, 2H), 1,05 - 0,79 (m, 1H), 0,51 - 0,26 (m, 2H), 0,16 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,59; МС (ИЭР+) 550,4 (M+1); (ИЭР-) 548,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 59,21; Н, 5,55; Cl, 5,83; N, 11,51; эксперимент: С, 59,44; Н, 5,64; Cl, 5,64; N, 11,15.

Схема 110



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**110f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(м-толуил)метанола (**110b**)

В перемешиваемый раствор 3-метилбензальдегида (**110a**) (1,179 мл, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл, 25 ммоль), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением (3-

аминофенил)(*m*-толуил)метанола (**110b**) (1,393 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,22 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (dt, $J = 6,4, 1,9$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,56 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,50 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,37 (ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,64 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,45 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H, обмен с D_2O), 2,26 (s, 3H); МС (ИЭР $^+$) 214,2 (M+1), 236,2 (M+Na), МС (ИЭР $-$) 212,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(*m*-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**110c**)

В 100 мл одnogорлой колбе 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,743 г, 6,20 ммоль), (3-аминофенил)(*m*-толуил)метанол (**110b**) (1,322 г, 6,20 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (3,47 г, 7,44 ммоль) последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (36,0 мл, 465 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (DIPEA) (5,40 мл, 31,0 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(*m*-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**110c**) (2,308 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,62 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 4H), 7,01 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,62 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,95; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 499,2 (M+Na), 975,4 (2M+Na), МС (ИЭР $-$) 475,3 (M-1); ИКС (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (валентные колебания -CN).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(*m*-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**110d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(*m*-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**110c**) (2,31 г, 4,85 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,06 мл, 14,55 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином

(1,262 мл, 14,55 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (8,41 мл, 97 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**110d**) (1,784 г, 3,37 ммоль, выход 69,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,19 – 8,13 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,54 (dt, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 5H), 6,99 (dd, $J = 6,3, 2,1$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,03 – 0,84 (m, 1H), 0,44 – 0,31 (m, 2H), 0,09 – 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,94; ИКС (KBr) 2234 cm^{-1} ; МС (ИЭР+) 530,3 (M+1); (ИЭР-) 528,3 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**110e**)

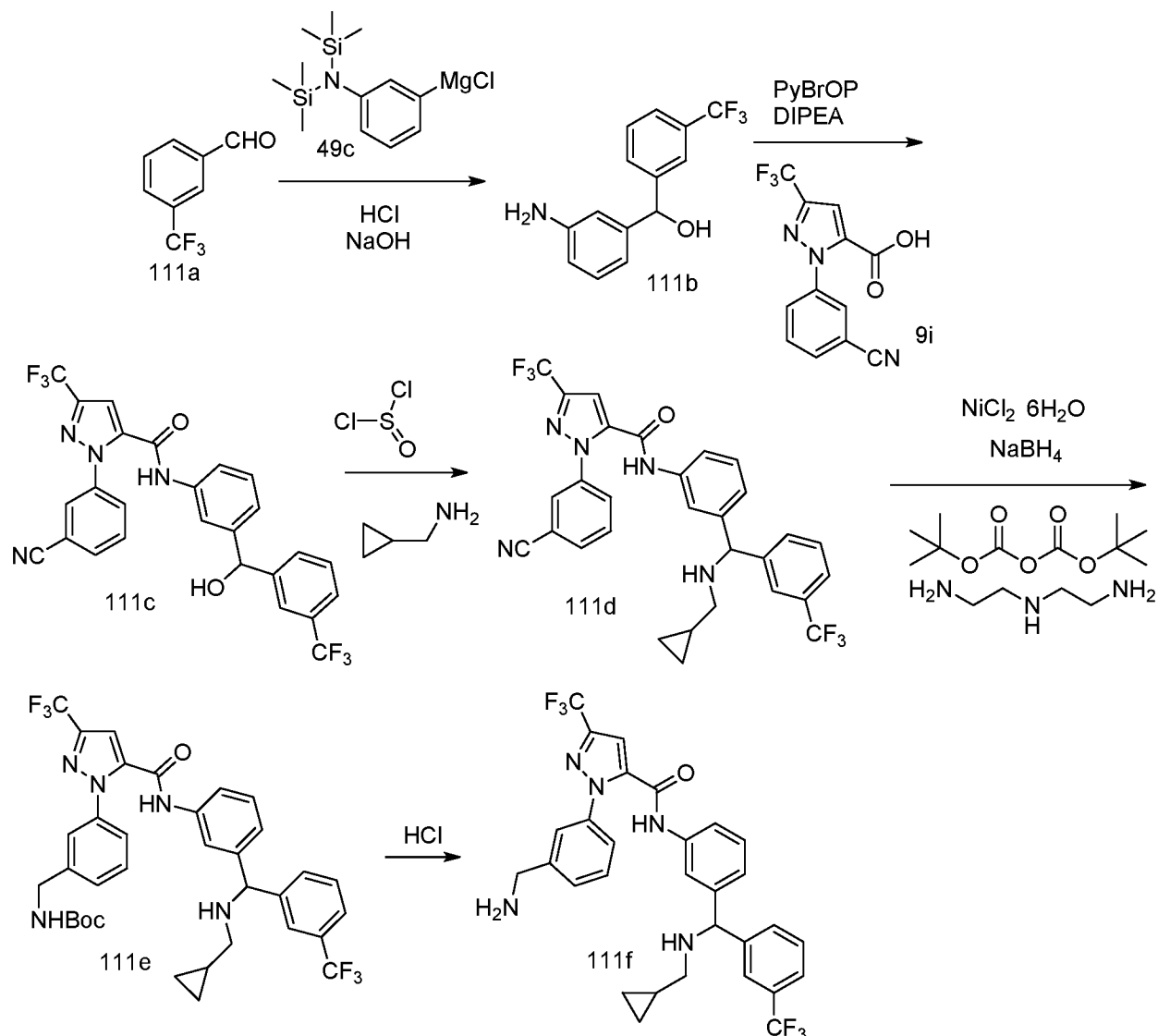
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**110d**) (1,2 г, 2,266 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,87 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,599 г, 2,52 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,708 г, 18,33 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,750 мл, 6,87 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**110e**) (1,0 г, 1,578 ммоль, выход 68,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H),

7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 4H), 6,99 (dt, $J = 6,7, 2,0$ Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 1,9$ Гц, 9H), 0,99 - 0,82 (m, 1H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80; МС (ИЭР+) 634,4 (M+1); (ИЭР-) 632,4 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**110f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**110e**) (0,92 г, 1,452 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли конц. хлороводород (3,02 мл, 36,3 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(м-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**110f**) (0,67 г, 1,256 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,51 (t, $J = 55,0$ Гц, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (dt, $J = 7,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,28 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,20 - 1,04 (m, 1H), 0,65 - 0,41 (m, 2H), 0,38 - 0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,60; МС (ИЭР+) 534,4 (M+1); (ИЭР-) 532,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 56,47; Н, 5,61; Cl, 11,11; N, 10,98; эксперимент: С, 56,59; Н, 5,45; Cl, 10,93; N, 10,92.

Схема 111



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**111f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(3-(трифторметил)фенил)метанола (**111b**)

В перемешиваемый раствор 3-(трифторметил)бензальдегида (**111a**) (1,741 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор хлорида 3-[бис(триметилсилил)амино]фенилмагния (**49c**) (12 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с

получением (3-аминофенил)(3-(трифторметил)фенил)метанола (**111b**) (1,121 г, выход 42%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,74 - 7,48 (m, 4H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,64 - 6,49 (m, 2H), 6,40 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,62 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,07 (s, 2H, обмен с D_2O); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,92; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 268,2 (M+1), 290,1 (M+Na), МС (ИЭР $-$) 266,15 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(трифторметил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**111c**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,075 г, 3,82 ммоль), (3-аминофенил)(3-(трифторметил)фенил)метанол (**111b**) (1,022 г, 3,82 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP , 2,139 г, 4,59 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (22 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,33 мл, 19,12 ммоль) в положительном токе азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(трифторметил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**111c**) (1,293 г, 2,438 ммоль, выход 63,8%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР $^+$) 553,2 (M+Na); (ИЭР $-$) 529,2 (M-1), который применяли в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**111d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(трифторметил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**111c**) (1,238 г, 2,334 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,551 мл, 7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанамин (1,4 мл, 16,34 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (4,0 мл, 46,7 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре

обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**111d**) (1,047 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,16 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 5H), 7,60 – 7,51 (m, 3H), 7,35 – 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 2,30 (dd, J = 13,8, 7,0 Гц, 2H), 1,00 – 0,84 (m, 1H), 0,45 – 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, J = 5,4, 3,8 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,85, -60,96; MS (ИЭР+) 584,3 (M+1), MS (ИЭР-) 582,2 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензилкарбамата (**111e**)

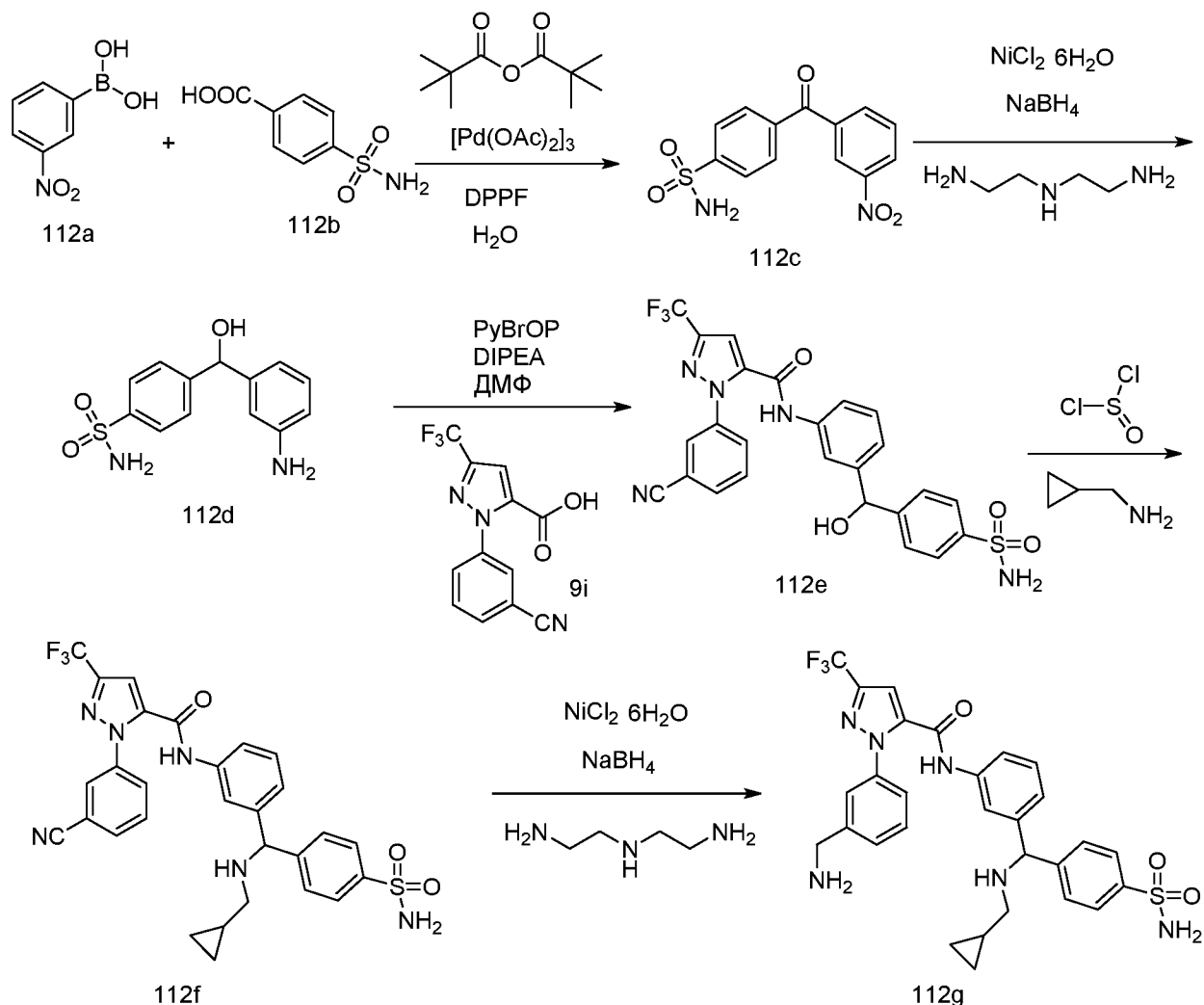
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**111d**) (0,996 г, 1,707 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,87 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,599 г, 2,52 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,708 г, 18,33 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,750 мл, 6,87 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензилкарбамата (**111e**) (0,26 г, выход 16,50%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 5,3, 3,7 Гц, 1H), 7,66 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 7,51 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,03 – 4,81 (m, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Гц,

2H), 2,60 (dd, $J = 13,6, 3,4$ Гц, 1H), 2,37 – 2,18 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,99 – 0,83 (m, 1H), 0,45 – 0,32 (m, 2H), 0,09 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,85; МС (ИЭР+) 688,4 (M+1); (ИЭР-) 686,4 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (111f)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (111e) (0,25 г, 0,364 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли конц. хлороводород (0,757 мл, 9,09 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметил)фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (111f) (0,132 г, 0,225 ммоль, выход 61,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,40 (s, 2H), 8,78 – 8,39 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 – 7,60 (m, 7H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,69 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,16 (dd, $J = 13,3, 6,6$ Гц, 1H), 0,69 – 0,45 (m, 2H), 0,41 – 0,21 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,60, -60,76; МС (ИЭР+) 588,3 (M+1); (ИЭР-) 586,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 52,07; Н, 4,73; Cl, 10,25; N, 10,12; эксперимент: С, 51,94; Н, 4,60; Cl, 10,63; N, 10,05.

Схема 112



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-сульфамойлфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**112g**)

Стадия 1: Получение 4-(3-нитробензоил)бензосульфонамида (**112c**)

Смесь 4-сульфамойлбензойной кислоты (**112b**) (1 г, 4,97 ммоль), 3-нитрофенилбороновой кислоты (**112a**) (0,996 г, 5,96 ммоль), диацетоксипалладия (0,335 г, 0,497 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (DPPF) (0,551 г, 0,994 ммоль), ангидрида триметилуксусной кислоты (1,513 мл, 7,46 ммоль) дегазировали и продували азотом, обрабатывали ТГФ (20 мл) и водой (0,224 мл, 12,43 ммоль) в положительном токе азота. Реакционную смесь нагревали до $60^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов при указанной температуре в положительном токе азота. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, об./об., 3/7) указывал на хорошую конверсию. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Откачивали избыток ТГФ досуха при пониженном давлении, полученный остаток разбавляли насыщенным водным NH_4Cl (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над

безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением 4-(3-нитробензоил)бензолсульфонамида (**112c**) (311 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,55 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,46 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,20 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 4H), 7,89 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (s, 2H, обмен с D_2O); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 329,1 (M+1), МС (ИЭР⁻) 305,1 (M-1), 611,0 (2M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: С, 50,98; Н, 3,29; N, 9,15; S, 10,47; эксперимент: С, 50,93; Н, 3,36; N, 9,12; S, 10,27.

Стадия 2: Получение 4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)бензолсульфонамида (**112d**)

В перемешиваемый раствор 4-(3-нитробензоил)бензолсульфонамида (**112c**) (0,256 г, 0,836 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,248 г, 1,045 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,253 г, 6,69 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 2/2, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-амин (0,903 мл, 8,36 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением 4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)-бензолсульфонамида (**112d**) (136 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 6,92 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,58 - 6,47 (m, 2H), 6,39 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,58 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H, обмен с D_2O); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 301,2 (M+Na), 579,2 (2M+Na), МС (ИЭР⁻) 277,2 (M-1) 555,2 (2M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-сульфамойлфенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**112e**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,130 г, 0,462 ммоль), 4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)бензолсульфонамид (**112d**) (0,129 г, 0,462 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP , 0,259 г, 0,555 ммоль), последовательно добавляли N,N-

диметилформамид (3 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (0,403 мл, 2,312 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-сульфамоилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**112e**) (169 мг, выход 67%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,06 - 7,85 (m, 2H), 7,74 (ddd, *J* = 10,1, 7,2, 2,8 Гц, 4H), 7,64 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,16 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,76 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, D₂O) δ 10,66 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,04 - 7,87 (m, 2H), 7,79 - 7,69 (m, 4H), 7,64 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 5,76 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,95; МС (ИЭР+) 564,18 (M+1), МС (ИЭР-) 540,2 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-сульфамоилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**112f**)

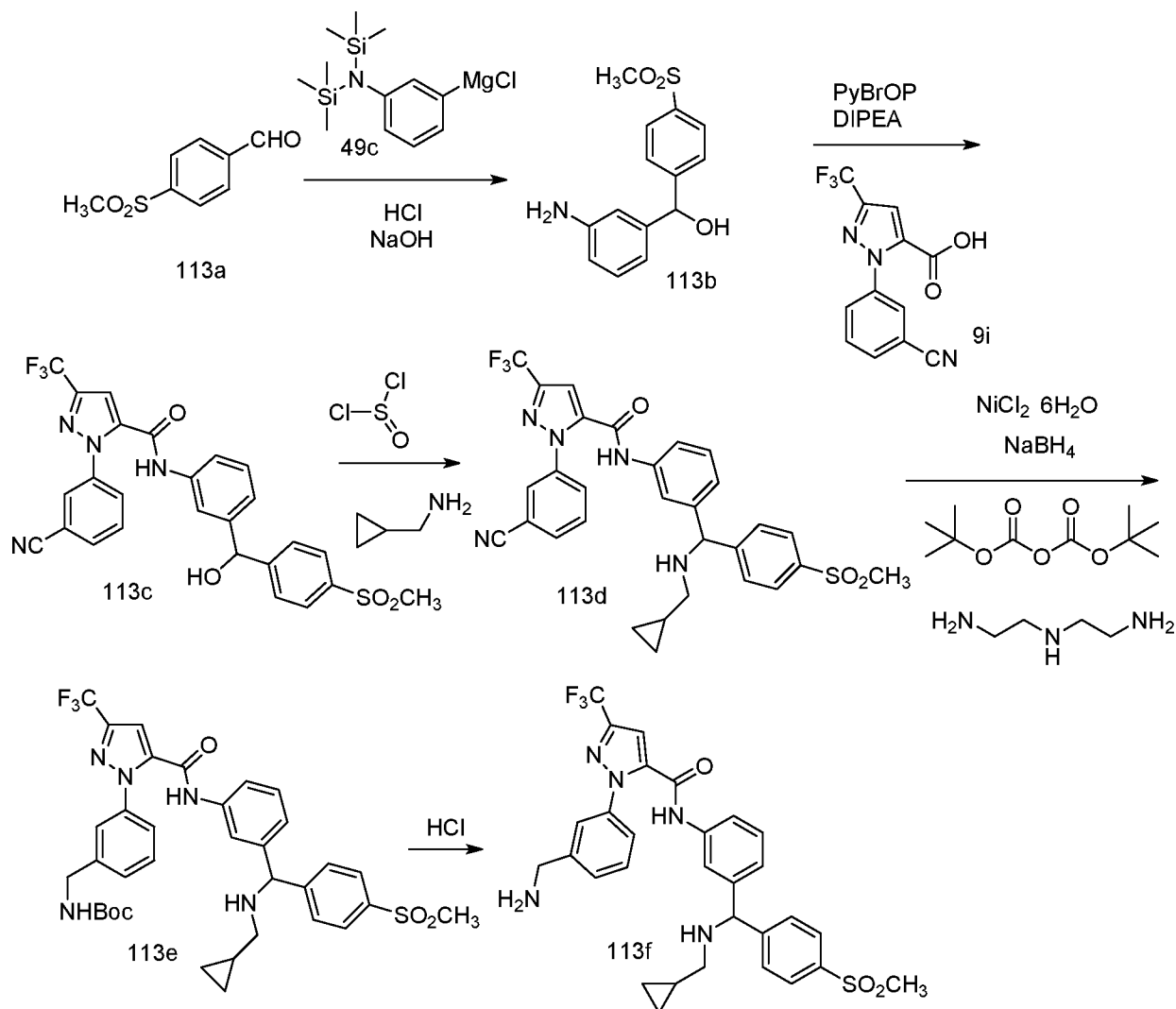
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-сульфамоилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**112e**) (0,164 г, 0,303 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,066 мл, 0,909 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином (0,182 мл, 2,120 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметанамине (0,519 мл, 6,06 ммоль), ацетонитриле (10 мл) и грели при 80°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (CHCl₃/MeOH, 9/1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, выпаривали реакционную смесь досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-сульфамоилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**112f**) (0,072 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,16 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,34 - 7,15 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 2,28 (d, *J* = 4,7 Гц, 3H),

0,92 (s, 1H), 0,46 - 0,33 (m, 2H), 0,05 (q, $J = 4,8$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O) δ 8,15 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 4H), 7,66 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 2,28 (dd, $J = 6,6, 2,5$ Гц, 2H), 0,92 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 0,48 - 0,32 (m, 2H), 0,05 (tt, $J = 5,9, 3,3$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,94; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 593,24 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 595,29 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-сульфамойлфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**112g**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-сульфамойлфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**112f**) (0,065 г, 0,109 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,032 г, 0,137 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,033 г, 0,875 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C , после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,118 мл, 1,093 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-сульфамойлфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**112g**) (28 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,67 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,37 - 2,19 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,93 (dd, $J = 8,7, 4,7$ Гц, 1H), 0,52 - 0,27 (m, 2H), 0,10 - 0,01 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D_2O) δ 7,72 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 5H), 7,33 - 7,15 (m, 3H), 4,88 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,24 (dd, $J = 7,0, 1,7$ Гц, 2H), 0,88 (ddt, $J = 10,8, 7,2, 4,3$ Гц, 1H), 0,47 - 0,25 (m, 2H), 0,05 - -0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,52; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 599,3 (M+1), (ИЭР $^-$) 597,3 (M-1), 633,3 (M+Na); анализ, расчет для: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0,15\text{CHCl}_3$: С, 55,17; Н, 4,95; N, 13,24; эксперимент: С, 55,35; Н, 4,66; N, 12,95.

Схема 113



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**113f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метанола (**113b**)

В раствор 4-(метилсульфонил)бензальдегида (3,68 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)-магния (**49c**) (24,0 мл, 24,0 ммоль), перемешивали при 0°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь обрабатывали 1н. HCl (водн., 50 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, нейтрализовали NaOH (2н., водн.) до pH~8 и экстрагировали этилацетатом (2x80 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями

хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением (3-аминофенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метанола (**113b**) (3,858 г, 70%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,60 – 6,50 (m, 2H), 6,40 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,98 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,62 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,17 (s, 3H); МС (ИЭР+) 300,1 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**113c**)

В раствор (3-аминофенил)(4-(метилсульфонил)фенил)метанола (**113b**) (2,5 г, 9,01 ммоль) в ДМФ (48 мл) добавляли 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (2,53 г, 9,01 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (13,00 мл, 74,6 ммоль), гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 4,29 г, 9,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x80 мл), соевым раствором (80 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**113c**) (4,15 г, 85%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,17 – 8,15 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 3H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,68 – 7,52 (m, 4H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,17 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,95; МС (ИЭР+) 563,2 (M+23).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**113d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**113c**) (1,984 г, 3,67 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,780 мл, 10,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (4,50 мл, 32,3 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обрабатывали циклопропилметанамином (5,38 г, 73,4 ммоль), концентрировали для удаления основной части дихлорметана. В реакционную смесь добавляли ацетонитрил (36 мл), грели при 70°C в течение 14,5 часа и

концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали хлороформом (150 мл), промывали водой (75 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**113d**) (329 мг, 15%) в виде коричневого вязкого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,65 (s, 1H), 8,18 – 8,13 (m, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,96 – 7,50 (m, 9H), 7,32-7,18 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 0,50-0,25 (m, 2H), 0,11 – 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,96; МС (ИЭР+) 594,3 (M+1).

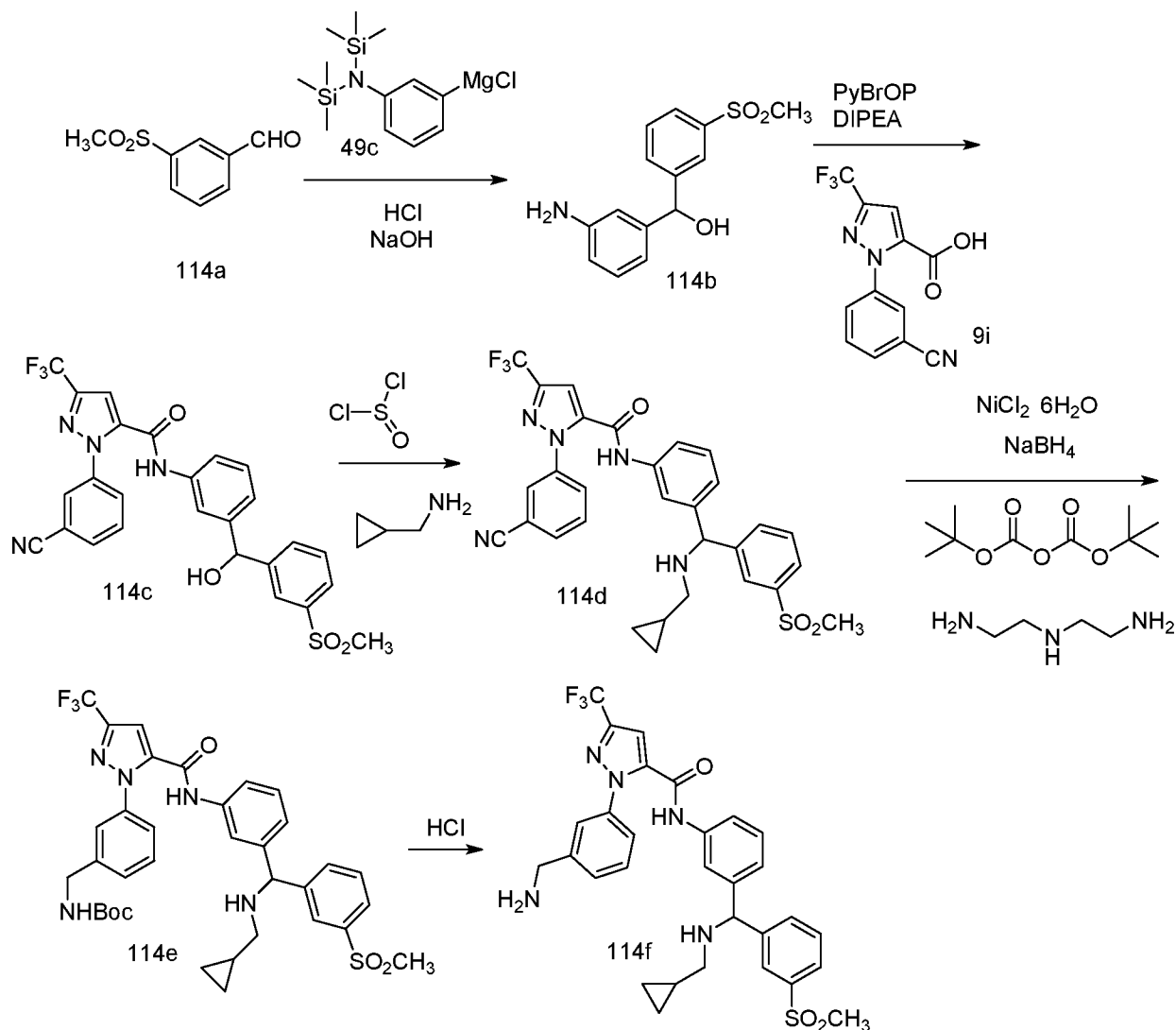
Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**113e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**113d**) (314 мг, 0,529 ммоль) в MeOH (9 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (350 мг, 1,587 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (68,0 мг, 0,286 ммоль), затем медленно боргидрид натрия (204 мг, 5,29 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили $N1$ -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,260 мл, 2,380 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (120 мл), промывали водой (75 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (75 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**113e**) (215 мг, 58%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,69 (s, 1H), 7,87 – 7,82 (m, 2H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,55 – 7,19 (m, 8H), 4,95 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,48 – 0,27 (m, 2H), 0,13 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,78; МС (ИЭР+) 698,4 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**113f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**113e**) (0,188 г, 0,269 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли хлороводород (2,8 мл, 11,21 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**113f**) (107 мг, 66%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,67 (s, 1H), 7,93 – 7,12 (m, 13H), 4,95 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 1,01 – 0,82 (m, 1H), 0,47 – 0,31 (m, 2H), 0,13 – 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,53; МС (ИЭР+): 598,3 (M+1); ИКС (таблетка KBr, см $^{-1}$): 3365, 3006, 2926, 1683, 1553, 1243, 1148; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1,0 \text{H}_2\text{O}$: С, 58,53; Н, 5,24; N, 11,38; эксперимент: С, 58,85; Н, 5,21; N, 11,29.

Схема 114



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**114f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(3-(метилсульфонил)фенил)метанола (**114b**)

В перемешиваемый раствор 3-(метилсульфонил)бензальдегида (**114a**) (1 г, 5,43 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)-фенил)магния (**49c**) (6,51 мл, 6,51 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (13,57 мл, 13,57 ммоль), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением (3-

аминофенил)(3-(метилсульфонил)фенил)метанола (**114b**) (1,004 г, 67%) в виде белого вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,77 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,58 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,53 (dt, $J = 7,5, 1,3$ Гц, 1H), 6,40 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,20 (s, 3H); МС (ИЭР+): 278,1 (M + H).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**114c**)

В 100 мл одногорлой колбе 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,963 г, 3,43 ммоль), (3-аминофенил)(3-(метилсульфонил)фенил)-метанол (**114b**) (0,95 г, 3,43 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (1,629 г, 3,43 ммоль) последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (36,0 мл, 465 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (DIPEA) (4,80 мл, 27,6 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (2x60 мл) и соевым раствором (60 мл) и сушили над безводным MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**114c**) (1,228 г, 66%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,94 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 4H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,18 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,18 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98; МС (ИЭР-): 539,2 (M - 1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**114d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**114c**) (1,18 г, 2,19 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,06 мл, 14,55 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили

триэтиламино (2,70 мл, 19,34 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (22 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,21 г, 43,8 ммоль). Реакционную смесь грели при 70°C в течение 19 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (120 мл), промывали водой (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-50% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**114d**) (208 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,16 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 2H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,80 – 7,51 (m, 7H), 7,33 – 7,18 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,02 – 0,79 (m, 1H), 0,55 – 0,29 (m, 2H), 0,17 – -0,02 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,94; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**114e**)

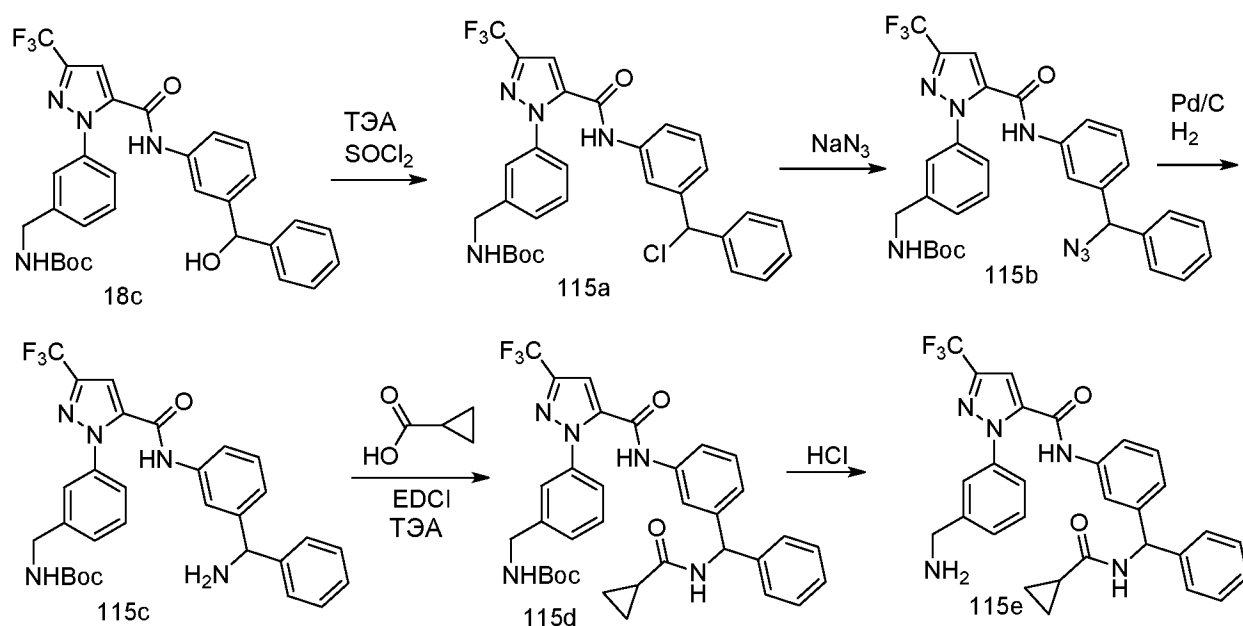
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**114d**) (195 мг, 0,328 ммоль) в MeOH (6 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (217 мг, 0,985 ммоль) и хлорид никеля (II) (42,0 мг, 0,177 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (127 мг, 3,28 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,160 мл, 1,462 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в этилацетате (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**114e**) (135 мг, 59%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,00 (шир.s, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,68 (шир.s, 1H), 7,61 – 7,19 (m, 10H), 4,96 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,16

(s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,99-0,80 (m, 1H), 0,46 – 0,31 (m, 2H), 0,10-0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,78; МС (ИЭР+): 698,4 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**114f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**114e**) (120 мг, 0,172 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли хлороводород (1,8 мл, 7,2 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**114f**) (49 мг, 48%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,17 (s, 2H), 8,46 – 7,37 (m, 13H), 5,81 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,83 – 2,67 (m, 2H), 1,13 (шир.s, 1H), 0,56 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 0,31 (шир.s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77; МС (ИЭР+): 598,3 (M+1); ИКС (таблетка KBr, cm^{-1}): 3433, 3013, 1675, 1616, 1558, 1246, 1143.

Схема 115



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(циклопропанкарбоксамидо(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (115e)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(хлор(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (115a)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (18c) (133 мг, 0,235 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,131 мл, 0,939 ммоль), тионилхлорид (0,026 мл, 0,352 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме с получением трет-бутил-3-(5-((3-(хлор(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (115a) (137 мг, 100%), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(азидо(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (115b)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(3-(хлор(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (115a) (137 мг, 0,235 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли азид натрия (61,1 мг, 0,94 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме, разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (2x10 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (20 мл), солевым раствором (10 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением трет-бутил-3-(5-(3-(азидо(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (115b) (75 мг, 0,127 ммоль, выход 53,9%) в виде бесцветного твердого вещества; МС (ИЭР+) 614,3 (M+Na), 590,3 (ИЭР-) (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(амино(фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (115c)

В суспензию Pd/C (10%, 12,59 мг) в метаноле (20 мл) добавляли трет-бутил-3-(5-(3-(азидо(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (115b) (70 мг, 0,118 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в

вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением трет-бутил-3-(5-(3-(амино(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**115c**) (24 мг, выход 35,9%) в виде бесцветной пены; МС (ИЭР+) 566,3 (M+1); (ИЭР-) 564,3 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-((3-(циклопропанкарбоксамидо(фенил)метил)-фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**115d**)

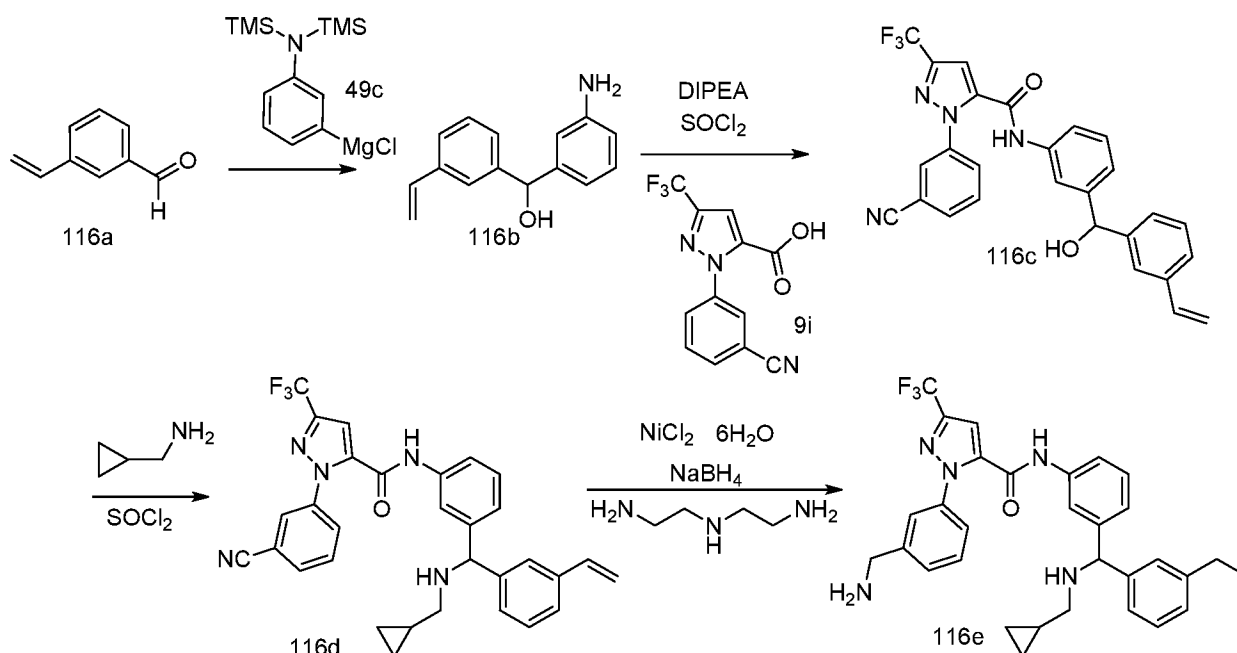
В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(амино(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**115c**) (24 мг, 0,042 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли циклопропанкарбоновую кислоту (5,07 мкл, 0,064 ммоль), триэтиламин (0,024 мл, 0,170 ммоль) и EDCI (16,27 мг, 0,085 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением трет-бутил-3-(5-(3-(циклопропанкарбоксамидо-(фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**115d**) (23 мг, 0,036 ммоль, выход 86%); МС (ИЭР+) 656,4 (M+Na); (ИЭР-) 632,3 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(циклопропанкарбоксамидо(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**115e**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-(циклопропанкарбоксамидо(фенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**115d**) (21 мг, 0,033 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли конц. хлороводород (0,033 мл, 0,133 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(циклопропанкарбоксамидо(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**115e**) (0,016 г, 0,030 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,78 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,30 (s, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 3H), 7,52 (q, J = 2,1 Гц, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 7,04 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,08 (d, J =

8,4 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 0,68 (s, 2H), 0,66 (s, 2H); МС (ИЭР+) 534,4 (M+1); (ИЭР-) 532,3 (M-1).

Схема 116



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-этилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**116e**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(3-винилфенил)метанола (**116b**)

В перемешиваемый раствор 3-винилбензальдегида (**116a**) (1,32 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(3-винилфенил)метанола (**116b**) (1,2 г, выход 53,33%) в виде красно-коричневой маслянистой жидкости, которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-винилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**116c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,947 г, 6,924 ммоль) в толуоле (50 мл) и 15 каплях ДМФ добавляли SOCl_2 (0,928 мл, 12,78 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 часа и концентрировали для удаления летучего растворителя. Полученный остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли (3-аминофенил)(3-винилфенил)метанол (**116b**) (1,2 г, 5,326 ммоль), триэтиламин (7,2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями 10%-70% этилацетата в гексане) с получением продукта {3-[Гидрокси-(3-винилфенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**116c**) (2,1 г, 80,76%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J = 17,7, 10,9$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,78 (dd, $J = 17,6, 1,1$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,24 (dd, $J = 11,0, 1,0$ Гц, 1H).

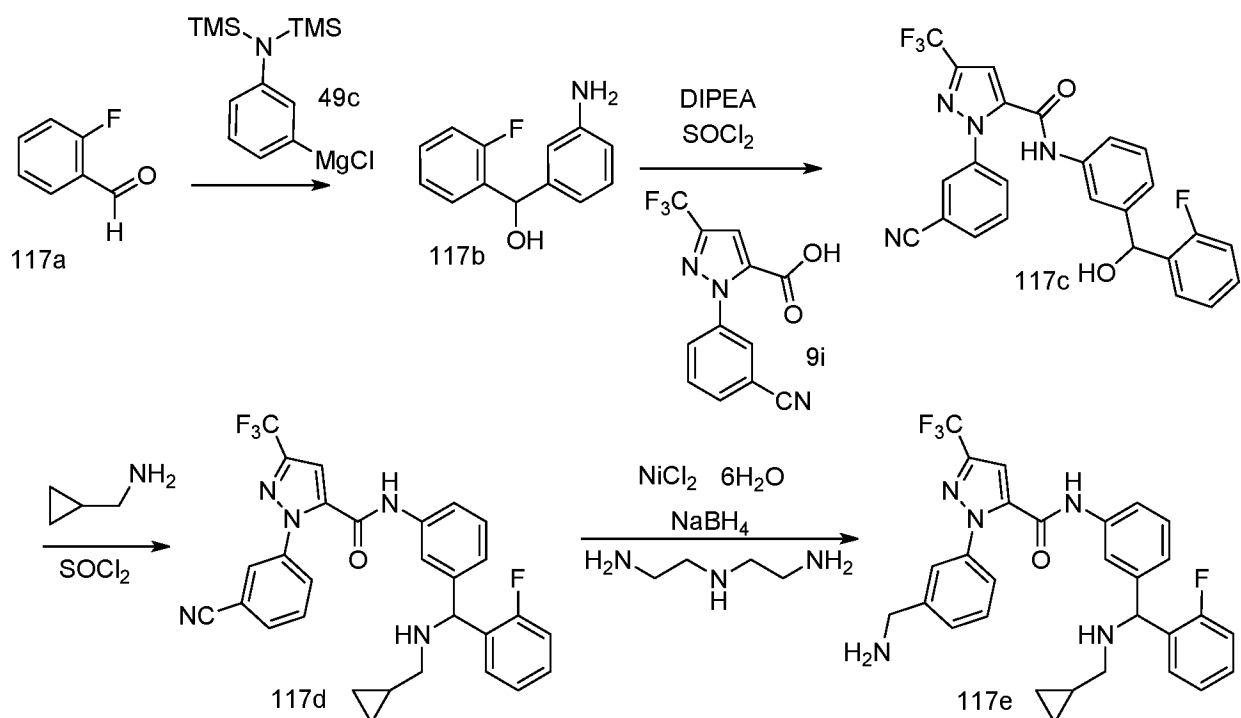
Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(3-винилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**116d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-винилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**116c**) (2,1 г, 4,299 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,65 мл, 8,598 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли циклопропилметанамин (5,6 мл, 64,485 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(3-винилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**116d**) (4,9 г) в виде красно-коричневой клейкой жидкости, который использовали в таком виде без дополнительной очистки.

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметиламино)(3-этилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**116e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(3-винилфенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**116d**) (4,9 г, неочищенный, 8,986 ммоль) в MeOH (50 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (2,67 г, 11,233 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (2,03 г, 53,916 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (4,85 мл, 44,92 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметиламино)(3-этилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**116e**) (0,041 г, выход 1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,28 - 7,17 (m, 5H), 7,04 (q, J = 3,2, 2,7 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,56 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,29 (dd, J = 7,8, 5,1 Гц, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 1,01 - 0,86 (m, 1H), 0,46 - 0,35 (m, 2H), 0,06 (q, J = 4,9 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79; МС (ИЭР+) 548,3 (M+1); (ИЭР-) 546,3 (M-1).

Схема 117



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (117e)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2-фторфенил)метанола (117b)

В перемешиваемый раствор 2-фторбензальдегида (117a) (1,32 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (49c) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,5 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(2-фторфенил)метанола (117b) (1,8 г, выход 77,92%) в виде красно-коричневой маслянистой жидкости.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-фторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (117c)

В перемешиваемый раствор 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (9i) (3,02 г, 10,770 ммоль) в толуоле (50 мл) и 15 каплях ДМФ добавляли SOCl₂ (2,365 г, 19,88 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 часа и концентрировали для удаления летучего растворителя. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и добавляли (3-аминофенил)(2-фторфенил)метанол (117b) (1,8 г, 8,284 ммоль), затем по каплям добавляли триэтиламин (10,8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (10%-70% этилацетата в гексане) с получением продукта {3-[(2-фторфенил)гидроксиметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (117c) (2,1 г) в виде красно-коричневой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,21 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,05 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,2, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 3H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,12 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 4,2 Гц, 1H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**117d**)

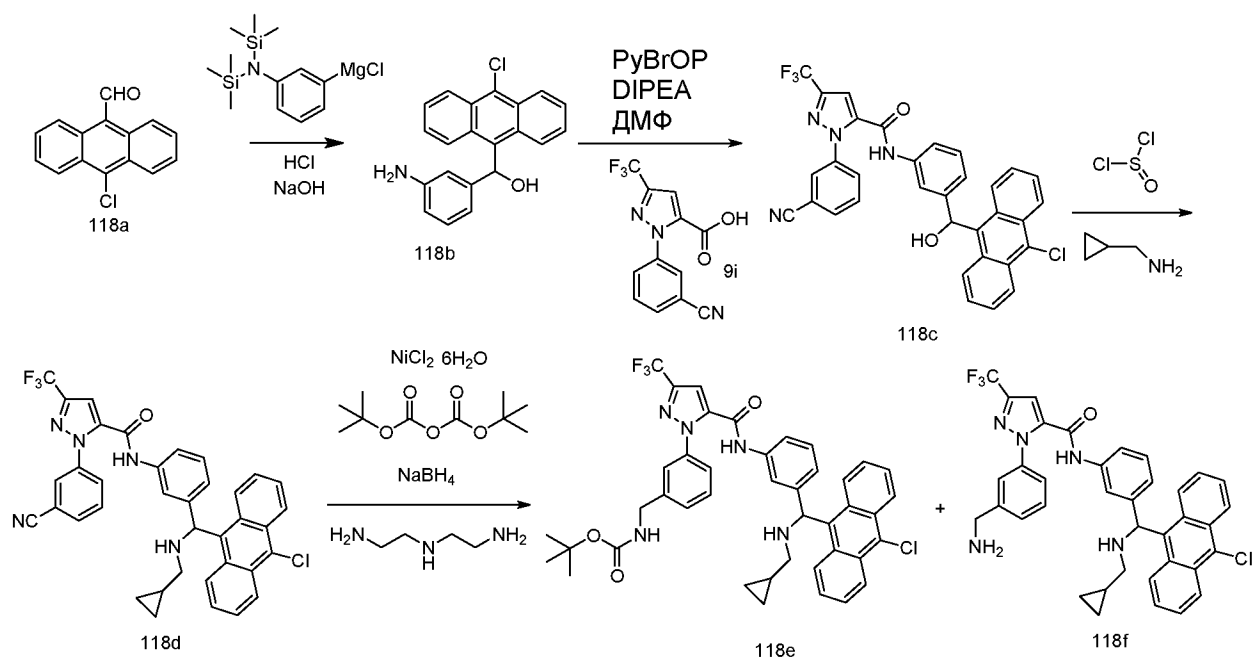
В раствор {3-[(2-фторфенил)гидроксиметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**117c**) (2,1 г, 4,371 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,65 мл, 8,742 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли циклопропилметанамин (5,7 мл, 65,568 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**117d**) (1,05 г, выход 45,06%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости.

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**117e**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**117d**) (1,05 г, 1,968 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,584 г, 2,46 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,45 г, 11,808 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,06 мл, 9,84 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**117e**) (0,29 г, выход 27,43%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,37 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 5H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,28 (t, J

= 7,8 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 10,7, 8,2 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,34 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 0,94 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 0,48 - 0,35 (m, 2H), 0,12 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79, -118,99; МС (ИЭР+) 538,3 (M+1); (ИЭР-) 536,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,75\text{HCl}$: С, 54,61; Н, 4,70; N, 10,98; эксперимент: С, 54,63; Н, 4,50; N, 11,17.

Схема 118



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**118f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(10-хлорантрацен-9-ил)метанола (**118b**)

В перемешиваемый раствор 10-хлорантрацен-9-карбальдегида (**118a**) (2 г, 8,31 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (2,95 г, 9,97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (10,39 мл, 20,77 ммоль), перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (12,46 мл, 24,93 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH_4Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(10-хлорантрацен-9-

ил)метанола (**118b**) (2,375 г, 7,11 ммоль, выход 86%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,49 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Гц, 2H), 7,78 - 7,60 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 6,6$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 6,90 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38 - 6,31 (m, 2H), 4,91 (s, 2H, обмен с D_2O); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 8,61 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,51 (dd, $J = 8,7, 1,2$ Гц, 2H), 7,69 (ddd, $J = 8,9, 6,5, 1,1$ Гц, 2H), 7,54 (dd, $J = 8,9, 6,6$ Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,55 - 6,43 (m, 2H), 6,37 (dd, $J = 7,7, 2,2$ Гц, 1H); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^-$) 332,3 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**118c**)

В 100 мл одностороннюю колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (1,264 г, 4,49 ммоль), (3-аминофенил)(10-хлорантрацен-9-ил)метанол (**118b**) (1,5 г, 4,49 ммоль), гексафторфосфат бром-триспиридинофосфония (PyBrOP , 2,51 г, 5,39 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (26,1 мл, 337 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,91 мл, 22,47 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (75 мл), экстрагировали хлороформом (2x75 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**118c**) (1,823 г, выход 68,0%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР $^-$) 595,2 (M-1).

Стадия 3: Получение N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**118d**)

В раствор N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**118c**) (1,685 г, 2,82 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,618 мл, 8,47 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином (1,693 мл, 19,76 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметанамине (4,84 мл, 56,5 ммоль) и ацетонитриле (20 мл) и грели реакционную смесь при 80°C в

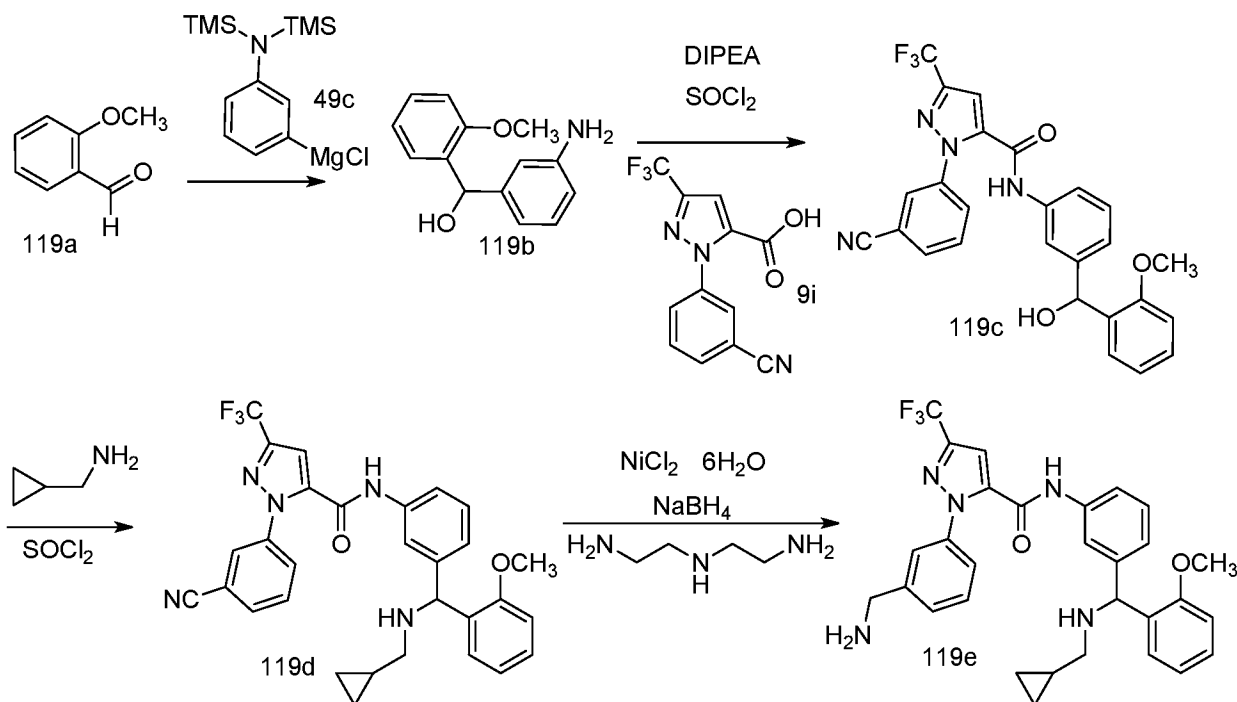
течение 16 часов, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 3/7, об./об.) указывал на завершение взаимодействия; выпаривали реакционную смесь досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**118d**) (0,903 г, 1,389 ммоль, выход 49,2%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+) 649,19.

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**118f**)

В перемешиваемый раствор N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)-метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**118d**) (831 мг, 1,278 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), охлажденный до 0°C, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,837 г, 3,83 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,380 г, 1,598 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,283 г, 7,668 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при 0°C, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)-этан-1,2-диамин (1,381 мл, 12,78 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 100%)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**118e**) (0,463 г, 0,614 ммоль, выход 48,0%) в виде желтого твердого вещества и 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**118f**) (0,143 г, 0,219 ммоль, выход 17,10%), который выделяли в виде свободного основания. Свободное основание соединения **118f** обрабатывали 12н. водной HCl (7 экв., 0,13 мл) в 2 мл IPA и перемешивали в течение 10 минут, затем растирали с диэтиловым эфиром, кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили при пониженном давлении в течение 16 часов с получением гидрохлоридной соли

1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((10-хлорантрацен-9-ил)(циклопропилметиламино)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**118f**) (50 мг) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,83 - 8,57 (m, 3H), 8,40 (s, 3H), 8,20 (m, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,66 - 7,45 (m, 6H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,09 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,21 - 1,07 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,33 - 0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,86; МС (ИЭР+) 654,3 (M+1); (ИЭР-) 652,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 57,55; Н, 4,86; Cl, 14,92; N, 9,07; эксперимент: С, 57,29; Н, 4,96; Cl, 14,96; N, 8,87.

Схема 119



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**119e**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2-метоксифенил)метанола (**119b**)

В перемешиваемый раствор 2-метоксибензальдегида (**119a**) (1,36 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-

хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(2-метоксифенил)метанола (**119b**) (0,8 г, выход 35%) в виде красно-коричневой маслянистой жидкости.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**119c**)

В перемешиваемый раствор 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**9i**) (1,275 г, 4,536 ммоль) в толуоле (50 мл) и 15 каплях ДМФ добавляли SOCl_2 (0,618 мл, 12,78 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 часа и концентрировали для удаления летучего растворителя. Полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и добавляли (3-аминофенил)(2-метоксифенил)метанол (**119b**) (0,8 г, 3,5 ммоль), затем по каплям добавляли триэтиламин (4,8 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (10%-70% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**119c**) (1,8 г, 80,76%) в виде красно-коричневой маслянистой жидкости, которая отверждалась при стоянии; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,66 (s, 1H), 8,20 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,05 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 2H), 6,03 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**119d**)

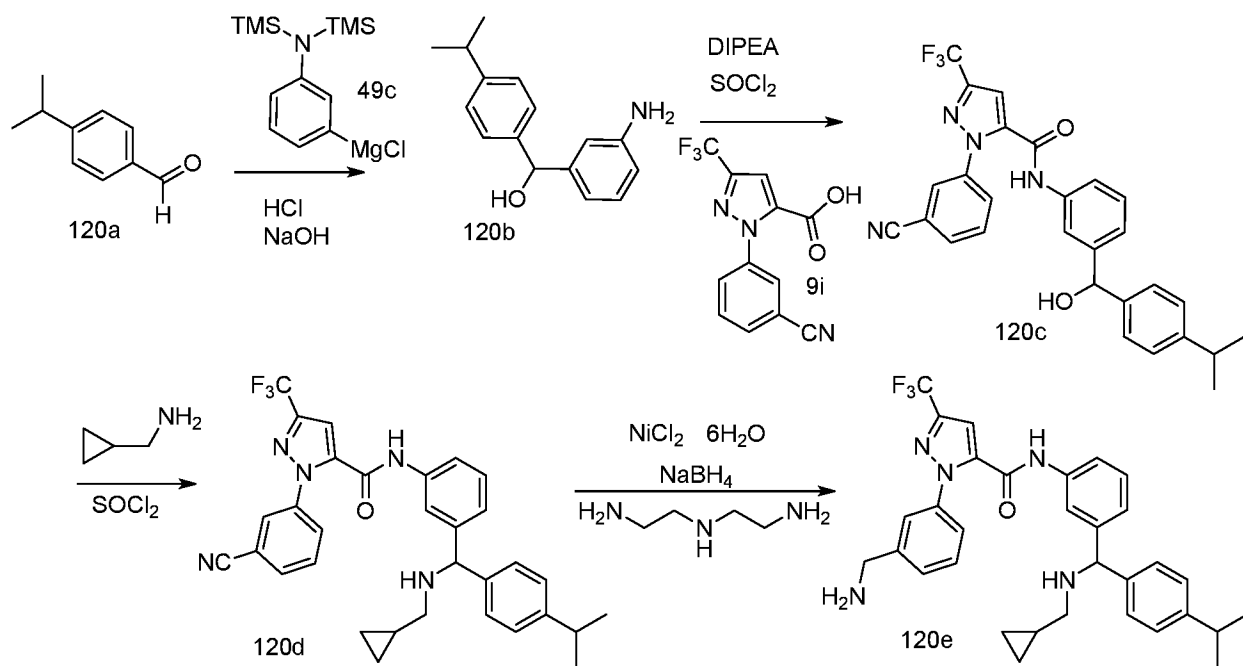
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**119c**) (1,8 г, 3,655 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,87 г, 7,310 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,9 г, 54,82 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток (неочищенный, 4,2 г) {3-[(циклопропилметиламино)(2-фторфенил)-

метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**119d**) в виде красно-коричневой маслянистой жидкости использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**119e**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)(2-фторфенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**119d**) (неочищенного, 4,2 г) в MeOH (50 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (2,28 г, 9,628 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (1,748 г, 46,212 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (4,85 мл, 44,92 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**119e**) (210 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением продукта, который растворяли в метаноле, добавляли 10 экв. конц. HCl и концентрировали досуха в вакууме с получением соли HCl 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**119e**) (10 мг); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,49 (s, 3H), 7,84 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,06 (ddd, J = 14,9, 7,9, 1,0 Гц, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,81 - 2,67 (m, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 1H), 0,62 - 0,49 (m, 2H), 0,32 - 0,20 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79; МС (ИЭР+) 550,04 (M+1); (ИЭР-) 548,3 (M-1).

Схема 120



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**120e**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(4-изопропилфенил)метанола (**120b**)

В перемешиваемый раствор 4-изопропилбензальдегида (**120a**) (1,48 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(4-изопропилфенил)метанола (**120b**) (1,85 г, выход 81%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**120c**)

В перемешиваемый раствор 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**9i**) (2,726 г, 9,696 ммоль) в толуоле (50 мл) и 15 каплях ДМФ добавляли SOCl₂ (2,129 г, 17,900 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 часа и концентрировали для удаления летучего растворителя. Полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и добавляли (3-

аминофенил)(4-изопропилфенил)метанол (**120b**) (1,85 г, 7,46 ммоль), затем по каплям добавляли триэтиламин (7,2 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (10%-70% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**120c**) (3,1 г, 82,44%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,15 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Гц, 3H), 5,86 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,63 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 2,83 (p, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**120d**)

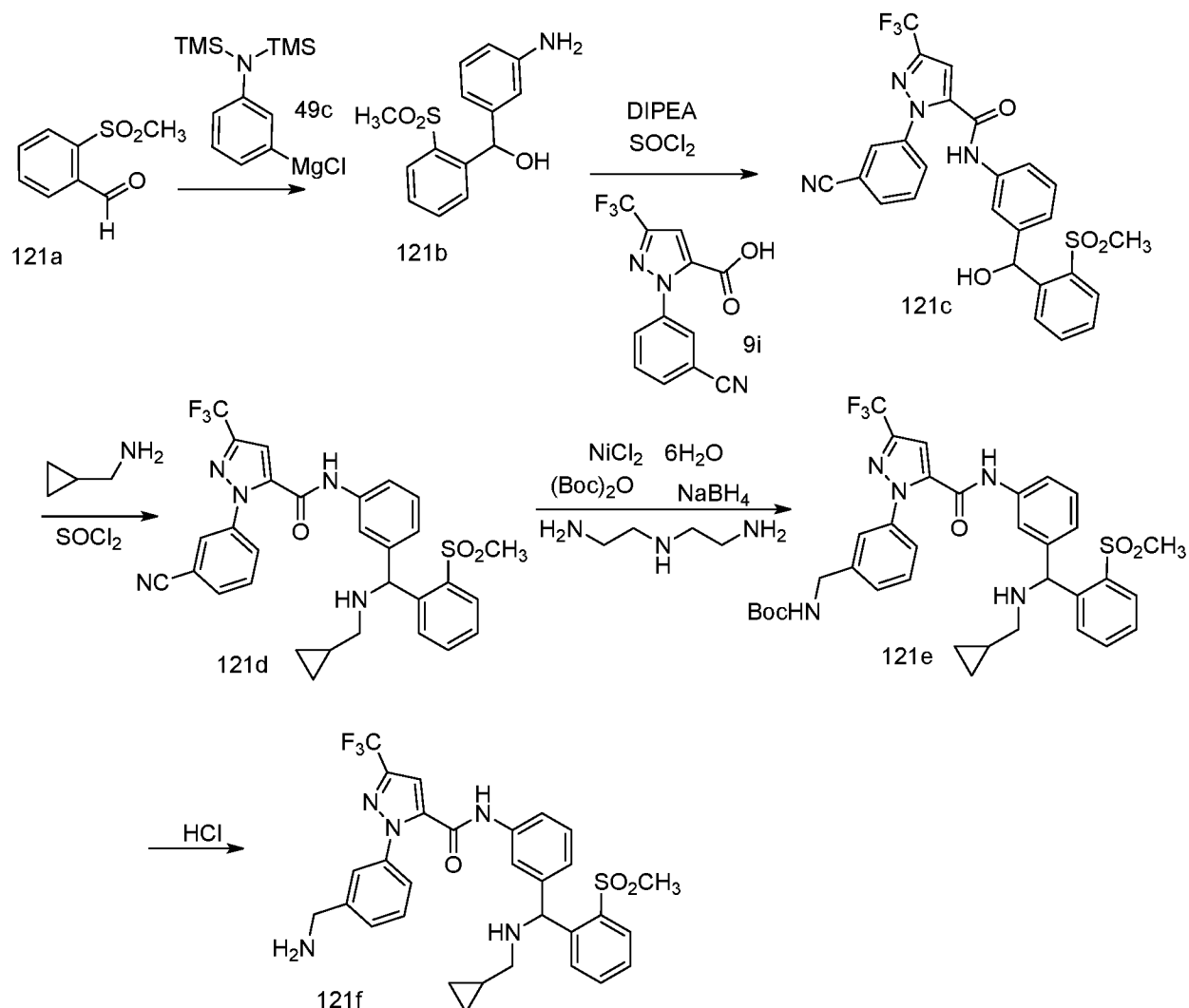
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**120c**) (3,8 г, 7,53 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,89 г, 12,288 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли циклопропилметанамин (8,0 мл, 92,17 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**120d**) (1,05 г, выход 30,64%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**120e**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**120d**) (1,05 г, 1,883 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,559 г, 2,353 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,427 г, 11,298

ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,2 мл, 11,83 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**120e**) (168 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением продукта (**120e**) в виде свободного основания, который растворяли в метаноле, добавляли 10 экв. конц. HCl и концентрировали досуха в вакууме с получением соли HCl 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-изопропилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**120e**) (10 мг); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,07 (s, 2H), 8,52 (s, 3H), 7,88 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,72 (d, *J* = 3,6 Гц, 2H), 7,69 – 7,49 (m, 7H), 7,43 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 5,58 – 5,44 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,87 (p, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,70 (q, *J* = 6,1 Гц, 2H), 1,26 – 1,08 (m, 7H), 0,59 – 0,49 (m, 2H), 0,35 – 0,25 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; MS (ИЭР+) 562,4 (M+1); (ИЭР-) 560,4 (M-1); анализ, расчет для C₃₂H₃₄F₃N₅O·1,95HCl·1,75H₂O: C, 57,86; H, 5,99; Cl, 10,41; N, 10,54; эксперимент: C, 58,01; H, 6,02; Cl, 10,03; N, 10,06.

Схема 121



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**121f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2-(метилсульфонил)фенил)метанола (**121b**)

В раствор 2-(метилсульфонил)бензальдегида (**121a**) (3,80 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (24,00 мл, 24,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь обрабатывали 1н. HCl (водн., 50 мл), перемешивали при КТ в течение 1 часа, нейтрализовали NaOH (2н., водн.) до pH = ~8 и экстрагировали этилацетатом (2x80 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до

19:1)] с получением (3-аминофенил)(2-(метилсульфонил)фенил)метанола (**121b**) (4,912 г, 89%) в виде белой пены; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,92 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,73 – 7,47 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,48 (dt, $J = 7,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,41 (ddd, $J = 8,0, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,13 (s, 3H); МС (ИЭР+): 300,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**121c**)

В раствор (3-аминофенил)(2-(метилсульфонил)фенил)метанола (**121b**) (3,46 г, 12,48 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляли 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (3,51 г, 12,48 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (18,00 мл, 103 ммоль), гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 5,93 г, 12,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (240 мл), промывали водой (2x100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**121c**) (5,302 г, 79%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,77 – 7,49 (m, 7H), 7,28 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,23 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,94; МС (ИЭР+): 563,2 (M+Na).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**121d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**121c**) (3,407 г, 6,30 ммоль) в дихлорметане (80 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,2 мл, 16,21 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (7,00 мл, 50,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь обрабатывали циклопропилметанамином (8,45 мл, 95 ммоль) и концентрировали для удаления основной части дихлорметана, после чего добавляли ацетонитрил (60 мл), перемешивали при 70°C в течение 13 часов и при

температуре обратной конденсации в течение 5 часов. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством циклопропилметанамина (5 мл, 55,92 ммоль), кипятили с обратным холодильником в течение 14 часов и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали хлороформом (240 мл), промывали водой (100 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**121d**) (976 мг, 26%) в виде коричневого вязкого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,68 (s, 1H), 8,18 – 8,15 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 – 7,46 (m, 7H), 7,36 – 7,22 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 0,98-0,80 (m, 1H), 0,47 – 0,26 (m, 2H), 0,16 – -0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,94; МС (ИЭР+): 594,3 (M+H).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**121e**)

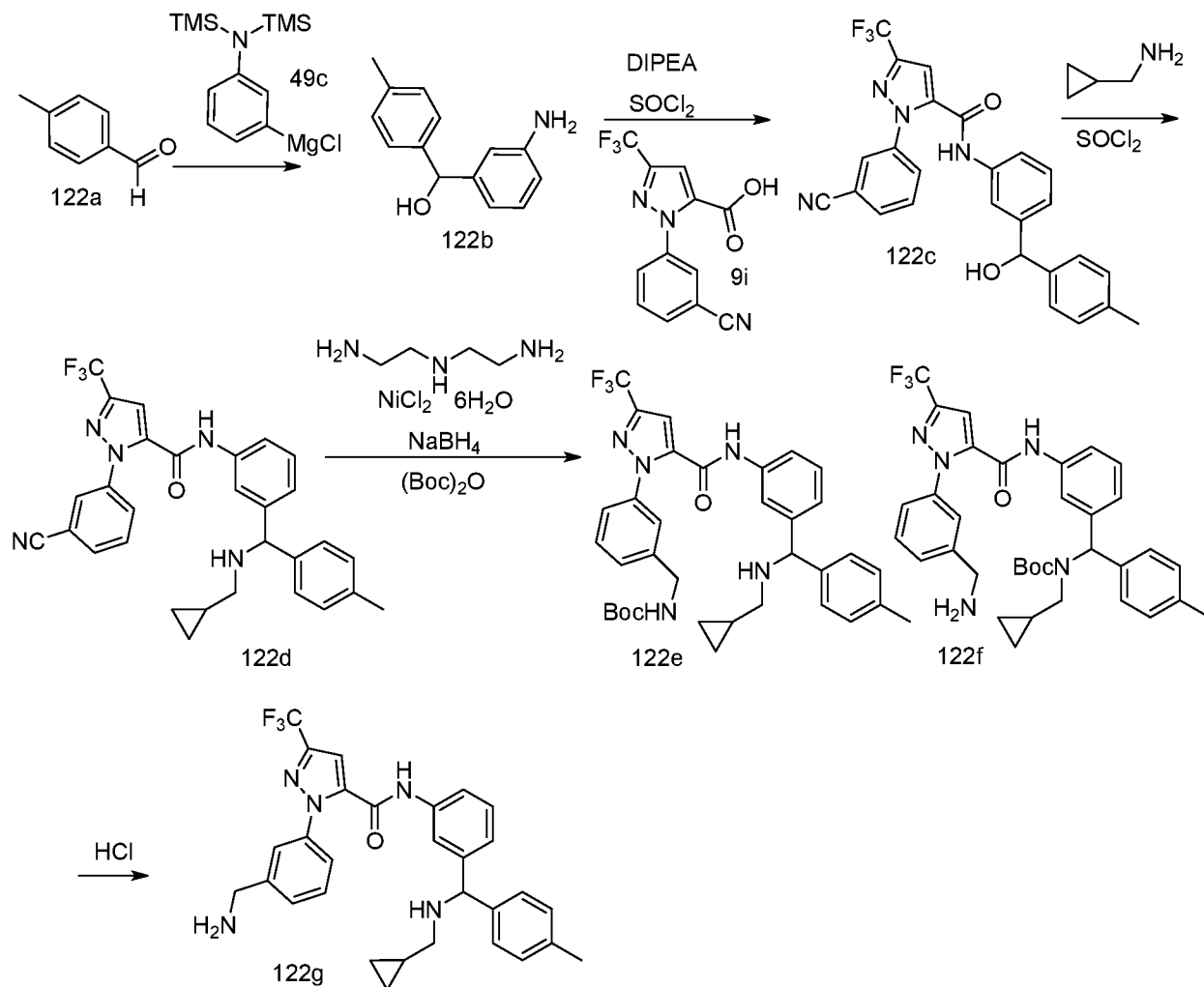
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**121d**) (700 мг, 1,179 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (780 мг, 3,54 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (0,3 ммоль), затем медленно боргидрид натрия (455 мг, 11,79 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,570 мл, 5,22 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (150 мл), промывали водой (75 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (75 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (75 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1), затем хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**121e**) (368 мг, 45%) в виде белой пены; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,64 (s, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,66 – 7,16 (m, 13H), 5,89 (s, 1H), 4,14 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H),

3,22 (s, 3H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 0,93 – 0,70 (m, 1H), 0,42-0,22 (m, 2H), 0,09 – -0,07 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,62; МС (ИЭР+): 698,4 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**121f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**121e**) (0,344 г, 0,493 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли хлороводород (5,2 мл, 20,8 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**121f**). Очищенный продукт **121f** растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 4н. HCl (водн., 0,45 мл), затем концентрировали досуха с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-(метилсульфонил)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**121f**) (224 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,66 – 7,53 (m, 3H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 6,62 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 5,9 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,02 – 2,64 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 0,58 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 0,33 (s, 2H); ^1H ЯМР (D_2O обм. ЯМР, 300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 – 7,39 (m, 13H), 6,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 1H), 1,15-0,95 (m, 1H), 0,67-0,50 (m, 2H), 0,37-0,22 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77; МС (ИЭР+): 598,3 (M+1); ИКС (таблетка KBr, cm^{-1}): 3433, 3015, 1672, 1612, 1553, 1246, 1149; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 50,99; Н, 5,14; N, 9,91; эксперимент: С, 50,86; Н, 5,03; N, 9,73.

Схема 122



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино))(п-толуил)метил)фенил-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**122g**)

Стадия 1: Получение (4-аминофенил)(п-толуил)метанола (**122b**)

В перемешиваемый раствор 4-метилбензальдегида (**122a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с

получением (4-аминофенил)(п-толуил)метанола (**122b**) (1,5 г, выход 65%) в виде серого порошка.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(п-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**122c**)

В перемешиваемый раствор 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**9i**) (2,57 г, 9,142 ммоль) в толуоле (50 мл) и 15 каплях ДМФ добавляли SOCl_2 (2,0 г, 16,879 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 часа и концентрировали для удаления летучего растворителя. Полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и добавляли (4-аминофенил)(п-толуил)-метанол (**122b**) (1,5 г, 7,033 ммоль), затем по каплям добавляли триэтиламин (7,2 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (10%-70% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(п-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**122c**) (1,8 г, 53,7%) в виде коричневой клейкой жидкости.

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино))(п-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**122d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(п-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**122c**) (1,8 г, 3,777 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,6 мл, 7,555 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и добавляли циклопропилметанамин (4,9 мл, 56,669 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино))(п-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**122d**) (1,1 г, выход 55%) в виде коричневой клейкой жидкости.

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(((3-(((циклопропилметил)амино))(п-толуил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата

(**122e**) и трет-бутил-((3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(п-толуил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**122f**)

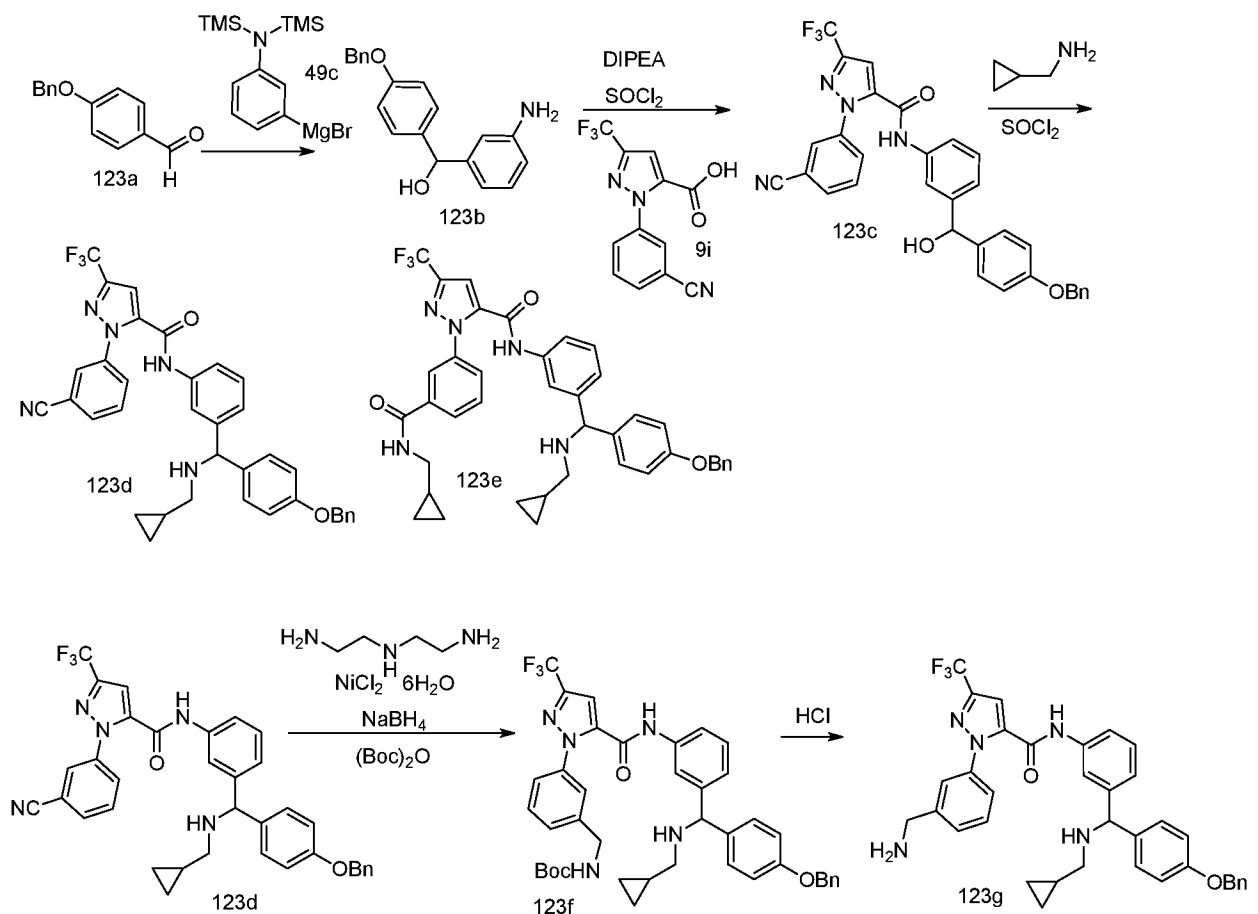
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(п-толуил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**122d**) (1,1 г, 2,077 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,542 г, 2,284 ммоль) и Вос-ангидрид (2,4 мл, 10,385 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,94 г, 24,926 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,1 мл, 10,385 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-((3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(п-толуил)метил)-циклопропилметил)карбамата (**122f**) (0,214 г) в виде белого твердого вещества и трет-бутил-3-(5-(((циклопропилметил)амино)(п-толуил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**122e**) (0,445 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(п-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**122g**)

Смесь трет-бутил-3-(5-(((циклопропилметил)амино)(п-толуил)метил)фенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**122e**) (0,445 г, 0,702 ммоль) и трет-бутил-((3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(п-толуил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**122f**) (0,214 г, 0,337 ммоль) растворяли по отдельности в метаноле (2,5 мл) и добавляли конц. HCl (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Анализы ЯМР остатков в метаноле и ТСХ указывали на получение одинаковых соединений. Объединяли продукты, сушили и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-150% метанола в дихлорметане) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-

(((циклопропилметил)-амино)(п-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**122g**) (0,2 г, 36,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,19 - 10,00 (m, 2H), 8,55 (d, $J = 5,7$ Гц, 3H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 7,64 (dq, $J = 7,8, 2,3$ Гц, 3H), 7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 5,53 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,22 - 1,10 (m, 1H), 0,60 - 0,49 (m, 2H), 0,30 (q, $J = 3,2, 1,6$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,78; МС (ИЭР+) 534,4 (M+1); 532,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2,75\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 52,38; Н, 5,68; Cl, 14,17; N, 10,18: эксперимент: С, 52,64; Н, 5,74; Cl, 13,95; N, 9,83.

Схема 123



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**123g**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(4-(бензилокси)фенил)метанола (**123b**)

В перемешиваемый раствор 4-(бензилокси)бензальдегида (**123a**) (2,122 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли бромид (3-

(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления хлороводорода (25,00 мл, 25,00 ммоль), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением (3-аминофенил)(4-(бензилокси)фенил)метанола (**123b**) (2,691 г, выход 88%) в виде густой желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,45 – 7,28 (m, 5H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 8,2, 7,1 Гц, 3H), 6,55 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,48 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,37 (ddd, *J* = 7,9, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 5,58 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,45 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,97 (s, 2H).

Стадия 2: Получение N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**123c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,73 г, 9,69 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли (3-аминофенил)(4-(бензилокси)фенил)метанол (**123b**) (2,691 г, 8,81 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,67 мл, 44,1 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 4,93 г, 10,57 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**123c**) (2,309 г, 4,06 ммоль, выход 46,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,44 - 7,21 (m, 9H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,61 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H); MS (ИЭР+) 591,3 (M+Na); (ИЭР-) 567,3 (M-1).

Стадия 3: Получение N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**123d**)

В раствор N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(гидроксиметил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (123c) (2,309 г, 4,06 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,89 мл, 12,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином (1,057 мл, 12,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (7,04 мл, 81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 48 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением

1. N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (123d) (0,683 г, 1,099 ммоль, выход 27,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 8H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,17 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,95 – 6,89 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,27 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,92 (dt, $J = 12,8, 4,7$ Гц, 1H), 0,44 – 0,31 (m, 2H), 0,04 (td, $J = 5,1, 3,4$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,96; МС (ИЭР+) 622,4 (M+1); (ИЭР-) 620,9 (M-1), 656,3 (M+Cl).
2. N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-(циклопропилметилкарбамоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (123e) (0,6 г, 0,865 ммоль, выход 21,30%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,77 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,68 – 7,57 (m, 4H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 7H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,16 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,95 – 6,89 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,15 (dd, $J = 6,9, 5,5$ Гц, 2H), 2,27 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,02 (tdd, $J = 8,2, 6,0, 3,2$ Гц, 1H), 0,96 – 0,81 (m, 1H), 0,48 – 0,30 (m, 4H), 0,27 – 0,16 (m, 2H), 0,09 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79; МС (ИЭР+) 694,4 (M+1); (ИЭР-) 692,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 68,36; Н, 5,59; F, 8,11; N, 9,97; эксперимент: С, 68,37; Н, 5,55; F, 7,64; N, 9,87.

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((4-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**123f**)

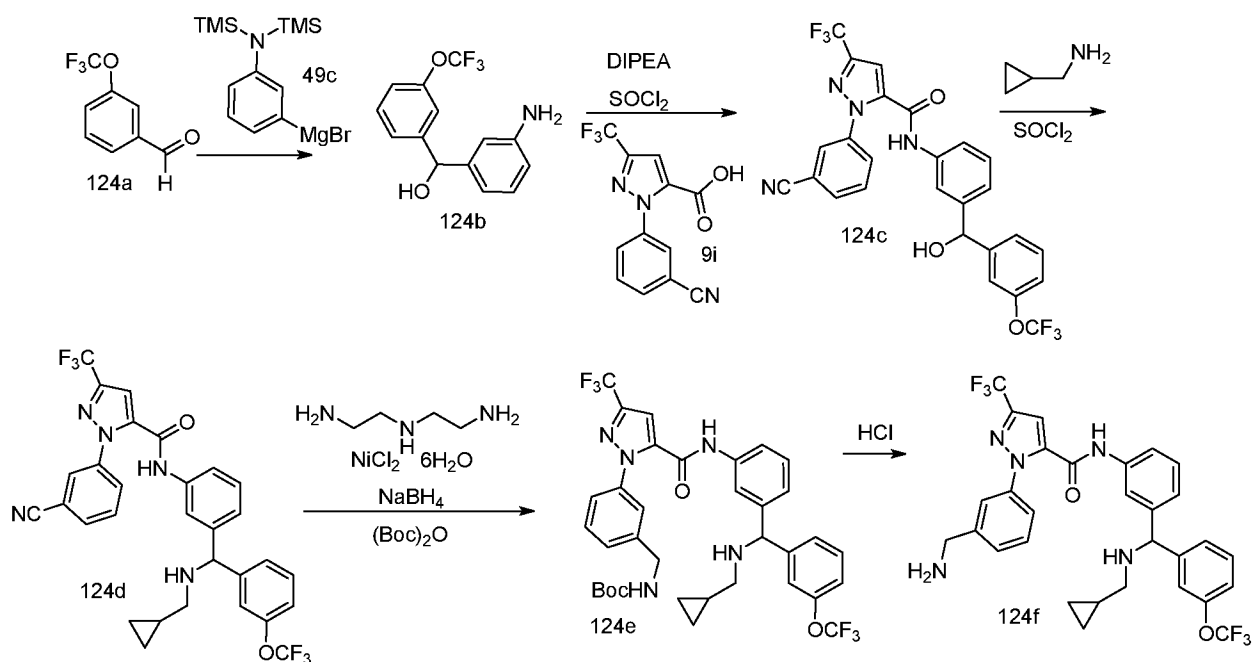
В раствор N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**123d**) (0,68 г, 1,094 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,716 г, 3,28 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,286 г, 1,203 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,317 г, 8,20 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,358 мл, 3,28 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(3-((4-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**123f**) (0,304 г, 0,419 ммоль, выход 38,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 4H), 7,38 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,27 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,00 – 0,83 (m, 1H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,09 – 0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; MS (ИЭР+) 726,4 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**123g**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((4-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**123f**) (0,32 г, 0,441 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводород (0,919 мл, 11,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(циклопропилметиламино)метил)-

фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**123g**) (0,228 г, 0,364 ммоль, выход 83%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 4,2, 2,3$ Гц, 3H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,14 (m, 10H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,27 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,32 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76; МС (ИЭР+) 626,4 (M+1); (ИЭР-) 660,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 65,34; Н, 5,79; N, 10,58; эксперимент: С, 65,39; Н, 5,55; N, 10,50.

Схема 124



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**124f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(3-(трифторметокси)фенил)метанола (**124b**)

В перемешиваемый раствор 3-(трифторметокси)бензальдегида (**124a**) (1,9 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-фенил)магния (**49c**) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления хлороводорода (25,00 мл, 25,00 ммоль), перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем

колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением (3-аминофенил)(3-(трифторметокси)фенил)метанола (**124b**) (1,5 г, выход 53%) в виде густой желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 – 7,29 (m, 3H), 7,18 (ddt, $J = 7,9, 2,5, 1,2$ Гц, 1H), 6,93 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,58 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,51 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,40 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,91 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,57 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,05 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -56,58; МС (ИЭР+) 284,2 (M+1), 306,2 (M+Na); (ИЭР-) 282,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,495 г, 5,32 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли (3-аминофенил)(3-(трифторметокси)фенил)метанол (**124b**) (1,369 г, 4,83 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,21 мл, 24,17 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 2,70 г, 5,80 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124c**) (2,081 г, 3,81 ммоль, выход 79%) в виде желтого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,58 (ddd, $J = 8,1, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 6,18 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,76 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -56,62, -60,98; МС (ИЭР+) 569,2 (M+Na); (ИЭР-) 545,2 (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**124d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124c**) (0,44 г, 0,734 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат

(0,481 г, 2,202 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,192 г, 0,807 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,212 г, 5,50 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,240 мл, 2,202 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и воде (60 мл). Отделяли водную фазу и снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединяли органические экстракты, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**124d**) (0,304 г, 0,432 ммоль, выход 58,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,57 – 7,38 (m, 6H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,39 – 2,16 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,99 – 0,83 (m, 1H), 0,43 – 0,30 (m, 2H), 0,09 – -0,01 (m, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -56,60, -60,80; MS (ИЭР+) 704,4 (M+1), 727,5 (M+Na), (ИЭР-) 703,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124e**)

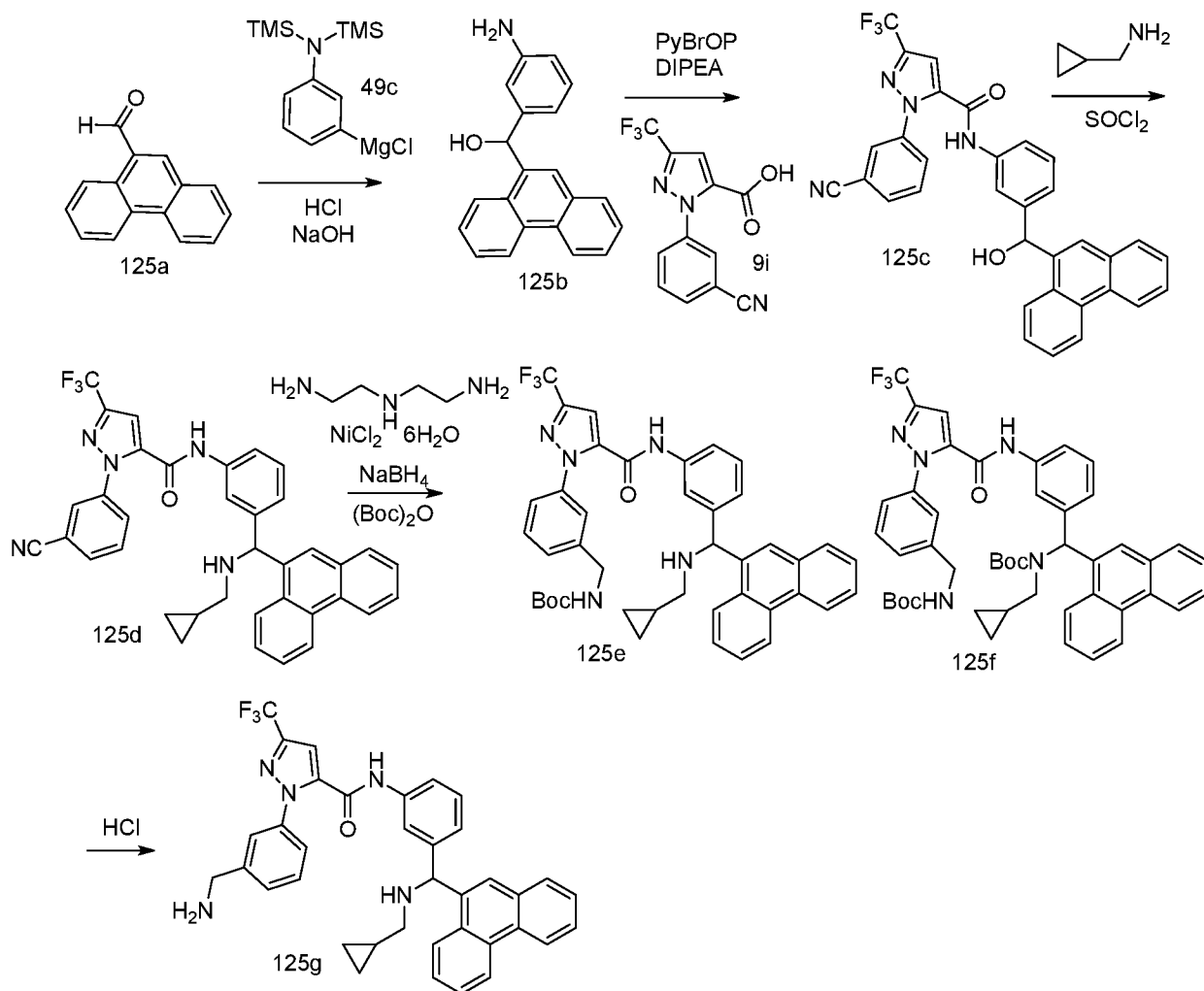
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(3-(трифторметокси)фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124d**) (0,769 г, 1,407 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,308 мл, 4,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили циклопропилметанамин (0,366 мл, 4,22 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 5 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли циклопропилметанамин (2,441 мл, 28,1 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-

((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124e**) (0,449 г, 0,749 ммоль, выход 53,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 3H), 7,60 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,32 – 7,14 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 2,38 – 2,15 (m, 3H), 1,00 – 0,80 (m, 1H), 0,44 – 0,32 (m, 2H), 0,08 – 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -56,60, -60,96; МС (ИЭР+) 600,3 (M+1); (ИЭР-) 634,1 (M+Cl).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)-метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**124e**) (0,194 г, 0,276 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводород (0,574 мл, 6,89 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-(трифторметокси)фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**124f**) (0,05 г, 0,083 ммоль, выход 30,0%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,49 (s, 3H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,66 - 7,44 (m, 6H), 7,29 (dd, $J = 25,9, 7,6$ Гц, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 0,43 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 0,26 - 0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -56,61, -60,79; МС (ИЭР+) 604,3 (M+1); (ИЭР-) 602,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,25\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 54,75; Н, 4,48; Cl, 6,73; N, 10,64; эксперимент: С, 54,61; Н, 4,51; Cl, 6,81; N, 10,50.

Схема 125



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенантрен-9-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**125g**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)фенантрен-9-илметанола (**125b**)

В перемешиваемый раствор фенантрен-9-карбальдегида (**125a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)фенантрен-9-илметанола (**125b**) (2,5 г, 83,5%) в виде светлокоричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,82 (ddd, *J* = 9,3, 7,3,

2,3 Гц, 2H), 8,16 – 8,07 (m, 1H), 8,06 – 7,97 (m, 2H), 7,74 – 7,58 (m, 3H), 7,52 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,3$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,39 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H).

Стадия 2: Получение [3-(гидроксифенантрен-9-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,348 г, 8,35 ммоль) в ДМФ (45 мл) добавляли (3-аминофенил)фенантрен-9-илметанол (**125b**) (2,5 г, 8,35 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (11,0 мл, 66,8 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 3,89 г, 8,350 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали водой (2x150 мл), солевым раствором (120 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%] с получением [3-(гидроксифенантрен-9-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125c**) (2,1 г, выход 44,77%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,92 – 8,76 (m, 2H), 8,15 – 8,00 (m, 4H), 7,98 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,86 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,73 – 7,59 (m, 6H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125d**)

В раствор [3-(гидроксифенантрен-9-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125c**) (2,0 г, 3,56 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,85 г, 7,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,79 г, 53,33 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (40 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с

получением {3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125d**) (1,22 г, 55,66%) в виде бледного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,81 – 8,74 (m, 1H), 8,74 – 8,68 (m, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,90 (ddt, $J = 7,7, 6,7, 1,6$ Гц, 2H), 7,77 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,57 – 7,54 (m, 3H), 7,51 (dt, $J = 6,7, 1,4$ Гц, 3H), 7,28 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 2,38 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,01 – 0,87 (m, 1H), 0,42 – 0,26 (m, 2H), 0,09 – -0,08 (m, 2H).

Стадия 4: Получение трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**125e**) и трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)фенантрен-9-илметил]-циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**125f**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125d**) (1,2 г, 1,95 ммоль) в MeOH (24 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,556 г, 2,338 ммоль) и Вос-ангидрид (1,3 мл, 5,847 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,44 г, 11,694 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N^1 -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,5 мл, 4,872 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением

1. трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**125e**) (0,3 г, 18,79%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,84 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 4H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J = 15,4$ Гц, 4H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,30 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,19 (dt, $J = 27,1, 7,8$ Гц, 2H), 1,36 (s, 18H), 0,86 – 0,70 (m, 1H), 0,01 – -0,06 (m, 2H), -0,15 – -0,33 (m, 2H).

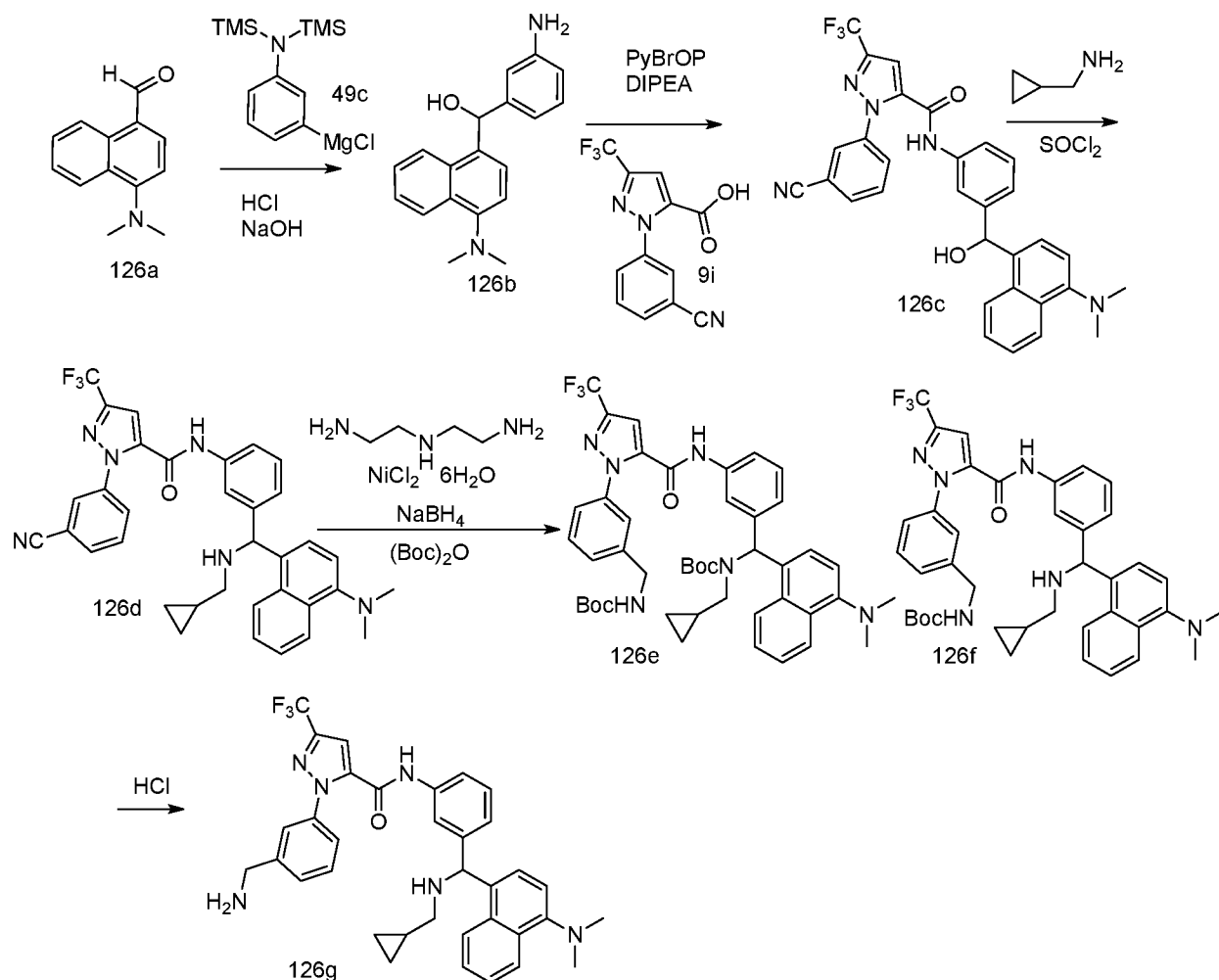
2. трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)фенантрен-9-илметил]циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**125f**) (0,62 г, 38,82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,80 – 8,74 (m, 1H), 8,74 – 8,65 (m, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (dt, $J = 6,3, 2,6$ Гц, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,34 – 7,15 (m, 7H), 5,53 (s, 1H), 4,08 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,00 – 0,86 (m, 1H), 0,40 – 0,25 (m, 2H), -0,01 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Гц, 2H).

Стадия 5: Получение {3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125g**)

Смесь трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**125e**) (0,250 г, 0,35 ммоль) и трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)фенантрен-9-илметил]-циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**125f**) (0,5 г, 0,695 ммоль) растворяли по отдельности в метаноле (10 мл) и добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Анализы ЯМР остатка в метаноле и ТСХ указывали на получение одинаковых соединений. Объединяли продукты, сушили и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-15% метанола в дихлорметане) с получением свободного основания {3-[(циклопропилметиламино)фенантрен-9-илметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125g**) (0,3 г, 46%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,98 – 8,90 (m, 1H), 8,89 – 8,83 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,24 – 8,15 (m, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 – 7,57 (m, 10H), 7,46 (ddt, $J = 17,2, 15,4, 7,8$ Гц, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,12 – 2,74 (m, 2H), 1,31 – 1,13 (m, 1H), 0,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 0,31 (d, $J = 26,4$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 /D $_2$ O) δ 8,96 – 8,90 (m, 1H), 8,87 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,86 – 7,55 (m, 12H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,13 – 2,76 (m, 2H), 1,26 – 1,16 (m, 1H), 0,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,31 (d, $J = 25,2$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81; МС (ИЭР+) 620,4 (M+1); (ИЭР-) 654,3 (M+Cl). Свободное основание 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенантрен-9-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**125g**) (250 мг),

полученное выше, очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) и превращали в гидрохлорид путем растворения полученного продукта в метаноле (5 мл) и обработки 10 эквивалентами конц. HCl. Концентрировали полученный раствор досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**125g**) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,39 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,93 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 8,90 - 8,81 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,21 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Гц, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 9H), 7,56 - 7,37 (m, 3H), 6,46 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,10 (q, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,84 (td, $J = 9,5, 8,9, 4,2$ Гц, 1H), 1,26 (ddd, $J = 12,6, 6,2, 3,6$ Гц, 1H), 0,57 (dd, $J = 8,2, 4,0$ Гц, 2H), 0,43 - 0,23 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80; МС (ИЭР+) 620,4 (M+1); (ИЭР-) 618,4 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 60,99; Н, 5,26; Cl, 9,73; N, 9,61; эксперимент: С, 60,82; Н, 5,24; Cl, 9,92; N, 9,66.

Схема 126



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-(диметиламино)нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**126g**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метанола (**126b**)

В перемешиваемый раствор 4-диметиламинонафталин-1-карбальдегида (**126a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)-фенил)магния (**49c**) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили реакцию путем добавления 2н. HCl (12,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов и подщелачивали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метанола (**126b**) (1,9 г, 65%) в виде светло-коричневой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 – 8,11 (m, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,40 (dq, *J* = 10,0, 6,7, 1,5 Гц, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 6,57 – 6,49 (m, 2H), 6,40 – 6,32 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,73 (t, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,78 (s, 6H).

Стадия 2: Получение {3-[(4-диметиламинонафталин-1-ил)гидроксиметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,9 г, 6,756 ммоль) в ДМФ (22 мл) добавляли (3-аминофенил)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метанол (**126b**) (1,9 г, 6,756 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6,98 г, 54,048 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 3,065 г, 6,756 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 39 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x300 мл), соевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-25%] с получением {3-[(4-диметиламинонафталин-1-ил)гидроксиметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126c**) (0,7 г) в виде светло-коричневой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 2H), 8,09 – 8,04 (m,

1H), 7,95 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (dddd, $J = 17,3, 8,2, 6,8, 1,5$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 2,77 (s, 6H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126d**)

В раствор {3-[(4-диметиламинонафталин-1-ил)гидроксиметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126c**) (0,7 г, 1,260 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,299 г, 2,520 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (30 мл) и добавляли циклопропилметанамин (1,34 г, 18,9 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}-амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126d**) (0,4 г) в виде коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 6,7, 3,2$ Гц, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 1H), 8,07 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,81 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,32 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,00 – 0,82 (m, 1H), 0,32 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 2H), 0,07 – -0,08 (m, 2H).

Стадия 4: Получение трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**126f**) и трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**126e**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты

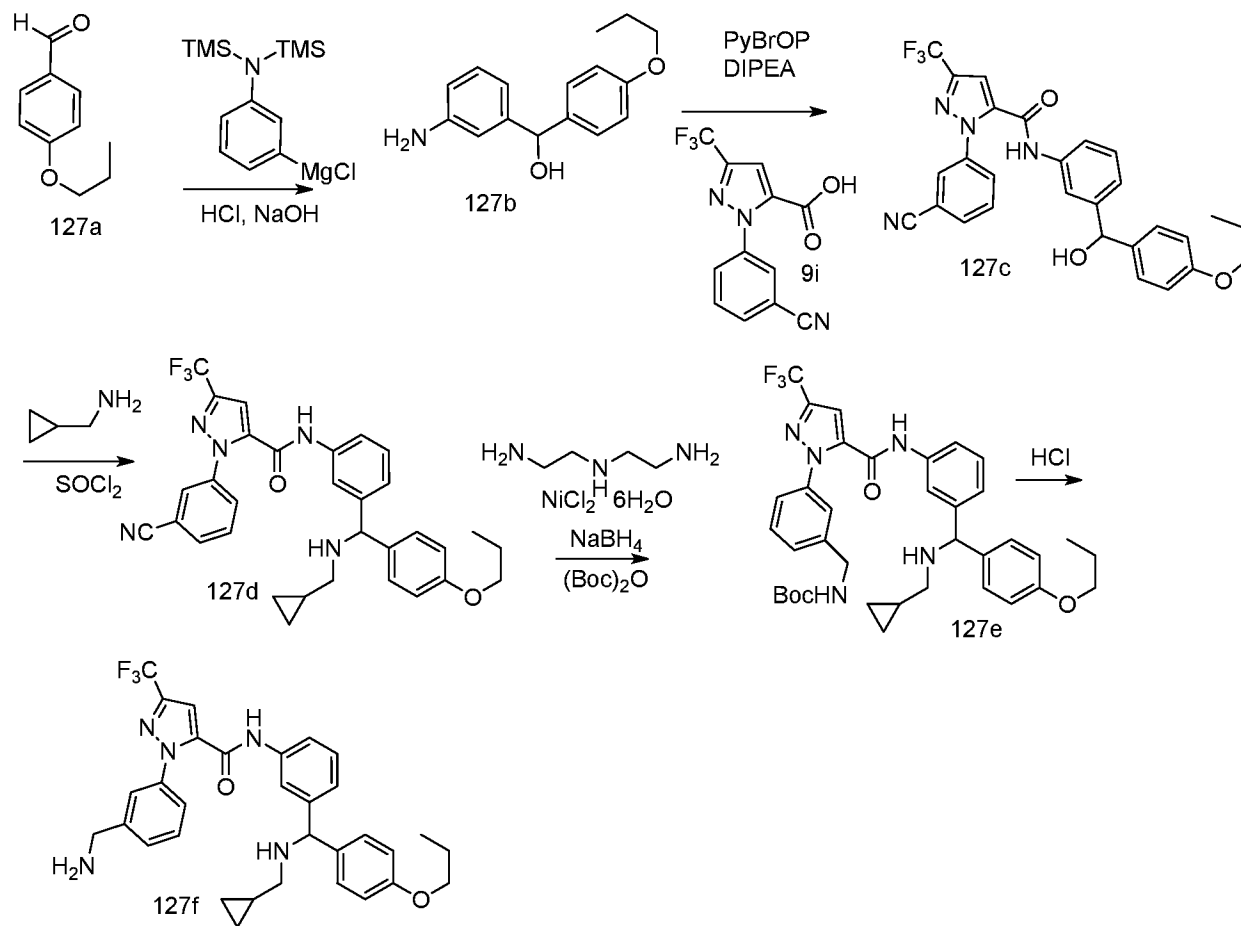
(**126d**) (0,4 г, 0,656 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,195 г, 0,821 ммоль) и Вос-ангидрид (0,429 г, 1,968 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,148 г, 3,936 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,270 мл, 2,624 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% хлороформ/метанол) с получением трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]-фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**126f**) (0,170 г, 32%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,25 (dt, *J* = 7,8, 2,7 Гц, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 5H), 7,44 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Гц, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,7 Гц, 2H), 4,21 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,36 – 3,23 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,48 – 1,35 (шир.s, 18H), 0,34 (m, 1H), -0,00 (m, 1H), -0,27 (m, 2H), -0,87 (m, 1H); и трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**126e**) (0,140 г, 30%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,31 – 8,05 (m, 2H), 7,66 – 7,13 (m, 12H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (dt, *J* = 35,7, 8,2 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,33 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,00 – 0,84 (m, 1H), 0,40 – 0,27 (m, 2H), 0,05 – -0,07 (m, 3H).

Стадия 5: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126g**)

Смесь трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**126f**) (0,160 г, 0,197 ммоль) и трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**126e**) (0,13 г, 0,182 ммоль) растворяли по отдельности в метаноле (2,5 мл) и добавляли конц.

HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Анализы ЯМР остатка в метаноле и ТСХ указывали на получение одинаковых соединений. Объединяли продукты, сушили и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-150% метанола в дихлорметане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126g**) (0,135 г, 28%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,68 (s, 3H), 8,26 (q, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 5H), 7,63 - 7,35 (m, 6H), 6,50 - 6,25 (m, 1H), 4,10 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,93 (s, 8H), 1,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 0,62 - 0,48 (m, 2H), 0,30 (qd, $J = 9,4, 4,2$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 - 8,30 (m, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,90 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,73 - 7,38 (m, 12H), 6,38 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,00 - 2,76 (m, 8H), 1,24 - 1,14 (m, 1H), 0,56 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 0,42 - 0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77; МС (ИЭР+) 613,3 (M+1), 635,3 (M+Na); (ИЭР-) 647,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 12\text{H}_2\text{O} \cdot 6,5 \text{ NaCl}$: С, 31,89; Н, 4,74; Cl, 25,55; N, 6,38; эксперимент: С, 32,28; Н, 4,39; Cl, 25,46; N, 6,10. {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}амид 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126g**) (170 мг), полученный выше, очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) и превращали в гидрохлоридную соль путем растворения полученного продукта в метаноле (5 мл) и обработки 10 эквивалентами конц. HCl. Концентрировали полученный раствор досуха в вакууме, сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли {3-[(циклопропилметиламино)(4-диметиламинонафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**126g**) (70 мг, 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,31 - 8,17 (m, 2H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 6H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (td, $J = 7,9, 1,3$ Гц, 1H), 6,39 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,43 (d, $J = 14,0$ Гц, 2H), 1,31 - 1,17 (m, 1H), 0,65 - 0,47 (m, 2H), 0,41 - 0,19 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78; МС (ИЭР-) 647,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 2,75\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 54,81; Н, 5,75; Cl, 12,71; N, 10,96; эксперимент: С, 55,22; Н, 5,78; Cl, 12,77; N, 10,28.

Схема 127



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**127f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(4-пропоксифенил)метанола (**127b**)

В перемешиваемый раствор 4-пропоксибензальдегида (**127a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(4-пропоксифенил)метанола (**127b**) (2,0 г, 77,72%) в виде светло-коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,55 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,48 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,37 (ddd, *J* = 7,9, 2,4,

1,0 Гц, 1H), 5,57 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,44 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,86 (td, $J = 6,6, 3,3$ Гц, 2H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

Стадия 2: Получение {3-[гидрокси(4-пропоксифенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,16 г, 7,69 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли (3-аминофенил)(4-пропоксифенил)-метанол (**127b**) (1,80 г, 6,99 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9,8 мл, 55,96 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 3,59 г, 7,69 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (2x50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-25%] с получением {3-[гидрокси(4-пропоксифенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127c**) (2,0 г, 55%) в виде светло-коричневой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,21 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,06 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,96 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,67 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 5,89 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,67 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,93 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,75 (h, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]фенил}-амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127d**)

В раствор {3-[гидрокси(4-пропоксифенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127c**) (2,0 г, 3,84 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,914 г, 7,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (5,0 г, 57,636 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-50% этилацетата в гексане) с получением {3-

[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127d**) (1,14 г, 51,76%) в виде бледной клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,11 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,86 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 3H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,23 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,74 – 1,53 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,87 – 0,74 (m, 1H), 0,39 – 0,28 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

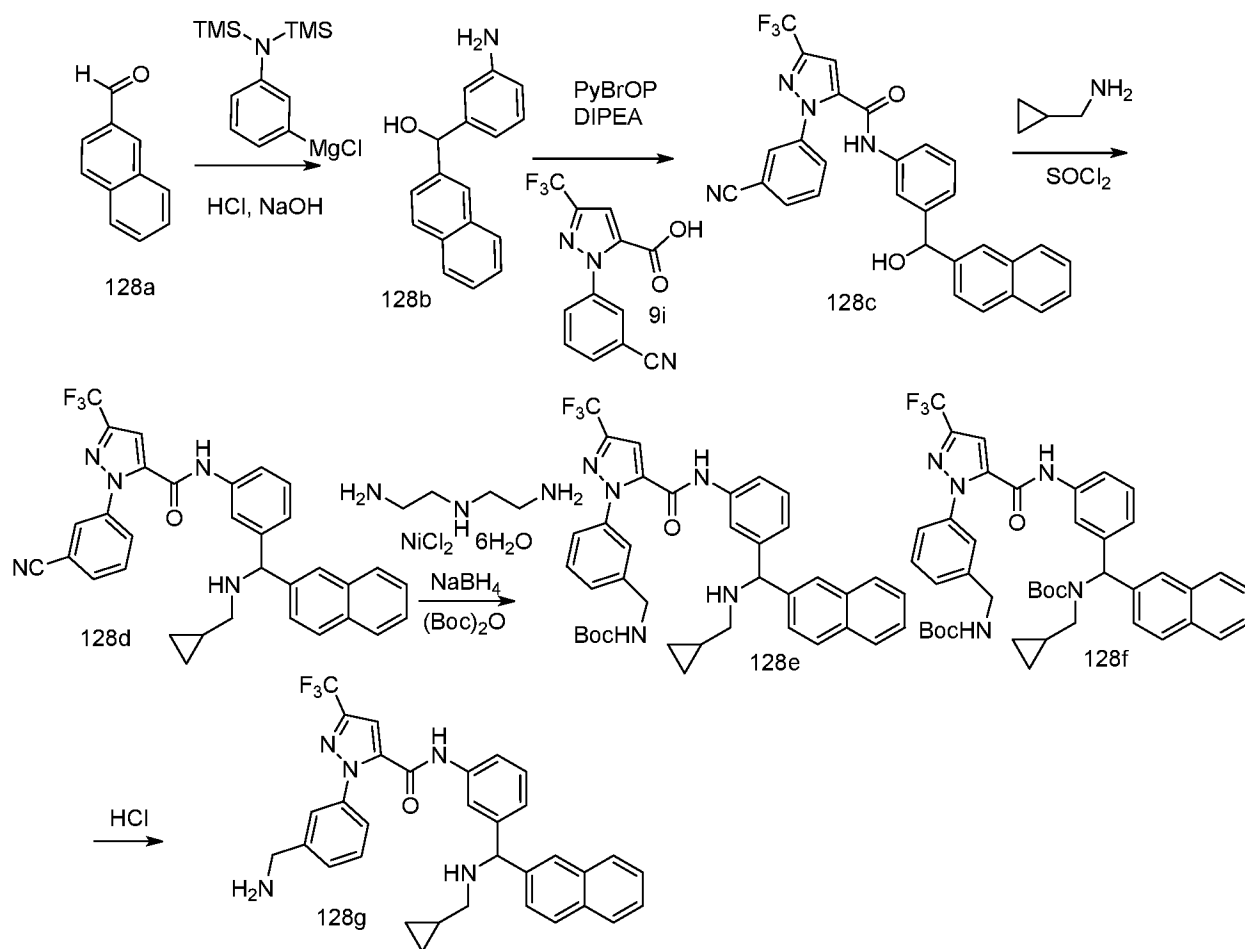
Стадия 4: Получение трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]-карбаминовой кислоты (**127e**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127d**) (1,0 г, 1,74 ммоль) в MeOH (24 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,49 г, 2,09 ммоль) и Вос-ангидрид (1,2 мл, 5,23 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,395 г, 10,46 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,5 мл, 4,36 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-40% этилацетат/н-гексан) с получением трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**127e**) (0,5 г, 42,40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,23 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,64 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,31 (s, 9H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,85 – 0,74 (m, 1H), 0,39 – 0,27 (m, 2H), 0,00 (dd, *J* = 5,5, 3,8 Гц, 2H).

Стадия 5: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]фенил}-амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127f**)

Трет-бутиловый эфир [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]-фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**127e**) (0,500 г, 0,74 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-15% метанола в дихлорметане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(4-пропоксифенил)метил]фенил} амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**127f**) (120 мг, 20,87%) в виде бледно-белого порошка; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,96 (s, 1H), 9,96 (s, 2H), 8,47 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dtt, *J* = 17,6, 6,3, 3,9 Гц, 7H), 7,43 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 5,64 – 5,37 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,7, 5,3 Гц, 2H), 3,91 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,68 (q, *J* = 9,4, 6,4 Гц, 2H), 1,70 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,20 – 1,05 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H), 0,60 – 0,48 (m, 2H), 0,30 (t, *J* = 4,7 Гц, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 – 7,41 (m, 8H), 6,98 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,70 (dd, *J* = 7,1, 3,4 Гц, 2H), 1,70 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,09 (q, *J* = 6,8, 6,1 Гц, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H), 0,64 – 0,50 (m, 2H), 0,29 (d, *J* = 4,7 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,77; МС (ИЭР+) 578,4 (M+1); (ИЭР-) 612,4 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₂H₃₄F₃N₅O₂·2,75HCl·5,5H₂O: C, 49,47; H, 6,19; Cl, 12,55; N, 9,01; эксперимент: C, 49,44; H, 5,81; Cl, 12,47; N, 8,83.

Схема 128



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(нафталин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**128g**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)нафталин-2-илметанола (**128b**)

В перемешиваемый раствор нафталин-2-карбальдегида (**128a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)нафталин-2-илметанола (**128b**) (2,4 г, 96,27%) в виде светло-коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 3H), 7,75 (d, *J* =

8,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 6,87 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,58 – 6,48 (m, 2H), 6,33 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,62 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,93 (s, 2H).

Стадия 2: Получение [3-(гидроксинафталин-2-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,4 г, 8,54 ммоль) в ДМФ (48 мл) добавляли (3-аминофенил)нафталин-2-илметанол (**128b**) (2,12 г, 8,535 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (11,8 г, 68,24 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 3,97 г, 8,54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали водой (2x150 мл), солевым раствором (120 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%] с получением [3-(гидроксинафталин-2-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128c**) (2,6 г, выход 59,4%) в виде коричневой клейкой жидкости; $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 4H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,21 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,85 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128d**)

В раствор [3-(гидроксинафталин-2-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128c**) (2,6 г, 5,07 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,2 г, 10,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (5,41 г, 76,05 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением {3-

[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128d**) (0,90 г, 31,39%) в виде коричневой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,09 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,85 – 7,73 (m, 4H), 7,69 – 7,62 (m, 3H), 7,45 (dddd, $J = 19,3, 9,5, 5,3, 2,4$ Гц, 4H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,36 – 2,17 (m, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 1H), 0,38 – 0,24 (m, 2H), -0,01 (m, 2H).

Стадия 4: Получение трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]-карбаминовой кислоты (**128e**) и трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)нафталин-2-илметил]-циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**128f**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128d**) (0,90 г, 1,59 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,47 г, 1,99 ммоль) и Вос-ангидрид (1,04 г, 4,77 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,36 г, 9,55 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N1-(2-аминоэтил)-этан-1,2-диамином (0,7 мл, 6,36 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением

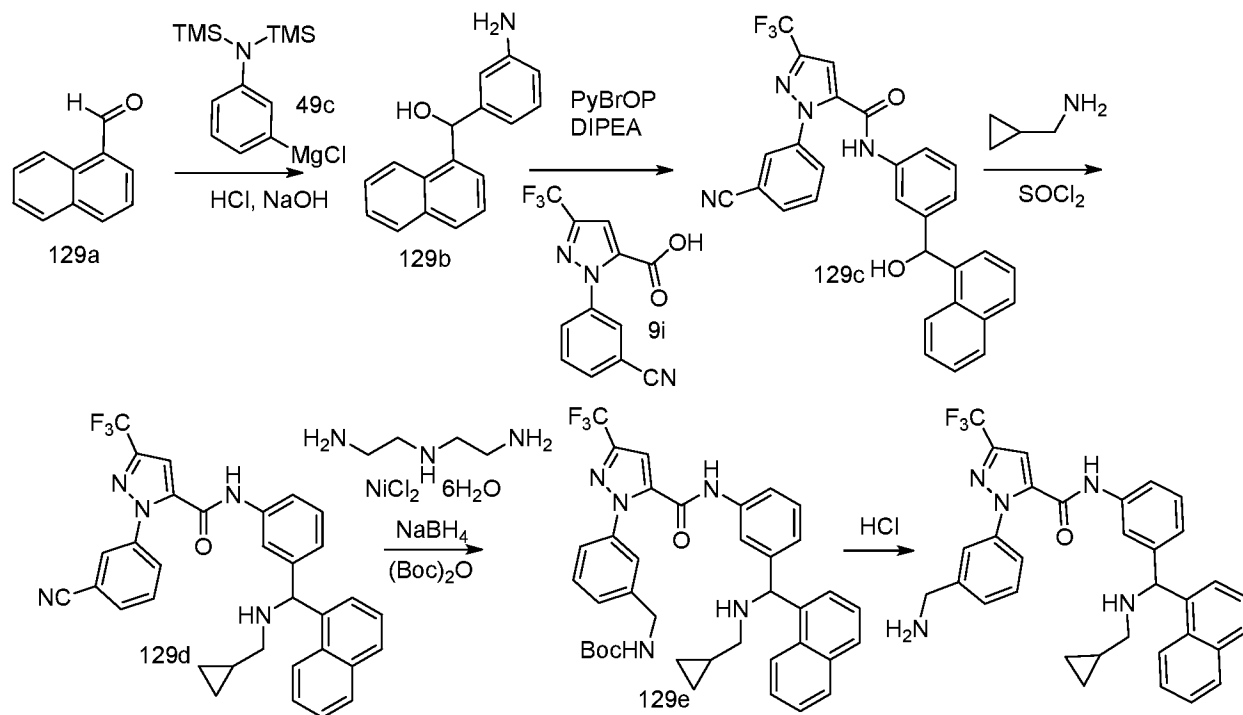
1. трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]-фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**128e**) (0,42 г, 34,31%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Гц, 2H), 7,70 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 5H), 6,83 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,02 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 2H), 1,15 (s, 18H), 0,45 (s, 1H), 0,01 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), -0,32 (s, 2H).
2. трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)нафталин-2-илметил]циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**128f**) (0,26 г, 24,42%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 7,87 (d,

$J = 1,5$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 6H), 7,34 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,24 (d, $J = 18,8$ Гц, 2H), 1,29 (d, $J = 4,5$ Гц, 9H), 0,99 – 0,79 (m, 1H), 0,41 – 0,26 (m, 2H), -0,01 (q, $J = 4,9$ Гц, 2H).

Стадия 5: Получение {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128g**)

Смесь трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**128e**) (0,42 г, 0,55 ммоль) и трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)нафталин-2-илметил]-циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**128f**) (0,26 г, 0,39 ммоль) растворяли по отдельности в метаноле (10 мл) и добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Анализы ЯМР остатка в метаноле и ТСХ указывали на получение одинаковых соединений. Объединяли продукты, сушили и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-15% метанола в дихлорметане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-2-илметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**128g**) (0,6 г, 95,42%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,14 (s, 2H), 8,41 (s, 3H), 8,22 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,92 (dt, $J = 5,8, 3,2$ Гц, 3H), 7,76 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,69 – 7,42 (m, 10H), 5,77 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,75 (d, $J = 12,4$ Гц, 3H), 1,18 (dd, $J = 8,1, 3,8$ Гц, 1H), 0,66 – 0,50 (m, 2H), 0,38 – 0,22 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80; МС (ИЭР+) 570,3 (M+1); (ИЭР-) 604,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2,05\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 58,25; Н, 5,34; Cl, 10,68; N, 10,29; эксперимент: С, 58,14; Н, 5,58; Cl, 11,02; N, 9,90.

Схема 129



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоамида (**129f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)нафталин-1-илметанола (**129b**)

В перемешиваемый раствор нафталин-1-карбальдегида (**129a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,0 мл, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)нафталин-1-илметанола (**129b**) (2,45 г, 98,27%) в виде светло-коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 – 8,06 (m, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,2, 7,1 Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,63 – 6,49 (m, 2H), 6,38 (ddd, *J* = 7,9, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 6,19 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,85 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H).

Стадия 2: Получение [3-(гидроксинафталин-1-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пирозол-3-карбоновой кислоты (**129c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,47 г, 8,8 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли (3-аминофенил)нафталин-1-илметанол (**129b**) (2,0 г, 8,8 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (12,26 мл, 70,42 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 4,1 г, 8,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали водой (2x150 мл), соевым раствором (120 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%] с получением [3-(гидроксинафталин-1-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**129c**) (1,0 г, 22,17%) в виде коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,17 – 8,08 (m, 2H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 5H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 6,13 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-1-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**129d**)

В раствор [3-(гидроксинафталин-1-илметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**129c**) (1,0 г, 1,95 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,28 мл, 3,902 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (2,053 г, 29,265 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-1-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**129d**) (0,60 г, 54,40%) в виде коричневой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,29 – 8,17 (m, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,94 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,78 – 7,56 (m, 5H), 7,55 – 7,40 (m, 4H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 2,35 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,02 – 0,87 (m, 1H), 0,44 – 0,24 (m, 2H), 0,11 – -0,07 (m, 2H).

Стадия 4: Получение трет-бутилового эфира [(3-{[2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбонил]амино}фенил)нафталин-1-илметил]-циклопропилметилкарбаминовой кислоты (**129e**)

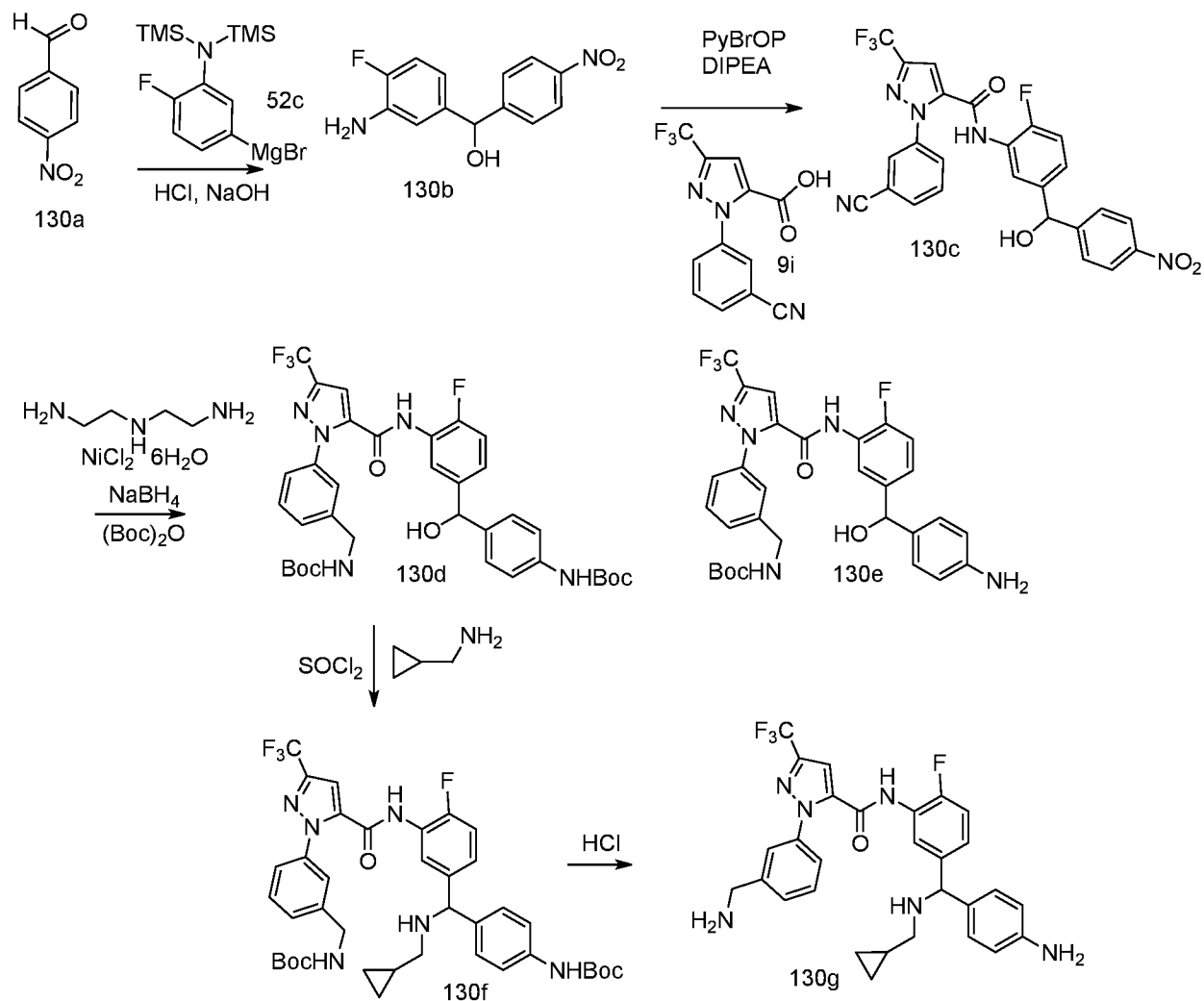
В раствор {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-1-илметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**129d**) (0,60 г, 1,04 ммоль) в MeOH (12 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,29 г, 1,24 ммоль) и Вос-ангидрид (0,713 г, 3,11 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,23 г, 6,21 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,28 мл, 2,59 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)нафталин-1-илметил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**129e**) (0,24 г, 34,46%).

Стадия 5: Получение {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-1-илметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**129f**)

В раствор трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)нафталин-1-илметил]фенилкарбамоил}-3-трифторметилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**129e**) (0,240 г, 0,358 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-15% метанола в дихлорметане) с получением свободного основания {3-[(циклопропилметиламино)нафталин-1-илметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**129f**) (0,08 г, 39,28%) в виде светло-кремового твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,20 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,88 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,73 - 7,47 (m, 13H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 6,44 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 5,6 Гц, 2H), 3,03 - 2,74 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 0,55 (dd, J = 7,8, 3,4 Гц, 2H),

0,39 - 0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79; МС (ИЭР+) 570,3 (M+1); (ИЭР-) 604,3 (M+Cl); 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**129f**) (0,28 г, 0,492 ммоль), полученный выше, очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% метанола в хлороформе) и превращали в гидрохлоридную соль путем растворения полученного продукта в метаноле (5 мл) и обработки 10 эквивалентами конц. HCl. Концентрировали полученный раствор досуха в вакууме, сушили в вакууме с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**129f**) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,10 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 8,56 (s, 4H), 8,30 – 8,20 (m, 2H), 8,00 (dd, $J = 7,0, 3,2$ Гц, 2H), 7,91 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 7H), 7,61 – 7,46 (m, 4H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,44 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,97 – 2,68 (m, 3H), 1,30 – 1,17 (m, 1H), 0,55 (dd, $J = 7,9, 3,6$ Гц, 2H), 0,41 – 0,21 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78; МС (ИЭР+) 570,3 (M+1); (ИЭР-) 604,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: С, 58,02; Н, 5,39; Cl, 10,38; N, 10,25; эксперимент; С, 57,93; Н, 5,30; Cl, 10,28; N, 10,01.

Схема 130



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**130g**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)(4-нитрофенил)метанола (**130b**)

В перемешиваемый раствор 4-нитробензальдегида (**130a**) (1,813 г, 12 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), охлажденный до 0°C, добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (18,00 мл, 18,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили хлороводородной кислотой (10 мл, 2н.) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Реакционную смесь подщелачивали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2x250 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением (3-амино-4-фторфенил)(4-нитрофенил)-

метанола (**130b**) (1,71 г, 6,52 ммоль, выход 54,3%) в виде маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 11,5, 8,2$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,69 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H, обмен с D_2O). МС (ИЭР-) 261,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**130c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,011 г, 7,15 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли (3-амино-4-фторфенил)(4-нитрофенил)-метанол (**130b**) (1,705 г, 6,50 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,66 мл, 32,5 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP , 3,64 г, 7,80 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**130c**) (2,081 г, 3,96 ммоль, выход 60,9%) в виде коричневого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 2H), 8,12 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,98, -122,64; МС (ИЭР+) 548,2 (M+Na); (ИЭР-) 524,2 (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((5-((4-трет-бутоксикарбониламинофенил)-(гидрокси)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**130d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**130c**) (2,119 г, 4,03 ммоль) в MeOH (60 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,56 г, 16,13 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,516 г, 2,170 ммоль), затем медленно по частям добавляли боргидрид натрия (1,557 г, 40,3 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, гасили N1-(2-аминоэтил)-этан-1,2-диамином (1,995 мл, 18,28 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут.

Концентрировали реакционную смесь досуха. Остаток разбавляли водой (200 мл). Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-3-(5-((5-((4-трет-бутоксикарбониламинофенил)(гидрокси)-метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**130d**) (0,815 г, 1,165 ммоль, выход 28,9%) в виде бесцветной пены; МС (ИЭР+) 722,4 (M+Na), (ИЭР-) 698,3 (M-1), и трет-бутил-3-(5-(5-((4-аминофенил)(гидрокси)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**130e**) (0,35 г, 0,584 ммоль, выход 14,47%) в виде бесцветной пены; МС (ИЭР+) 622,3 (M+Na), (ИЭР-) 598,3 (M-1).

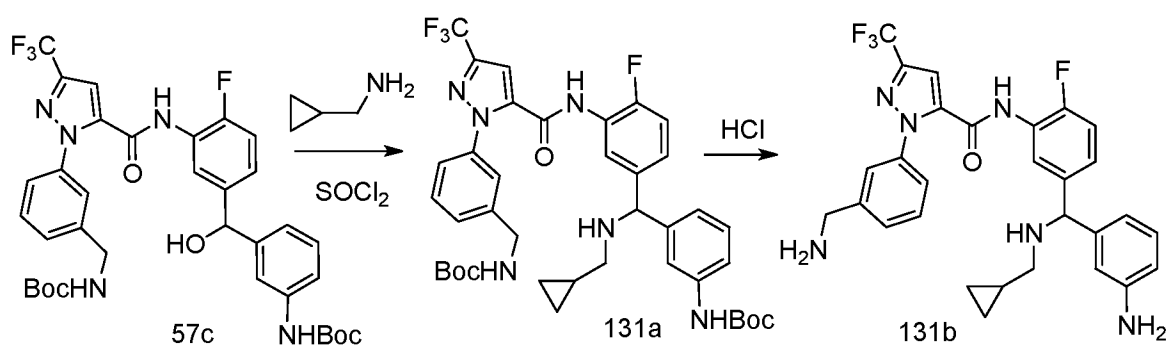
Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-((5-((4-трет-бутоксикарбониламинофенил)-((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**130f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((5-((4-трет-бутоксикарбониламинофенил)(гидрокси)-метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**130d**) (0,798 г, 1,141 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,178 мл, 2,435 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (1,7 мл, 12,19 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли циклопропилметанамином (2,084 мл, 24,32 ммоль) и концентрировали для удаления основной части дихлорметана, затем добавляли ацетонитрил (25,00 мл) и перемешивали при температуре обратной конденсации в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха, обрабатывали хлороформом (240 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 20%) с получением трет-бутил-3-(5-((5-((4-трет-бутоксикарбониламинофенил)(циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**130f**) (297 мг, 0,395 ммоль, выход 34,6%) в виде желтой маслянистой жидкости; МС (ИЭР+) 753,5 (M+1), (ИЭР-) 751,3 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-аминофенил)-((циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**130g**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((5-((4-трет-бутоксикарбониламинофенил)-(циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**130f**) (290 мг, 0,385 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли хлороводородную кислоту (1,170 мл, 38,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Остаток сушили с использованием вакуумного насоса и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА 80 в хлороформе) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**130g**) (60 мг, 0,109 ммоль, выход 28,2%) в виде белого твердого вещества. В перемешиваемый раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**130g**) (60 мг, 0,109 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли конц. хлороводородную кислоту (0,045 мл, 0,543 ммоль) и концентрировали для удаления избытка растворителей и сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**130g**) (67,5 мг, 0,108 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,85 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,28 (s, 2H, обмен с D_2O), 8,54 (s, 3H, обмен с D_2O), 7,93 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 5H), 7,65 (dt, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,71 - 5,58 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,70 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 1,17 (ddt, $J = 12,8, 8,1, 4,1$ Гц, 1H), 0,59 - 0,50 (m, 2H), 0,31 (td, $J = 5,8, 4,2$ Гц, 2H).

Схема 131



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**131b**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-((5-((3-трет-бутоксикарбониламинофенил)-((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**131a**)

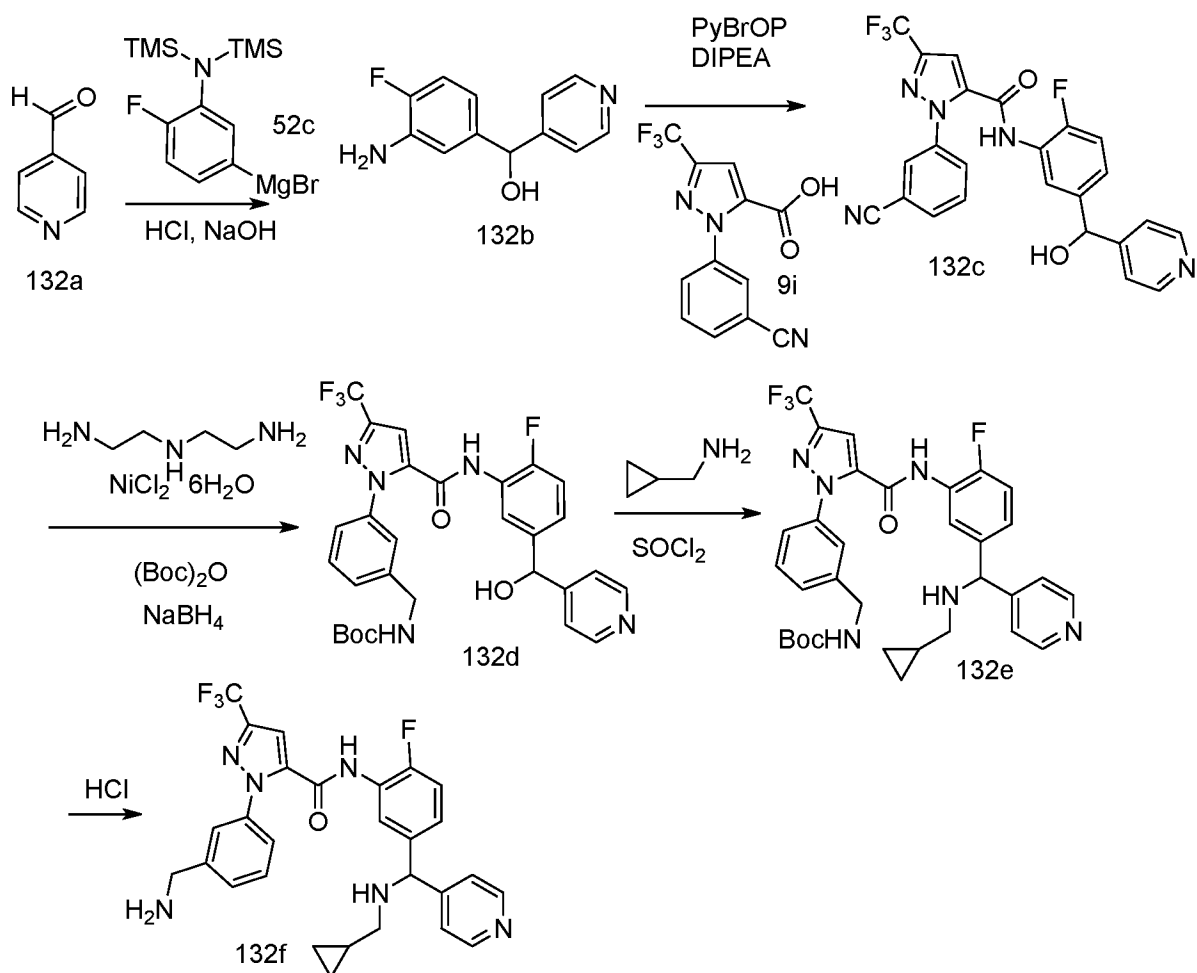
В раствор трет-бутил-3-(5-((5-((3-трет-бутоксикарбониламинофенил)(гидрокси)-метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**57c**) (0,582 г, 0,832 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,130 мл, 1,776 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (0,771 мл, 5,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали циклопропилметанамином (1,520 мл, 17,73 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления основной части дихлорметана, затем добавляли ацетонитрил (20,00 мл) и перемешивали при температуре обратной конденсации в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме, растворяли в хлороформе (300 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 20%) с получением трет-бутил-3-(5-((5-((3-трет-бутоксикарбониламинофенил)(циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**131a**) (115 мг, 0,153 ммоль, выход 18,37%) в виде белой пены; МС (ИЭР+) 753,5 (M+1); (ИЭР-) 751,4 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**131b**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((5-((3-трет-бутоксикарбониламинофенил)-((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**131a**) (115 мг, 0,153 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли хлороводородную кислоту (0,464 мл, 15,27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Остаток сушили с использованием вакуумного насоса и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА 80 в хлороформе) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**131b**). В перемешиваемый раствор свободного основания

соединения **131b** (80 мг, 0,145 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли конц. хлороводородную кислоту (0,060 мл, 0,724 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением чистой гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-аминофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**131b**) (19 мг, выход 20,98%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,30 (s, 2H, обмен с D_2O), 8,55 (s, 3H, обмен с D_2O), 7,91 (dd, $J = 7,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,81 - 5,56 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 1,17 (td, $J = 9,7, 7,6, 4,3$ Гц, 1H), 0,60 - 0,51 (m, 2H), 0,31 (dt, $J = 6,6, 4,6$ Гц, 2H); МС (ИЭР+) 553,3 (M+1), 575,3 (M+23), (ИЭР-) 587,3 (M+35).

Схема 132



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**132f**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метанола (**132b**)

В перемешиваемый раствор изоникотинальдегида (**132a**) (1,285 г, 12 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), охлажденный до 0°C, добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (6,46 г, 18,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили хлороводородной кислотой (10 мл, 2н.) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Реакционную смесь подщелачивали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2x250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метанола (**132b**) (2,1 г, выход 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,42 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 7,8, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 6,90 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,78 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,53 (ddd, *J* = 8,3, 4,4, 2,2 Гц, 1H), 5,97 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,62 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H, обмен с D₂O); масс-спектр (ИЭР+) 219,2, 241,1 (M+23), (ИЭР-) 217,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**132c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,88 г, 10,25 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли (3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метанол (**132b**) (2,034 г, 9,32 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (8,12 мл, 46,6 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 5,21 г, 11,18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединяли органические слои, промывали соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**132c**) (2,081 г, 4,32 ммоль, выход 46,4%) в виде желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,73 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,99, -122,63; МС (ИЭР+) 482,2 (M+Na).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**132d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**132c**) (3,44 г, 7,15 ммоль) в MeOH (100 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,30 г, 28,6 ммоль) и гексагидрат хлорида никеля (II) (2,123 г, 8,93 ммоль), затем медленно добавляли боргидрид натрия (1,655 г, 42,9 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (9,36 мл, 86 ммоль), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл). Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением трет-бутил-3-(5-((2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**132d**) (1,172 г, 2,002 ммоль, 27%) в виде беловатого твердого вещества; МС (ИЭР+ 586,3 (M+1); (ИЭР-) 584,3 (M-1).

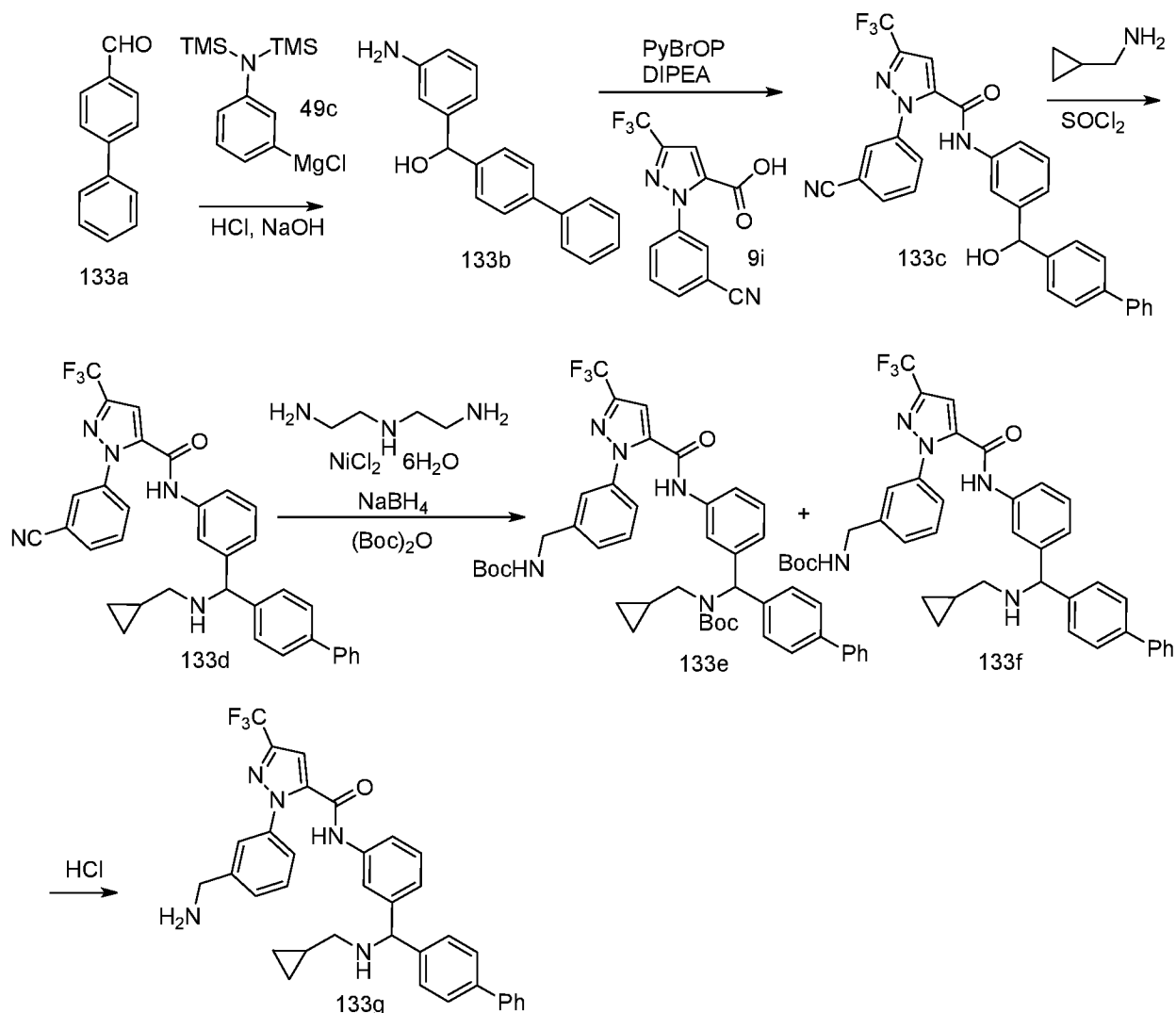
Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**132e**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((2-фтор-5-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**132d**) (1,172 г, 2,002 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,312 мл, 4,27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (1,855 мл, 13,31 ммоль), концентрировали смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,66 мл, 42,7 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (100 мл), промывали водой (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-20% метанола в хлороформе) с получением трет-бутил-3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**132e**) (127 мг, 0,199 ммоль, выход 9,94%) в виде белой пены; МС (ИЭР+) 639,4 (M+1), (ИЭР-) 637,4 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (132f)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (132e) в метаноле (5 мл) добавляли хлороводородную кислоту (0,571 мл, 18,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА 80 в хлороформе) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)-(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (132f). В перемешиваемый раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (36 мг, 0,067 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли конц. хлороводородную кислоту (0,028 мл, 0,334 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (132f) (30 мг, 0,049 ммоль, выход 73,4%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (s, 3H, обмен с D_2O), 8,95 - 8,84 (m, 2H), 8,56 (s, 3H, обмен с D_2O), 8,33 - 8,21 (m, 2H), 8,06 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,6, 4,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,65 (dt, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 10,3, 8,6$ Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,41 - 0,28 (m, 2H); МС (ИЭР+) 539,3 (M+1), (ИЭР-) 537,3 (M-1), 573,3 (M+35); анализ, расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 47,98; Н, 5,03; N, 11,99; Cl, 14,98; эксперимент: С, 48,20; Н, 5,00; N, 11,57; Cl, 14,20.

Схема 133



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(бифенил-4-ил(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**133g**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)бифенил-4-илметанола (**133b**)

В перемешиваемый раствор бифенил-4-карбальдегида (**133a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение еще 6 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 2н. NaOH (15 мл), экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-

аминофенил)бифенил-4-илметанола (**133b**) (2,0 г, 72,64%) в виде светло-коричневой клейкой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,64 – 7,55 (m, 4H), 7,44 (ddt, $J = 8,4, 6,4, 1,8$ Гц, 4H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,61 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,55 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,39 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,0$ Гц, 1H), 5,74 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H).

Стадия 2: Получение [3-(бифенил-4-илгидроксиметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,04 г, 7,263 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли (3-аминофенил)бифенил-4-илметанол (**133b**) (2,0 г, 7,26 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (10 мл, 58,10 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 3,38 г, 7,26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов и разбавляли этилацетатом (350 мл). Реакционную смесь промывали водой (2x150 мл), солевым раствором (120 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%) с получением [3-(бифенил-4-илгидроксиметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133c**) (2,0 г, 51,13%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 5H), 7,44 (dd, $J = 8,4, 6,5$ Гц, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,73 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H).

Стадия 3: Получение {3-[бифенил-4-ил(циклопропилметиламино)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133d**)

В раствор [3-(бифенил-4-илгидроксиметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133c**) (2,0 г, 3,71 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,883 г, 7,43 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (4,2 мл, 55,71 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане

(40 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением {3-[бифенил-4-ил(циклопропилметиламино)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133d**) (1,0 г, 45,56%) в виде бледной смолистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,20 – 8,11 (m, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 3,3$ Гц, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 5H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 2,32 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,03 – 0,87 (m, 1H), 0,50 – 0,29 (m, 2H), 0,18 – -0,04 (m, 2H).

Стадия 4: Получение трет-бутил-([1,1'-бифенил]-4-ил(3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**133e**) и трет-бутил-3-(5-((3-([1,1'-бифенил]-4-ил((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**133f**)

В раствор {3-[бифенил-4-ил(циклопропилметиламино)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133d**) (1,0 г, 1,69 ммоль) в MeOH (24 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,48 г, 2,03 ммоль) и Вос-ангидрид (1,16 мл, 5,07 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,44 г, 10,14 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N^1 -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,5 мл, 4,23 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-40% этилацетат/гексан) с получением

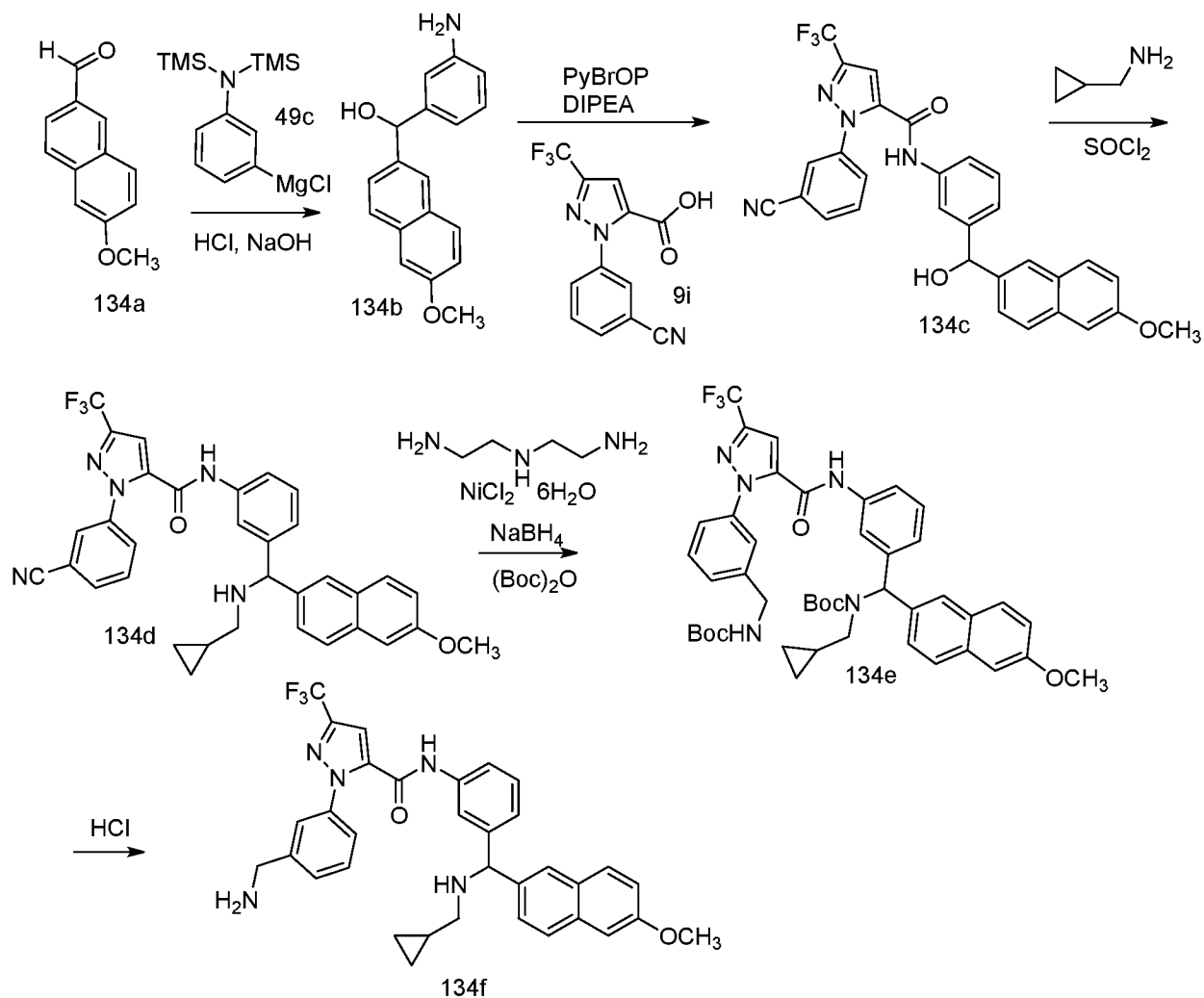
1. трет-бутил-([1,1'-бифенил]-4-ил(3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**133e**) (300 мг, 22,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 7H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,01 – 6,93 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,12 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 0,92 – 0,77 (m, 1H), 0,20 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), -0,15 (s, 2H).

2. трет-бутил-3-(5-((3-([1,1'-бифенил]-4-ил((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**133f**) (280 мг, 23,81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 5H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,45 – 7,39 (m, 4H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,32 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,99 – 0,89 (m, 1H), 0,47 – 0,32 (m, 2H), 0,12 – -0,02 (m, 2H).

Стадия 5: Получение {3-[бифенил-4-ил(циклопропилметиламино)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133g**)

Смесь трет-бутил-([1,1'-бифенил]-4-ил(3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)метил)- (циклопропилметил)карбамата (**133e**) (300 мг, 0,37 ммоль) и трет-бутил-3-(5-((3-([1,1'-бифенил]-4-ил((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**133f**) (280 мг, 0,4 ммоль) растворяли по отдельности в метаноле (10 мл) и добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Анализы ЯМР остатка в метаноле и ТСХ указывали на получение одинаковых соединений. Объединяли продукты, сушили и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-15% метанола в дихлорметане) с получением {3-[бифенил-4-ил(циклопропилметиламино)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133g**) (0,250 г, 54,56%) в виде бледно-белого твердого вещества, который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением {3-[бифенил-4-ил(циклопропилметиламино)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**133g**) (0,14 г) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,19 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 8,51 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,81 – 7,59 (m, 12H), 7,56 – 7,43 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,75 – 5,56 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,75 (q, $J = 5,7$, 4,9 Гц, 2H), 1,19 (td, $J = 13,0$, 10,7, 5,7 Гц, 1H), 0,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 0,42 – 0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,77; MS (ИЭР+) 596,4 (M+1); (ИЭР-) 630,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2,5\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 58,16; H, 5,37; Cl, 12,26; N, 9,69; эксперимент; C, 58,11; H, 5,19; Cl, 11,86; N, 9,47.

Схема 134



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(6-метоксинафталин-2-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**134f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(6-метоксинафталин-2-ил)метанола (**134b**)

В перемешиваемый раствор 6-метоксинафталин-2-карбальдегида (**134a**) (1,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов, гасили 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение еще 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелачивали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(6-метоксинафталин-2-ил)метанола (**134b**) (2,4 г, 85,92%) в виде светло-

коричневой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,92 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,56 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,38 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Стадия 2: Получение {3-[гидрокси(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,6 г, 9,45 ммоль) в ДМФ (48 мл) добавляли (3-аминофенил)(6-метоксинафталин-2-ил)метанол (**134b**) (2,4 г, 8,59 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (8,88 г, 68,72 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 4,40 г, 9,451 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%] с получением {3-[гидрокси(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134c**) (2,4 г, выход 51,50%) в виде красно-коричневой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,84 – 7,82 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 3H), 7,65 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,56 (dt, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,19 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,03 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,80 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

Стадия 3: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134d**)

В раствор {3-[гидрокси(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134c**) (2,4 г, 4,42 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,05 г, 8,85 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (4,72 г, 66,3 ммоль). Реакционную смесь

грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (40 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134d**) (1,3 г, 49,38%) в виде светло-коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 4H), 7,55 (td, *J* = 4,7, 2,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (t, *J* = 4,0 Гц, 3H), 7,13 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,89 – 0,79 (m, 1H), 0,44 – 0,31 (m, 2H), 0,05 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H).

Стадия 4: Получение трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(6-метоксинафталин-2-ил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**134e**)

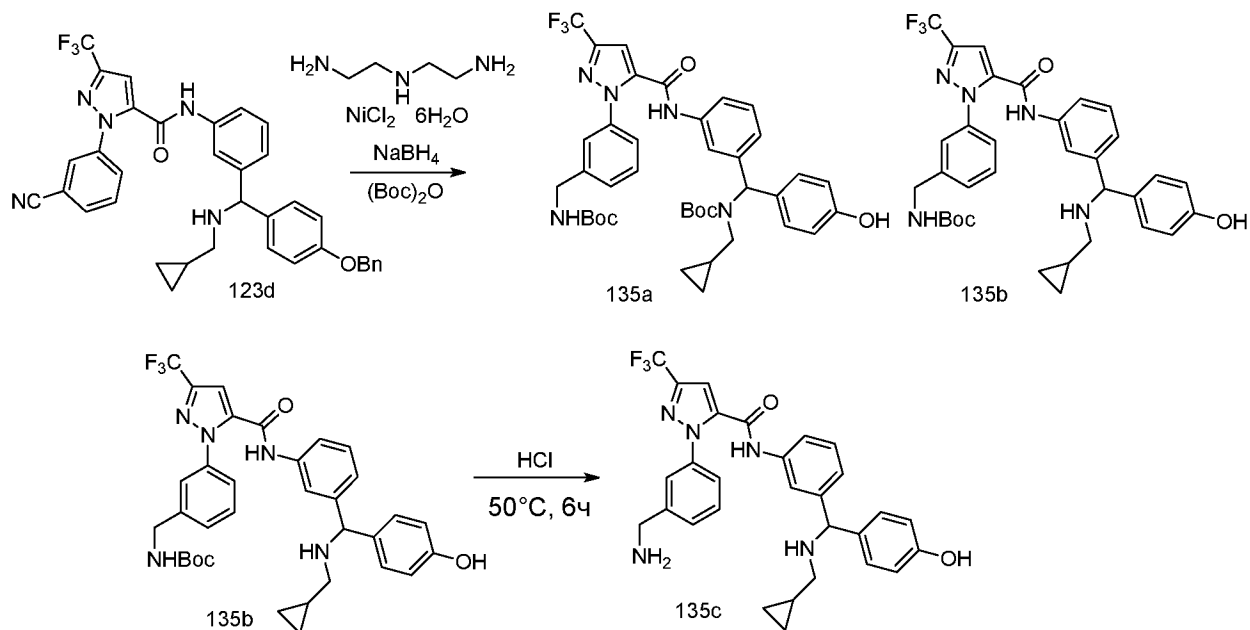
В раствор {3-[(циклопропилметиламино)(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134d**) (1,3 г, 2,18 ммоль) в MeOH (26 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,62 г, 2,619 ммоль) и Вос-ангидрид (1,5 мл, 6,547 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,500 г, 13,095 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,6 мл, 5,456 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(6-метоксинафталин-2-ил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**134e**) (0,90 г, 51,57%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (q, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,39 (t, *J* = 3,7 Гц, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,4, 2,3 Гц,

4H), 7,14 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,17 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 – 1,29 (m, 9H), 0,68 – 0,50 (m, 1H), 0,23 – 0,04 (m, 2H), -0,06 – -0,21 (m, 1H), -0,18 – -0,31 (m, 1H).

Стадия 5: Получение {3-[(циклопропилметиламино)(6-метоксинафталин-2-ил)метил]-фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134f**)

В раствор трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(6-метоксинафталин-2-ил)метил)(циклопропилметил)карбамата (**134e**) (0,90 г, 1,13 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением белого твердого остатка. Продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-15% метанола в дихлорметане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (ВХ-7246, 155 мг, 20,5%) в виде беловатого твердого вещества, который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением чистого {3-[(циклопропилметиламино)(6-метоксинафталин-2-ил)метил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**134f**) (0,085 г) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,30 – 10,12 (m, 2H), 8,52 (s, 3H), 8,14 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,91 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J = 16,4, 8,9$ Гц, 2H), 7,77 – 7,68 (m, 4H), 7,63 (tt, $J = 5,8, 1,7$ Гц, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 1H), 5,82 – 5,57 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 1,20 (td, $J = 8,0, 3,9$ Гц, 1H), 0,62 – 0,45 (m, 2H), 0,40 – 0,21 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) (ИЭР-) 634,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 57,63; Н, 5,41; Cl, 10,01; N, 9,88; эксперимент: С, 57,50; Н, 5,11; Cl, 9,86; N, 9,68.

Схема 135



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**135c**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(4-гидроксифенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**135a**) и трет-бутил-3-(5-(((3-(((циклопропилметил)амино)(4-гидроксифенил)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**135b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**123d**) (1,2 г, 2,26 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,57 г, 2,4 ммоль) и Вос-ангидрид (1,26 мл, 5,79 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,44 г, 11,58 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,1 мл, 7,72 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-60% этилацетат/гексан) с получением:

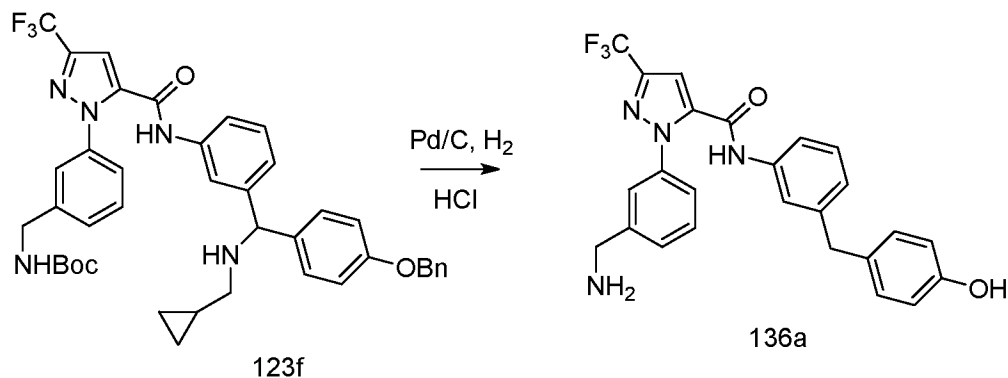
1. трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(4-гидроксифенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**135a**) (0,167 г, 7,55%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 6,5$ Гц, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 2H), 3,12 (dd, $J = 14,5, 6,7$ Гц, 1H), 2,95 (dd, $J = 14,5, 6,6$ Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (s, 9H), 0,58 (d, $J = 25,7$ Гц, 1H), 0,17 (ddt, $J = 13,6, 9,2, 4,4$ Гц, 2H), -0,11 (dd, $J = 9,0, 4,6$ Гц, 1H), -0,30 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78; МС (ИЭР+) 736,5 (M+1); (ИЭР-) 734,1 (M-1).
2. трет-бутил-3-(5-((3-(((циклопропилметил)амино)(4-гидроксифенил)метил)фенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**135b**) (0,209 г, 10,93%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,9, 3,1$ Гц, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 3H), 6,68 – 6,62 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,26 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,00 – 0,81 (m, 1H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,07 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 636,4 (M+1); (ИЭР-) 634,4 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(4-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо (**135c**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-(((циклопропилметил)амино)(4-гидроксифенил)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**135b**) (0,199 г, 0,313 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 12н. водн. HCl (0,652 мл, 7,83 ммоль), раствор перемешивали при 50°C в течение 6 часов и концентрировали досуха вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% метанола в хлороформе) с получением (**135c**) (39 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,74 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,43 (s, 3H, обмен с D₂O), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 5H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,11 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 0,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,27 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,78; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 536,3 (M+1), МС (ИЭР-) 570,2 (M+Cl); анализ, расчет для: C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·2,5H₂O·2,35HCl: C, 52,28; H, 5,35; Cl, 12,50; N, 10,51; эксперимент: C, 52,16; H, 5,25; Cl, 12,39; N, 10,30.

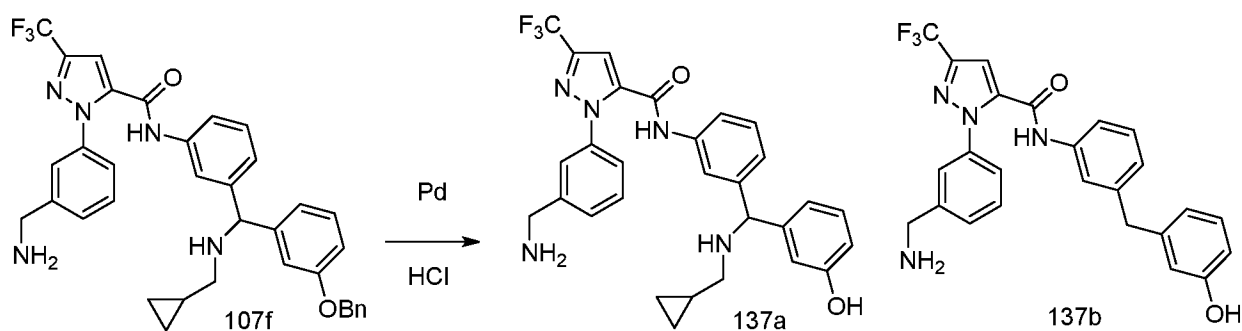
Схема 136



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(4-гидроксibenзил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**136a**)

В раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(4-(бензилокси)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**123f**) (0,2 г, 0,320 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли хлороводород (4н. в диоксане, 0,799 мл, 3,20 ммоль) и палладий (10% Pd на углеродной подложке) (0,102 г, 0,096 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 14 часов. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(4-гидроксibenзил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**136a**) (0,211 г) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 7,71 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,62 (dt, $J = 7,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,51 (ddd, $J = 5,7, 3,5, 1,5$ Гц, 2H), 7,44 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 3H), 6,74 – 6,63 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,79 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 467,3 (M+1); (ИЭР-) 501,2 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 57,64; Н, 4,64; Cl, 6,81; N, 10,76; эксперимент; С, 57,91; Н, 4,75; Cl, 6,96; N, 10,64.

Схема 137

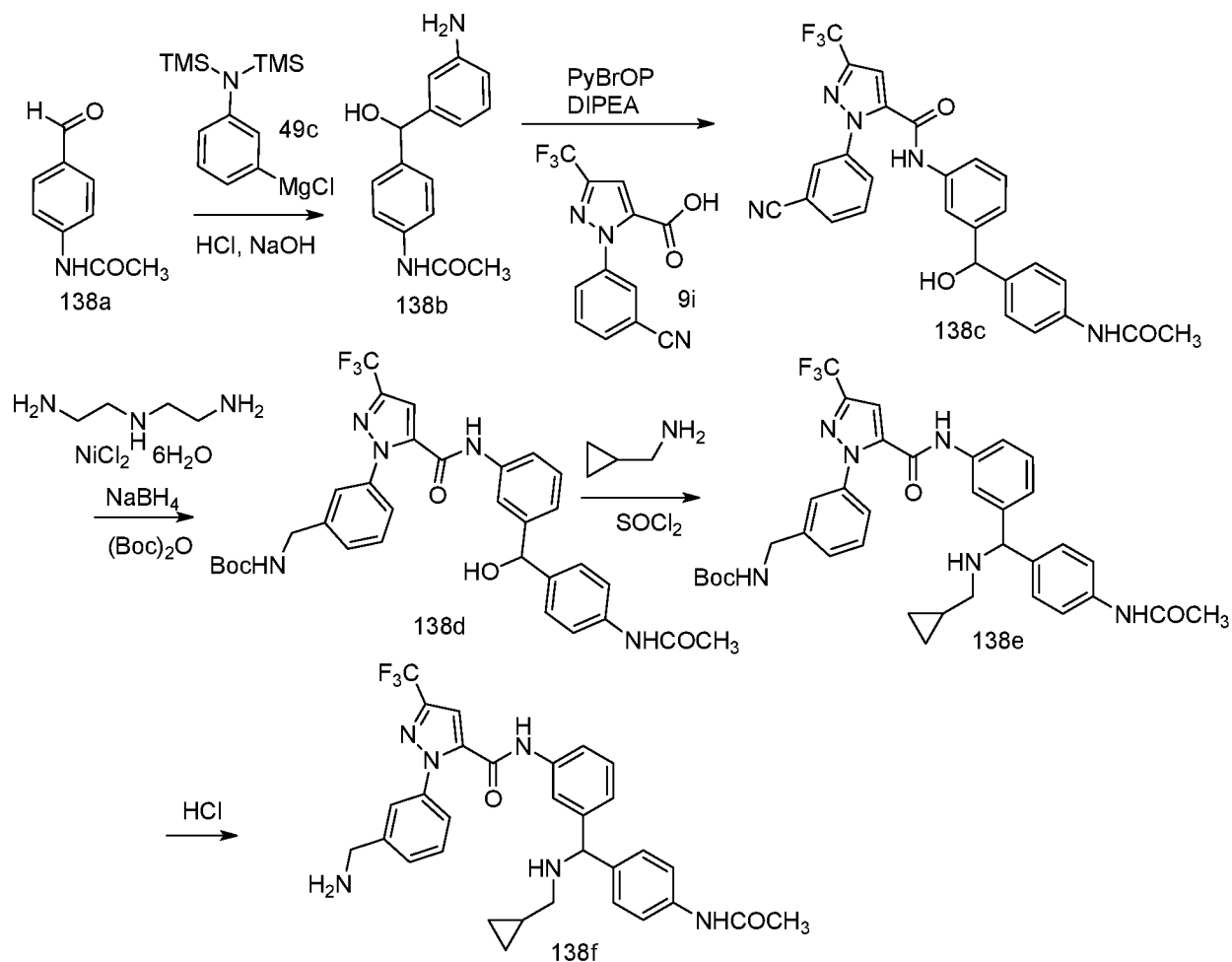


Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**137a**) и 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-гидроксибензил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**137b**)

В раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-(бензилокси)фенил)-циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**107f**) (0,31 г, 0,495 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли хлороводород (4н. в диоксане, 1,239 мл, 4,95 ммоль) и палладий (10% Pd на углеродной подложке) (0,158 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 14 часов. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением

1. 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-гидроксибензил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**137b**) (0,211 г, 0,452 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,49 – 8,32 (m, 3H), 7,72 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 4H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,11 – 6,97 (m, 2H), 6,66 – 6,51 (m, 3H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,81 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 467,3 (M+1); 489,2 (M+Na), (ИЭР-) 465,3 (M-1); 501,2 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 57,64; Н, 4,64; Cl, 6,81; N, 10,76; эксперимент: С, 57,65; Н, 4,64; Cl, 7,21; N, 10,68.
2. 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(3-гидроксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**137a**) (0,02 г, 0,037 ммоль, выход 7,54%) в виде гигроскопичного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,09 (s, 2H), 9,80 (s, 1H), 8,62 (s, 4H), 7,88 – 7,83 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 3H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,78 (ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,44 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 2H), 1,17 (tt, $J = 7,8, 4,5$ Гц, 1H), 0,63 – 0,44 (m, 2H), 0,32 (dt, $J = 6,5, 4,4$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,77; МС (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 570,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,5\text{C}_4\text{H}_9 \cdot 2,5\text{HCl} \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$: С, 49,56; Н, 6,59; Cl, 17,82; N, 11,12; эксперимент: С, 49,81; Н, 6,58; Cl, 17,65; N, 10,70 (согласно анализу ЯМР и результатам интегрирования образец содержал примесь 2,5 эквивалентов гидрохлорида циклопропилметиламина).

Схема 138



Пример получения N-(3-((4-ацетиамидофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**138f**)

Стадия 1: Получение N-(4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)фенил)ацетамида (**138b**)

В перемешиваемый раствор N-(4-формилфенил)ацетамида (**138a**) (1 г, 6,13 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (7,40 мл, 7,40 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов, гасили 2н. HCl (15 мл) и перемешивали в течение еще 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелачивали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением N-(4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)-фенил)ацетамида (**138b**) (1,455 г, 93%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,54 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,51 – 6,46 (m, 1H), 6,37 (ddd, *J*

= 7,9, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 5,61 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,44 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,00 (s, 3H); МС (ИЭР+): 279,2 (M + Na).

Стадия 2: Получение N-(3-((4-ацетиамидофенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**138c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,514 г, 5,38 ммоль) в ДМФ (27 мл) добавляли N-(4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)-фенил)ацетамид (**138b**) (1,38 г, 5,38 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,70 мл, 44,2 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 2,56 г, 5,38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x80 мл), солевым раствором (80 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением N-(3-((4-ацетиамидофенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**138c**) (2,28 г) в виде желтого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ИЭР+): 542,2 (M + Na).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((4-ацетиамидофенил)(гидрокси)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**138d**)

В раствор N-(3-((4-ацетиамидофенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**138c**) (2,13 г, 4,10 ммоль) в MeOH (70 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,524 г, 2,206 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,62 г, 16,40 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (1,583 г, 41,0 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (2,0 мл, 18,33 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в этилацетате (200 мл) и воде (200 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((4-ацетиамидофенил)(гидрокси)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-

ил)бензилкарбамата (**138d**) (1,284 г, 41% за 2 стадии). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,60 – 7,20 (m, 13H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,86 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,60 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79; МС (ИЭР+): 646,3 (M + Na).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((4-ацетидамофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**138e**)

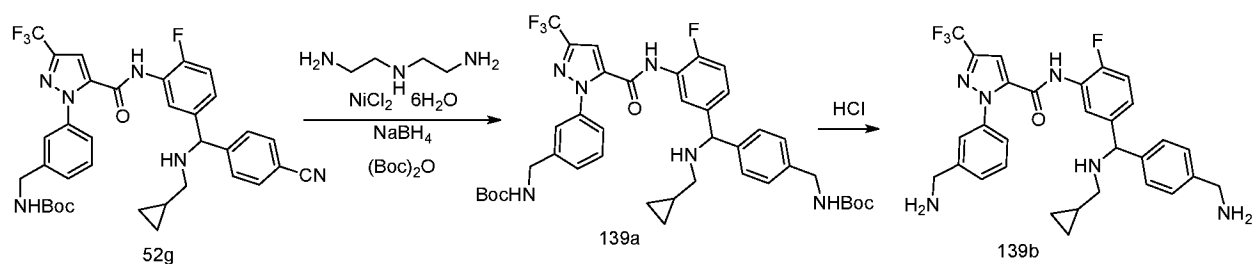
В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((4-ацетидамофенил)(гидрокси)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**138d**) (0,218 г, 1,953 ммоль) в дихлорметане (36 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,3 мл, 4,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (1,800 мл, 12,92 ммоль), перемешивали в течение 1 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (27 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,70 мл, 41,4 ммоль). Реакционную смесь грели при 70°C в течение 14 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (240 мл), промывали водой (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(3-((4-ацетидамофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**138e**) (240 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 677,4 (M + H).

Стадия 5: Получение N-(3-((4-ацетидамофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**138f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(3-((4-ацетидамофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**138e**) (227 мг, 0,335 ммоль) в 1,4-диоксане (22 мл) добавляли хлороводород (3,70 мл, 14,79 ммоль, 4M в 1,4-диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии CombiFlash на силикагеле с использованием смесей хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1) с получением свободного основания N-(3-((4-ацетидамофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**138f**) (43 мг) в виде белого твердого

вещества. Очищенный продукт (**138f**) (41 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 4н. HCl (водн., 0,08 мл), затем концентрировали досуха с получением гидрохлоридной соли N-(3-((4-ацетидаминофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (43 мг, 3,8% за 2 стадии) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,85 (s, 2H), 8,37 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 – 7,48 (m, 9H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,51 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,12 (td, *J* = 13,2, 12,5, 7,0 Гц, 1H), 0,64 – 0,47 (m, 2H), 0,37 – 0,22 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, обмен с D₂O) δ 7,79 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,64 – 7,40 (m, 11H), 5,51 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,16 – 0,98 (m, 1H), 0,64-0,54 (m, 2H), 0,32-0,24 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79; MS (ИЭР+): 577,3 (M + H); анализ, расчет для C₃₁H₃₁F₃N₆O₂·2HCl·3H₂O: C, 52,92; H, 5,59; N, 11,94; эксперимент: 52,66; H, 5,51; N, 11,56; C, 52,66; H, 5,51; N, 11,56.

Схема 139



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**139b**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((4-(трет-бутилоксикарбониламино)метил)-фенил)((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**139a**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52g**) (155 мг, 0,234 ммоль) в MeOH (5 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (30,0 мг, 0,126 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (206 мг, 0,936 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (90 мг, 2,339 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,110 мл, 1,006 ммоль), затем

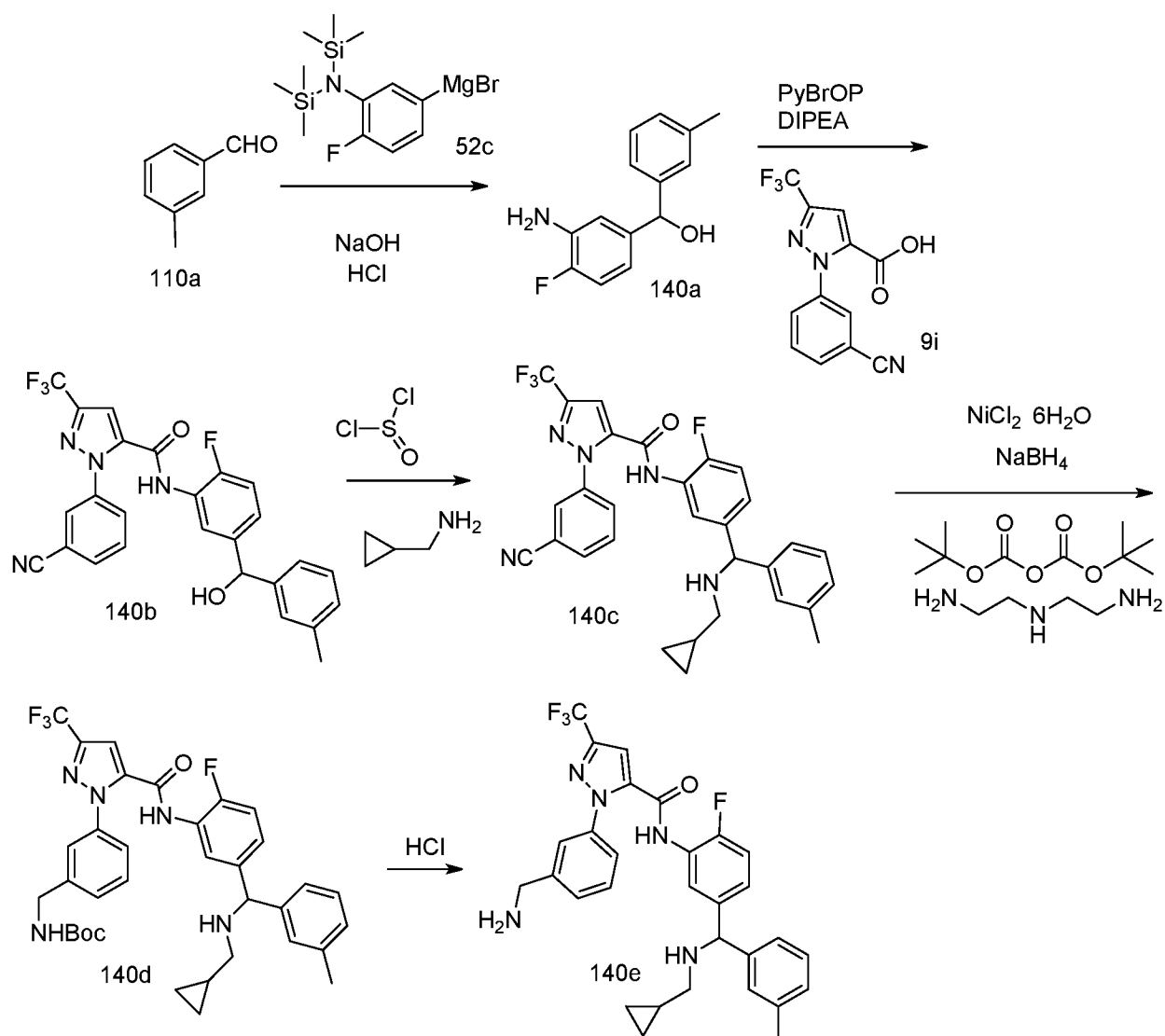
перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в этилацетате (100 мл) и воде (60 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-(5-((5-((4-(трет-бутилоксикарбониламинометил)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**139a**) (70 мг, 39%) в виде бесцветного вязкого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,54 (s, 1H), 7,68 – 7,10 (m, 14H), 4,81 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,05 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,29 – 2,23 (m, 2H), 1,38 (s, 18H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,43 – 0,28 (m, 2H), 0,07 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,81, -123,76; МС (ИЭР+): 767,5 (M + H).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**139b**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((5-((4-(трет-бутилоксикарбониламинометил)фенил)-((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**139a**) (60 мг) в 1,4-диоксане (7 мл) добавляли хлороводород (0,970 мл, 3,88 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**139b**) (23 мг, 46%) в виде бесцветного вязкого вещества. Очищенное свободное основание (**139b**) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4н. HCl (водн., 0,04 мл), перемешивали в течение 30 минут, затем концентрировали досуха с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**139b**) (31 мг) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,83 (s, 1H), 10,29 (d, $J = 38,5$ Гц, 0H), 8,40 (s, 6H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 3H),

7,40 (t, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 1,23 – 1,09 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,30 (m, 2H); ^1H ЯМР (D_2O обм. ЯМР, 300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 7,89 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,74 – 7,48 (m, 10H), 7,42 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,59 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 0,28 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -60,82, -120,56; МС (ИЭР+): 567,3 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: С, 48,17; Н, 5,52; N, 11,23; эксперимент: С, 47,79; Н, 5,78; N, 10,84.

Схема 140



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**140e**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)(м-толуил)метанола (**140a**)

В перемешиваемый раствор 3-метилбензальдегида (**110a**) (1,179 мл, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)-

магния (**52c**) (18,00 мл, 18,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (10 мл, 20 ммоль), перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционную смесь подщелачивали водным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2x250 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, 0-100%) с получением (3-амино-4-фторфенил)(*m*-толуил)метанола (**140a**) (1,771 г, 7,66 ммоль, выход 51,1%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,23 - 7,06 (m, 3H), 7,00 (dt, J = 7,1, 1,7 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,49 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 3,8 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,48 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H, обмен с D₂O), 2,26 (s, 3H); масс-спектр (ИЭР+) 254,1 (M+24); (ИЭР-) 230,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(*m*-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**140b**)

В 100 мл круглодонную колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (2,341 г, 8,32 ммоль), (3-амино-4-фторфенил)(*m*-толуил)метанол (**140a**) (1,75 г, 7,57 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (4,23 г, 9,08 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (20 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (6,59 мл, 37,8 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x200 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(*m*-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**140b**) (2,29 г, 4,63 ммоль, выход 61,2%) в виде желтого полутвердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,16 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 5H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 5,96 (d, J = 3,9 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,64 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H); MS (ИЭР+) 517,2 (M+Na), (ИЭР-) 493,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**140c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(м-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**140b**) (2,12 г, 4,29 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,668 мл, 9,15 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили реакцию триэтиламиноом (3,97 мл, 28,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и добавляли циклопропилметанамин (7,83 мл, 91 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления дихлорметана. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли циклопропилметанамин (7,83 мл, 91 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (300 мл), промывали водой (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 20%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**140c**) (1,3 г, 2,374 ммоль, выход 55,4%) в виде маслянистой жидкости; МС (ИЭР+) 548,3 (M+1), (ИЭР-) 546,3 (M-1).

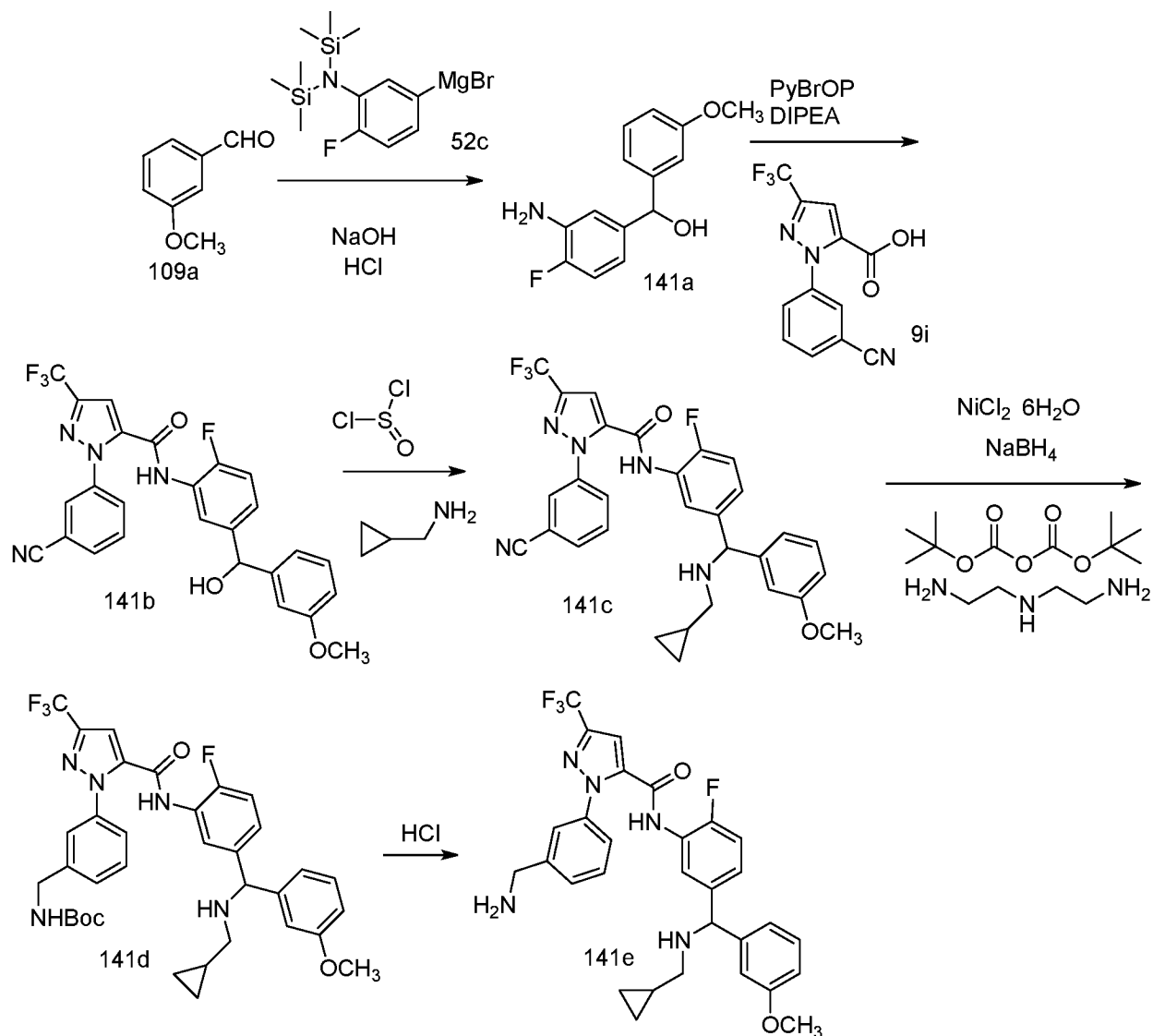
Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(((5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**140d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**140c**) (1,25 г, 2,283 ммоль) в MeOH (25 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,993 г, 9,13 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,136 г, 0,571 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,818 г, 22,83 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,110 мл, 10,27 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток разбавляли водой (200 мл). Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(((5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**140d**) (0,864 г, 1,326 ммоль, выход 58,1%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**140e**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**140d**) (0,8 г, 1,228 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли конц. хлороводород (3,73 мл, 123 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**140e**). В раствор свободного основания соединения **140e** в метаноле (10 мл) добавляли конц. хлороводородную кислоту (0,121 мл, 1,450 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(м-толуил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**140e**) (110 мг, выход 60,7%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,12 (s, 2H, обмен с D_2O), 8,45 (s, 3H, обмен с D_2O), 7,92 (dd, $J = 7,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 3H), 7,63 (dt, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 10,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (dd, $J = 10,1, 5,5$ Гц, 1H), 0,60 - 0,51 (m, 2H), 0,29 (dd, $J = 5,8, 4,1$ Гц, 2H). МС (ИЭР+) 552,3 (M+1), (ИЭР-) 550,2 (M-1), 586,3 (M+35); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 56,14; Н, 5,18; N, 10,91; Cl, 10,90; эксперимент: С, 56,01; Н, 5,27; N, 10,72; Cl, 11,14.

Схема 141



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**141e**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)(3-метоксифенил)метанола (**141a**)

В перемешиваемый раствор 3-метоксибензальдегида (**109a**) (1,825 мл, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)-магния (**52c**) (18,0 мл, 18,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (10 мл, 20 ммоль), перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2x250 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями

0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-амино-4-фторфенил)(3-метоксифенил)метанола (**141a**) (1,8 г, 7,28 ммоль, выход 48,5%) в виде светло-коричневой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,19 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,75 (ddd, J = 8,5, 2,7, 1,2 Гц, 2H), 6,50 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,1 Гц, 1H), 5,75 (d, J = 3,9 Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,48 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H, обмен с D_2O), 3,71 (s, 3H); масс-спектр (ИЭР+) 270,2 (M+23); (ИЭР-) 246,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,227 г, 7,92 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли (3-амино-4-фторфенил)(3-метоксифенил)метанол (**141a**) (1,78 г, 7,20 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6,27 мл, 36,0 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP , 4,03 г, 8,64 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141b**) (2,105 г, 4,12 ммоль, выход 57,3%) в виде желтого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,12 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (dt, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,35 - 7,09 (m, 3H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,83 - 6,68 (m, 1H), 6,00 (d, J = 4,0 Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,66 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H); МС (ИЭР+) 533,2 (M+Na) (ИЭР-) 509,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141b**) (2,05 г, 4,02 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,626 мл, 8,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (3,72 мл, 26,7 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 часа и добавляли циклопропилметанамин (1,52 мл, 17,73 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления дихлорметана.

Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (8,00 мл, 92 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (300 мл), промывали водой (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 20%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141c**) (0,838 г, выход 37,0%) в виде беловатого полутвердого вещества; МС (ИЭР+) 564,3 (M+1) (ИЭР-) 562,3 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-((5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**141d**)

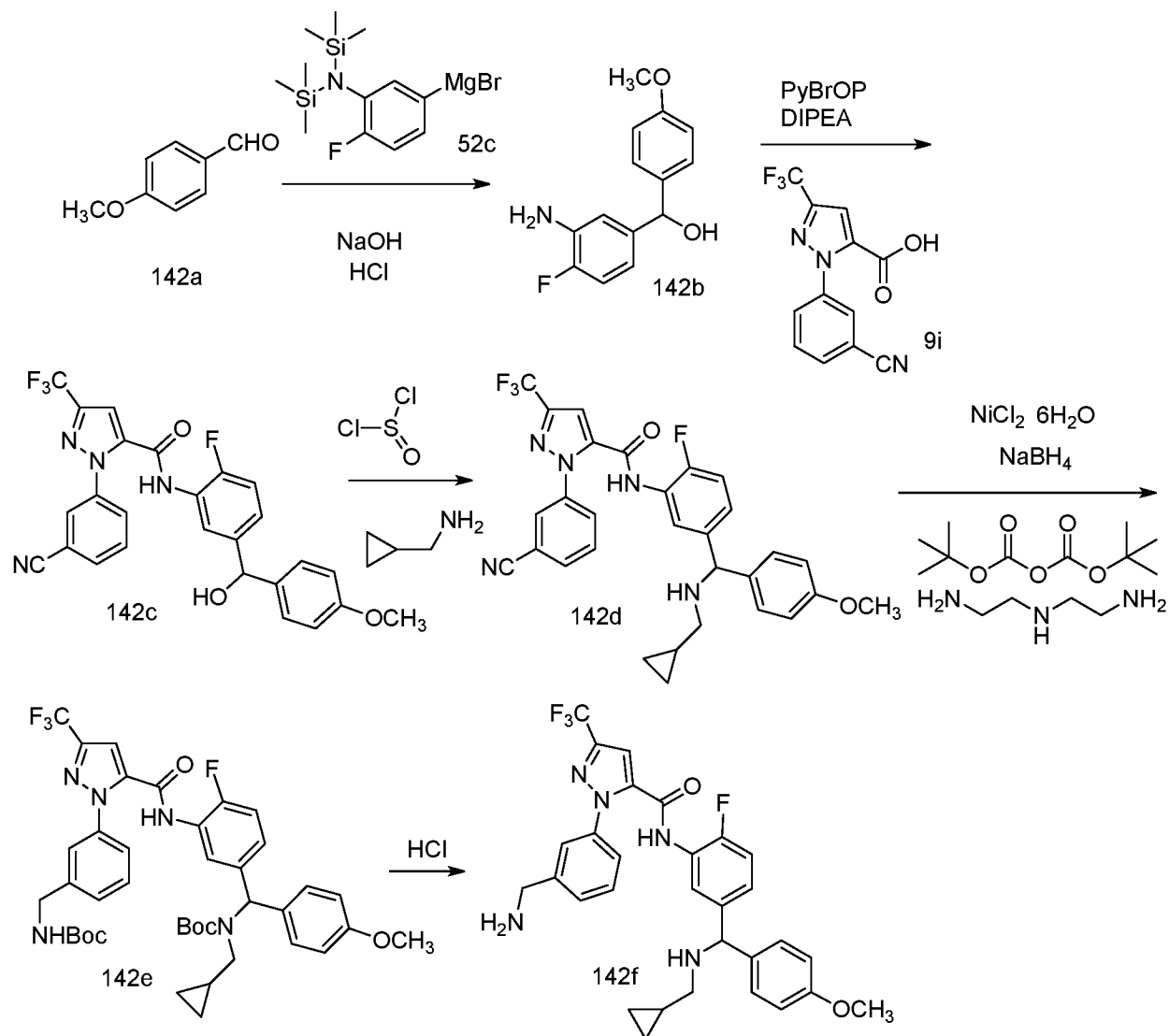
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141c**) (0,8 г, 1,42 ммоль) в MeOH (25 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,239 г, 5,68 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,084 г, 0,355 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,508 г, 14,20 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,690 мл, 6,39 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток разбавляли водой (200 мл). Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-((5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**141d**) (0,35 г, выход 14,47%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141e**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**141d**) (0,69 г, 1,033 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводород (3,14 мл, 103 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в

вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА 80 в хлороформе) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141e**) в виде белого твердого вещества. В раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141e**) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводородную кислоту (10 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(3-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**141e**) (200 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,09 (s, 2H, обмен с D_2O), 8,36 (d, $J = 16,1$ Гц, 3H, обмен с D_2O), 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,48 (m, 6H), 7,36 (dt, $J = 16,4, 9,2$ Гц, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,54 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 0,28 (s, 2H); МС (ИЭР+) 568,3(M+1), 590,3 (M+23); (ИЭР-) 566,3 (M-1), 602,3(M+35); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 51,60; Н, 4,98; N, 10,03; Cl, 15,03; эксперимент: С, 51,02; Н, 4,85; N, 9,63; Cl, 15,63.

Схема 142



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**142f**)

Стадия 1: Получение (3-амино-4-фторфенил)(4-метоксифенил)метанола (**142b**)

В перемешиваемый раствор 4-анизальдегида (**142a**) (1,825 мл, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)-магния (**52c**) (20,25 мл, 20,25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (10 мл, 20 ммоль), перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2x250 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями

0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-амино-4-фторфенил)(4-метоксифенил)метанола (**142b**) (2,125 г, 8,59 ммоль, выход 57,3%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,28 - 7,13 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 11,2, 8,4 Гц, 3H), 6,74 (dd, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,47 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 3,9 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,47 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H, обмен с D₂O), 3,71 (s, 3H). МС (ИЭР+) 270,2 (M+23); (ИЭР-) 246,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**142c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,63 г, 9,34 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли (3-амино-4-фторфенил)(4-метоксифенил)-метанол (**142b**) (2,1 г, 8,49 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,40 мл, 42,5 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 4,75 г, 10,19 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**142c**) (3,23 г, 6,33 ммоль, выход 74,5%) в виде желтого полутвердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,12 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 3H), 6,88 - 6,82 (m, 3H), 5,90 (d, J = 4,0 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,64 (dd, J = 4,0, 2,3 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H); МС (ИЭР+) 533,2 (M+Na), (ИЭР-) 509,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**142d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(2-фтор-5-(гидрокси(4-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**142c**) (2,75 г, 5,39 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,840 мл, 11,50 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламино (0,771 мл, 5,53 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 часа, добавляли циклопропилметанамин (1,52 мл, 17,73 ммоль) и концентрировали в вакууме для удаления дихлорметана. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (10 мл) и добавляли

циклопропилметанамин (1,520 мл, 17,73 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (300 мл), промывали водой (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 20%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**142d**) (1,448 г, выход 47,7%) в виде белого полутвердого вещества; МС (ИЭР+) 564,3 (M+1), (ИЭР-) 562,3 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-((3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**142e**)

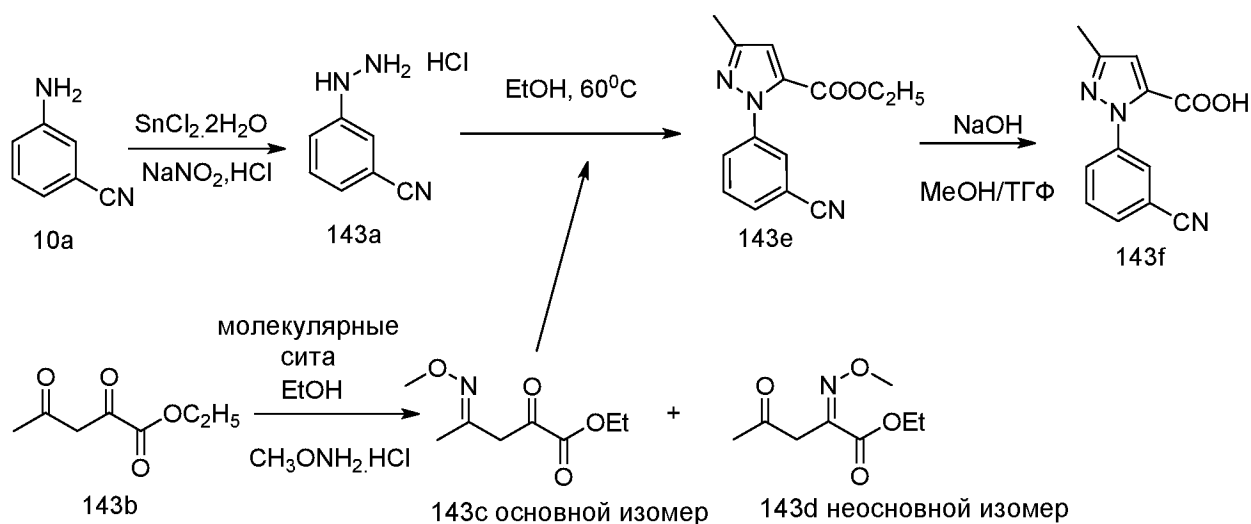
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**142d**) (1,4 г, 2,484 ммоль) в MeOH (25 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,169 г, 9,94 ммоль) и хлорид никеля (II) (0,148 г, 0,621 ммоль). Медленно добавляли боргидрид натрия (0,890 г, 24,84 ммоль) в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,208 мл, 11,18 ммоль), перемешивали смесь в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток разбавляли водой (200 мл). Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% (9:1) этилацетат/метанол в гексане) с получением трет-бутил-((3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**142e**) (0,906 г, выход 47,5%) в виде белого твердого вещества.

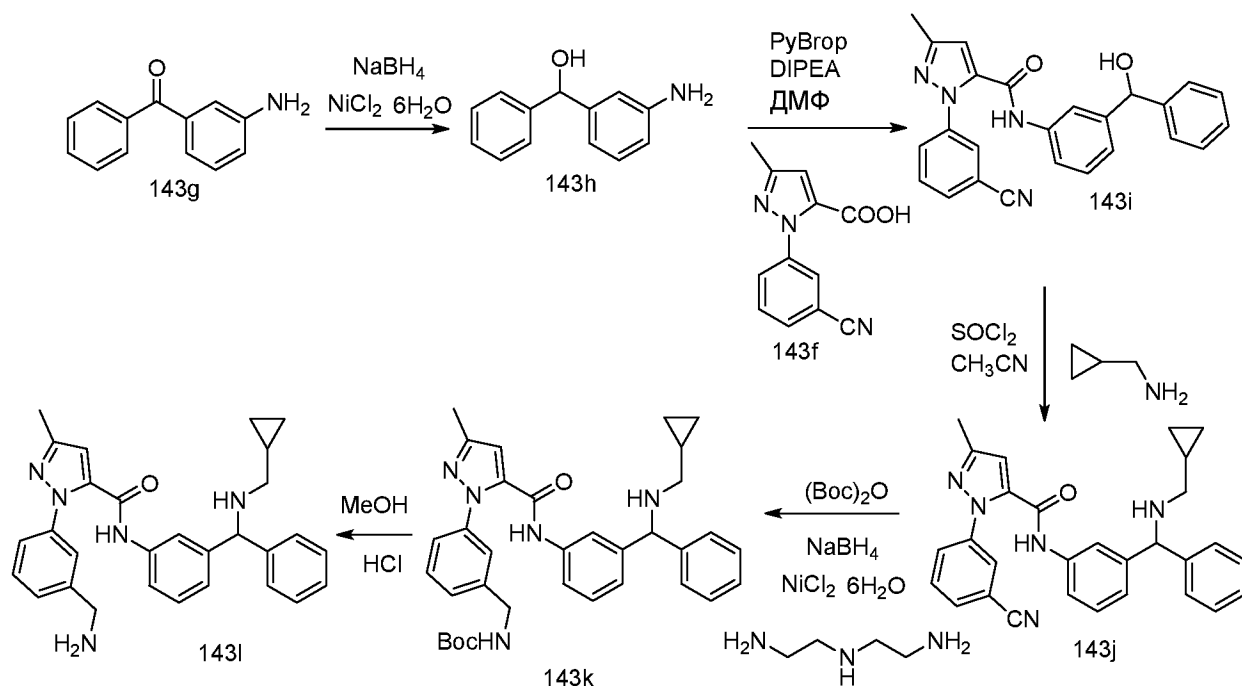
Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**142f**)

В раствор трет-бутил-((3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**142e**) (0,88 г, 1,146 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли хлороводород (3,48 мл, 115 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение

ночи и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА 80 в хлороформе) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**142f**) (0,487 г, 74%) в виде белого твердого вещества. В раствор свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**142f**) (0,46 г, 0,81 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли хлороводородную кислоту (10 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((циклопропилметил)амино)(4-метоксифенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**142f**) (80 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,99 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,45 (s, 2H, обмен с D_2O), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,57 (dq, $J = 17,6, 9,1, 8,4$ Гц, 6H), 7,37 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,10 (s, 1H), 0,53 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 0,26 (s, 2H); масс-спектр (ИЭР-) 566,3 (M-1), 602,2 (M+35); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 53,31; H, 5,22; N, 10,36; Cl, 10,35; эксперимент: C, 53,53; H, 5,12; N, 10,11; Cl, 10,59.

Схема 143





Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (**143l**)

Стадия 1: Получение этилового эфира 4-метоксиимино-2-оксопентанпероксокарбоновой кислоты (**143c**) и этилового эфира 2-метоксиимино-4-оксопентанпероксокарбоновой кислоты (**143d**)

В суспензию этилового эфира 2,4-диоксопентановой кислоты (**143b**) (25 г, 158,07 ммоль) в этаноле (325 мл) добавляли гидроклорид метоксиламина (13,86 г, 165,97 ммоль) и молекулярные сита (125 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали через подложку Nuflow. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растворяли полученный остаток в диэтиловом эфире (600 мл). Органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 400 г, элюировали смесями 0-20% этилацетата в гексане) с получением:

1. этилового эфира 2-метоксиимино-4-оксопентанпероксокислоты (**143d**) (8 г, 27%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,28 – 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,76 (d, $J = 1,4$ Гц, 3H), 1,30 – 1,16 (m, 3H).
2. этилового эфира 4-метоксиимино-2-оксопентанпероксокислоты (**143c**) (12 г, 41%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,20 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: Получение гидрохлорида 3-гидразинилбензонитрила (**143a**)

К 3-аминобензонитрилу (**10a**) (34 г, 287,79 ммоль) при 0°C медленно по каплям добавляли HCl (136 мл). В полученную смесь по каплям добавляли предварительно полученный раствор нитрита натрия (25,81 г, 374,13 ммоль) в 50 мл H₂O с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру от 0 до 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, затем по каплям добавляли свежеприготовленный раствор дигидрата хлорида олова (II) (142,8 г, 633,147 ммоль) в конц. HCl (95,2 мл), поддерживая внутреннюю температуру от 0 до 10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Неочищенный гидрохлорид 3-гидразинилбензонитрила (**143a**), который получали в виде кремовой жидкости, использовали непосредственно в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: Получение этилового эфира 2-(3-цианофенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143e**)

В суспензию этилового эфира 4-метоксиимино-2-оксопентанпероксиокислоты (**143c**) (12 г, 64,11 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли гидрохлоридную соль 3-гидразинобензонитрила, полученную на стадии 2 (288 мл), при перемешивании. Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Прохождение взаимодействия проверяли путем ТСХ (EtOAc/н-гексан = 2:8). После завершения взаимодействия концентрировали реакцию смесь в вакууме для удаления этанола. Полученный остаток экстрагировали этилацетатом (200x3). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (300 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 250 г, элюировали смесями 0-16% этилацетата в гексане) с получением этилового эфира 2-(3-цианофенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143e**) (9 г, 55%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,06 – 8,03 (m, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,2 Гц, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение 2-(3-цианофенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143f**)

В суспензию этилового эфира 2-(3-цианофенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143e**) (8,5 г, 33,3 ммоль) в MeOH/ТГФ (1/3, 21+63 мл) добавляли 3н. NaOH (4 г, 100 ммоль) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов (прохождение взаимодействия проверяли путем ТСХ (MeOH/CHCl₃ = 1/9)).

Концентрировали реакционную смесь в вакууме для удаления ТГФ и метанола. Водный слой подкисляли конц. HCl при 5-15°C и экстрагировали этилацетатом (3x100). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (300 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 2-(3-цианофенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143f**) (6,7 г, 89%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,01 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,89 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

Стадия 5: Получение (3-аминофенил)фенилметанола (**143h**)

В перемешиваемый раствор (3-аминофенил)(фенил)метанола (**143g**) (0,97 г, 4,89 ммоль) в метаноле (25 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,29 г, 1,22 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (1,11 г, 29,4 ммоль) в течение 45 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и гасили реакцию N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,057 мл, 9,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 100%)] с получением (3-аминофенил)фенилметанола (**143h**) (772 мг, 3,87 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,36 – 7,24 (m, 4H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,57 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,51 (dt, *J* = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 6,37 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 5,69 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,50 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H); MS (ИЭР+) 222,1 (M+1), (ИЭР-) 198,0 (M-1).

Стадия 6: Получение [3-(гидроксифенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143i**)

В перемешиваемый раствор 2-(3-цианофенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143f**) (2,5 г, 11,002 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли (3-аминофенил)фенилметанол (**143h**) (2,19 г, 11,00 ммоль), DIPEA (11,38 г, 88,02 ммоль) и PyBrop (5,13 г, 11,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Прохождение взаимодействия проверяли путем ТСХ (EtOAc/н-гексан = 4:6). После завершения взаимодействия разбавляли смесь водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x200 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x200 мл),

солевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100 г, элюировали смесями 15-35% этилацетата в гексане) с получением [3-(гидроксифенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143i**) (0,55 г), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 7: Получение {3-[(циклопропилметиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143j**)

В ледяной раствор [3-(гидроксифенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143i**) (0,5 г, 1,22 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,29 г, 2,45 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру 5-10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 3,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и к остатку добавляли ацетонитрил (5 мл), циклопропилметиламин (1,31 г, 18,36 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Прохождение взаимодействия проверяли путем ТСХ (EtOAc/н-гексан = 4:6). После завершения взаимодействия концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 20-45% этилацетата в гексане) с получением {3-[(циклопропилметиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143j**) (0,4 г, 71%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,87 (dq, *J* = 2,4, 1,5, 1,1 Гц, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,45 (dd, *J* = 12,8, 6,3 Гц, 2H), 1,87 – 1,82 (m, 3H), 0,91 – 0,77 (m, 1H), 0,46 – 0,25 (m, 2H), 0,11 – -0,05 (m, 2H).

Стадия 8: Получение трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)фенилметил]фенилкарбамоил}-3-метилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**143k**)

В раствор {3-[(циклопропилметиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-метил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143j**) (0,36 г, 0,78 ммоль) в

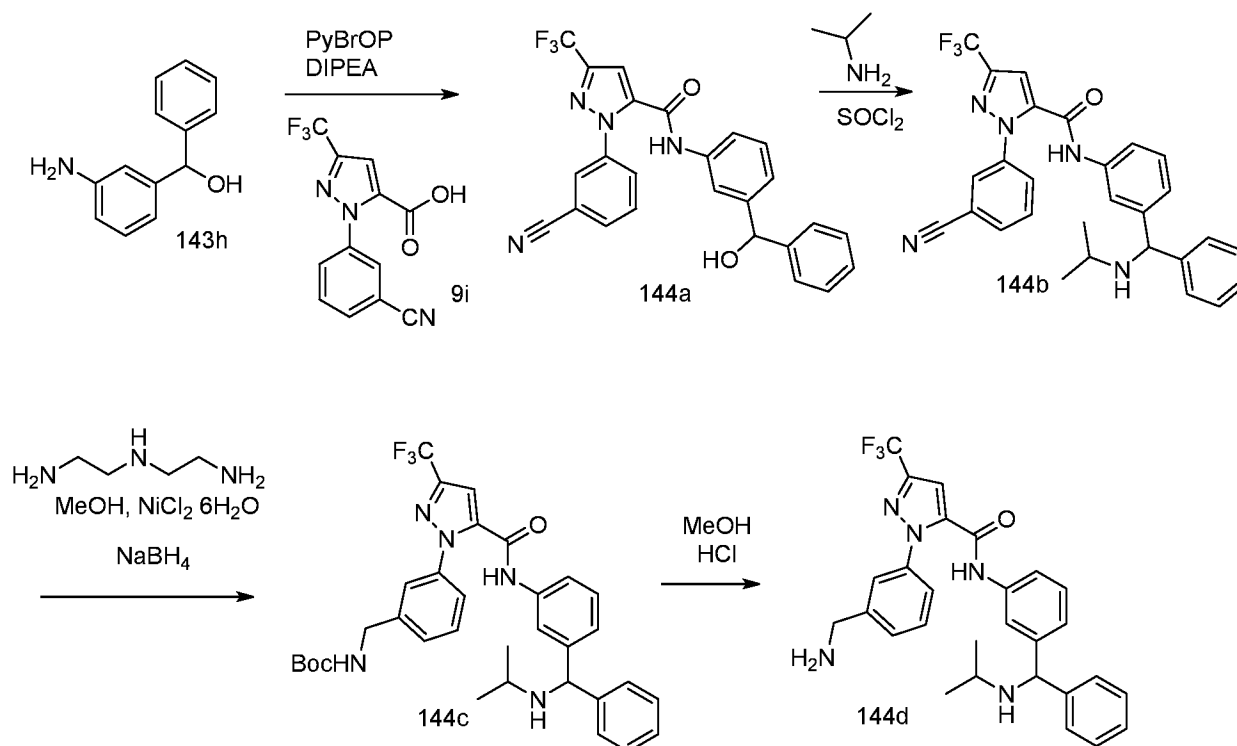
MeOH (10 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,22 г, 0,94 ммоль) и Вос-ангидрид (0,51 г, 2,34 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,17 г, 4,67 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,17 мл, 1,56 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 30-45% этилацетат/гексан) с получением трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)фенилметил]фенилкарбамоил}-3-метилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**143k**) (0,19 г, 43%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 – 7,10 (m, 12H), 6,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 1,7 Гц, 9H), 0,99 – 0,87 (m, 1H), 0,38 (dt, *J* = 8,1, 2,9 Гц, 2H), 0,04 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H).

Стадия 9: Получение {3-[(циклопропилметиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-метил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**143l**)

В раствор трет-бутилового эфира [3-(5-{3-[(циклопропилметиламино)фенилметил]фенилкарбамоил}-3-метилпиразол-1-ил)бензил]карбаминовой кислоты (**143k**) (0,18 г, 0,32 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха в вакууме. Остаток перегоняли в виде азеотропа с толуолом (2x10 мл) и этанолом (10 мл), сушили с использованием вакуумного насоса с получением остатка, который очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-6% метанола в дихлорметане) с получением продукта (0,08 г, 54%) в виде желтого твердого вещества. Продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (**143l**) (10,74 мкмоль, выход 6,67%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 2,9 Гц, 2H), 1,00 –

0,88 (m, 1H), 0,44 – 0,30 (m, 2H), 0,08 – 0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 466,4 (M+1); (ИЭР-) 464,4 (M-1); 500,3 (M+Cl).

Схема 144



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((изопропиламино)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**144d**)

Стадия 1: Получение [3-(гидроксифенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144a**)

В 100 мл одногорлой колбе к 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (**9i**) (0,682 г, 2,427 ммоль), (3-аминофенил)(фенил)метанолу (**143h**) (0,403 г, 2,023 ммоль), гексафторфосфату бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 1,131 г, 2,427 ммоль) последовательно добавляли N,N-диметилформаид (ДМФ, 12 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA, 1,762 мл, 10,11 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-80%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-

пиразол-5-карбоксамид (**144a**) (0,853 г, 1,845 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,55 (dt, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,30 (t, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,67 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,96; МС (ИЭР+) 485,2 (M+Na), МС (ИЭР-) 590,3923 (M+Cl), 959,2 (2M-1).

Стадия 2: Получение [3-(изопропиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144b**)

В раствор [3-(гидроксифенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли изопропиламин (0,638 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли изопропиламин (0,638 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением [3-(изопропиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144b**) (0,65 г, 60%) в виде бесцветной жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dt, $J = 7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 6,6$ Гц, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 4,91 (s, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,2$ Гц, 6H); МС (ИЭР-) 502,3 (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутилового эфира (3-{5-[3-(изопропиламинофенилметил)-фенилкарбамоил]-3-трифторметилпиразол-1-ил}бензил)карбаминовой кислоты (**144c**)

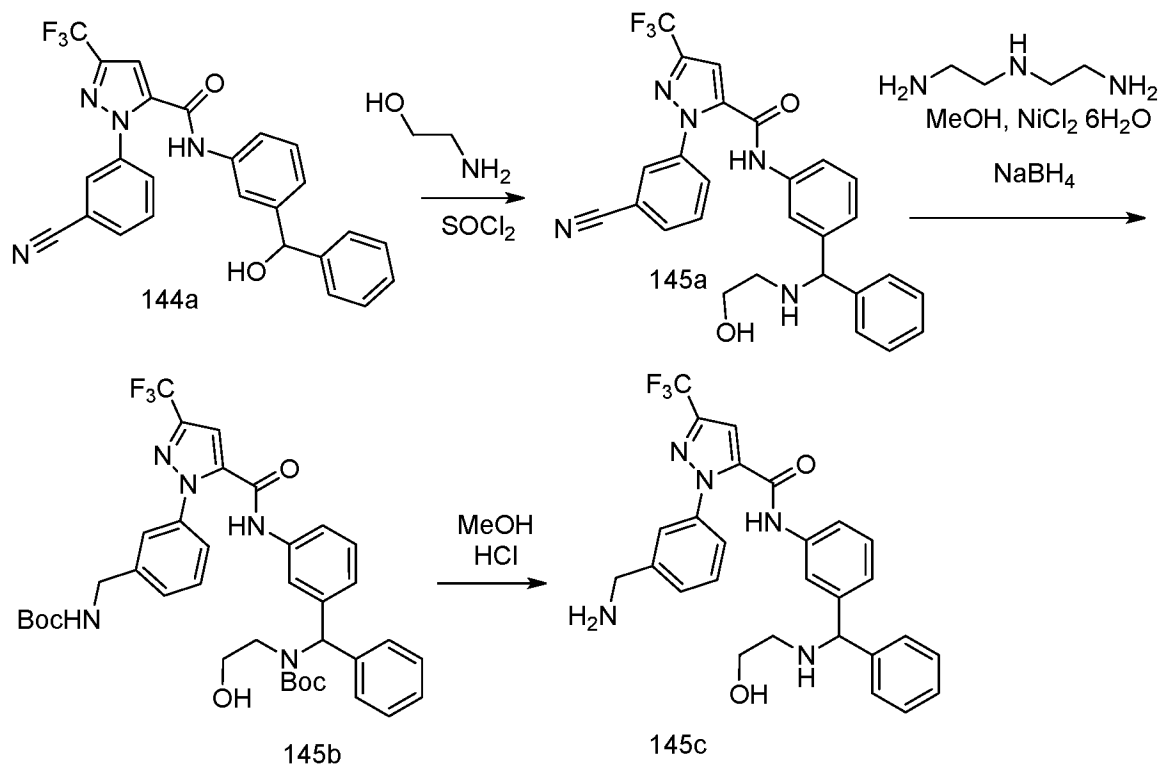
В раствор [3-(изопропиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144b**) (0,6 г, 1,19 ммоль) в MeOH (15 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,35 г, 1,49 ммоль) и Вос-ангидрид (0,779 г, 3,57 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид

натрия (0,27 г, 7,15 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,49 г, 4,764 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением трет-бутилового эфира (3-{5-[3-(изопропиламинофенилметил)фенилкарбамоил]-3-трифторметилпиразол-1-ил}бензил)карбаминовой кислоты (**144c**) (0,420 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,69 – 7,16 (m, 14H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,21 – 1,09 (m, 6H); МС (ИЭР-) 606,3 (M-1).

Стадия 4: Получение [3-(изопропиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144d**)

В раствор трет-бутилового эфира (3-{5-[3-(изопропиламинофенилметил)фенилкарбамоил]-3-трифторметилпиразол-1-ил}бензил)карбаминовой кислоты (**144c**) (0,4 г, 1,65 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Концентрировали реакцию массу в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-15% MeOH/ДХМ) с получением [3-(изопропиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,250 г, 30%) в виде желтоватого твердого вещества, который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(3-((изопропиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**144d**) (0,092 г, выход 36,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 8,50 (s, 3H), 7,98 – 7,92 (m, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,70 (m, 3H), 7,66 – 7,36 (m, 7H), 5,65 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,43 – 1,21 (m, 7H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78; МС (ИЭР+) 508,3 (M+1); 530,3 (M+Na); (ИЭР-) 506,3 (M-1); 542,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₂₈H₂₈F₃N₅O · 1,95HCl · 2,25H₂O: C, 54,31; H, 5,61; Cl, 11,17; N, 11,31; эксперимент: C, 54,55; H, 5,37; Cl, 10,98; N, 11,00.

Схема 145



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-гидроксиэтиламино)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**145c**)

Стадия 1: Получение {3-[(2-гидроксиэтиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**145a**)

В раствор [3-(гидроксифенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли 2-аминоэтанол (0,660 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 2-аминоэтанол (0,660 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением {3-[(2-гидроксиэтиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**145a**) (0,75 г, 69%) в виде бесцветной жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89

(ddd, $J = 8,1, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 4,79 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 4,56 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,85 – 3,68 (m, 1H), 3,54 – 3,49 (m, 2H); МС (ИЭР-) 504,3 (M-1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(фенил)метил)(2-гидроксиэтил)-карбамата (**145b**)

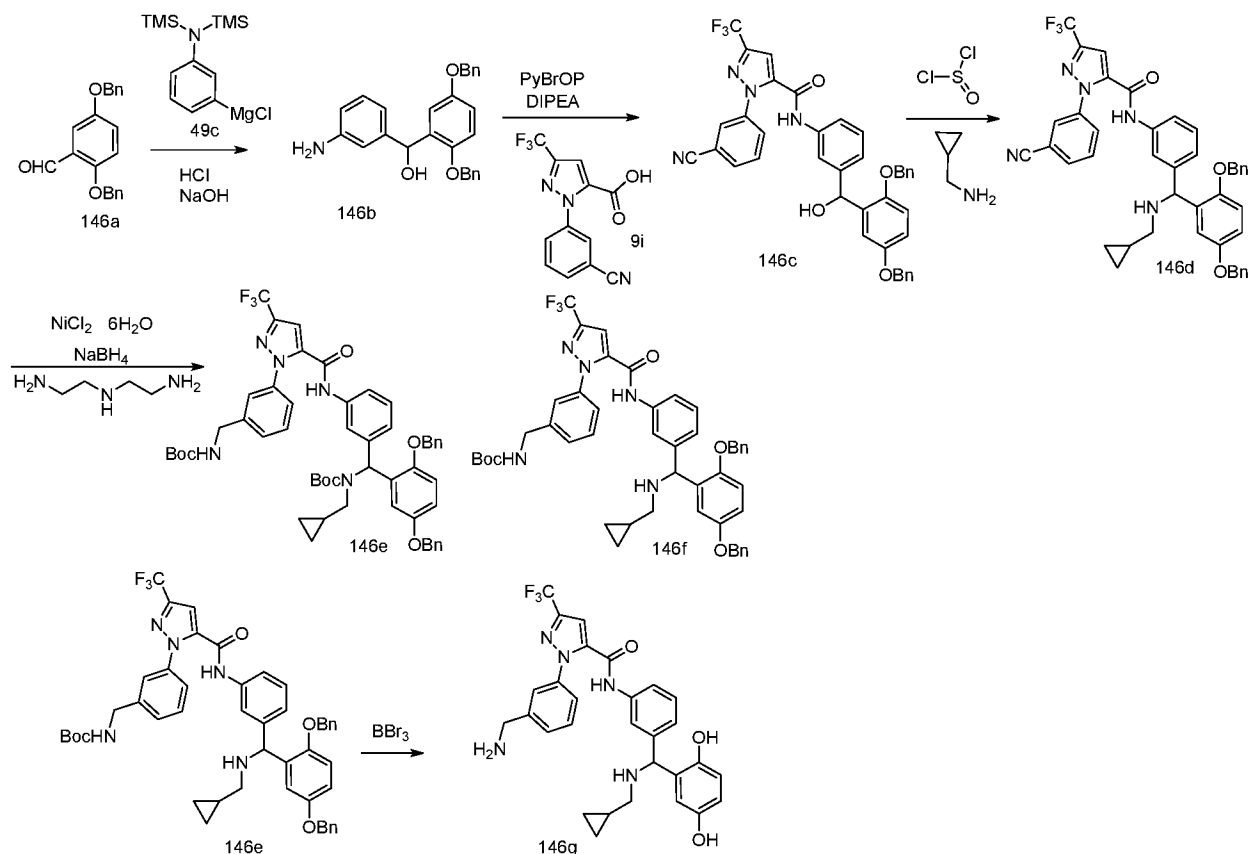
В раствор {3-[(2-гидроксиэтиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**145a**) (0,7 г, 1,38 ммоль) в MeOH (15 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,41 г, 1,73 ммоль) и Вос-ангидрид (0,91 г, 4,15 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,31 г, 8,30 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,57 г, 5,54 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(фенил)-метил)(2-гидроксиэтил)карбамата (**145b**) (0,35 г, 36%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 3H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,46 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,31 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 2,83 (m, 2H), 1,32 (s, 18H); МС (ИЭР-) 708,3 (M-1).

Стадия 3: Получение {3-[(2-гидроксиэтиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**145c**)

В раствор трет-бутил-((3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)(фенил)метил)(2-гидроксиэтил)-карбамата (**145b**) (0,32 г, 0,45 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли конц. HCl (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Концентрировали реакционную массу в вакууме. Полученный остаток очищали путем

колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-15% MeOH/ДХМ) с получением {3-[(2-гидроксиэтиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифтометил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (**145с**) (0,06 г, 26%) в виде желтоватого твердого вещества. Продукт повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением чистого (**145с**) (0,02 г) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,97 (s, 2H), 8,41 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,70 – 7,48 (m, 7H), 7,47 – 7,33 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,71 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,89 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 510,3 (M+1); (ИЭР-) 508,3 (M-1); 544,2 (M+Cl).

Схема 146



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2,5-дигидроксифенил)метил)фенил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида (**146g**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2,3-бис(бензилокси)фенил)метанола (**146b**)

В перемешиваемый раствор 2,5-бис(бензилокси)бензальдегида (**146a**) (3,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)-фенил)магния (**49с**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в

течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(2,3-бис(бензилокси)фенил)метанола (**146b**) (2,4 г, 58,32%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,46 – 7,29 (m, 10H), 7,14 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 6,57 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,50 – 6,44 (m, 1H), 6,38 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 5,86 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,52 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,01 (d, *J* = 1,2 Гц, 4H), 4,93 (s, 2H).

Стадия 2: Получение N-(3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**146c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,57 г, 5,589 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли (3-аминофенил)(2,3-бис(бензилокси)фенил)метанол (**146b**) (2,3 г, 5,589 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,8 г, 44,93 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop, 2,6 г, 5,589 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали водой (2x150 мл), соевым раствором (120 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%) с получением N-(3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)(гидрокси)-метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**146c**) (2,55 г, 67,62%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,45 – 7,27 (m, 10H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 5,96 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 5,79 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 5,00 (d, *J* = 1,9 Гц, 4H).

Стадия 3: Получение N-(3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)-метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**146d**)

В раствор N-(3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**146c**) (2,5 г, 3,705 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,53 г, 7,41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (4,826 г, 55,57 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением N-(3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**146d**) (0,9 г, 33,37%) в виде коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,14 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,95 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,24 (m, 11H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,08 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 3,3 Гц, 4H), 2,24 (qd, *J* = 12,0, 6,7 Гц, 2H), 1,86 (dt, *J* = 4,9, 2,4 Гц, 1H), 0,93 – 0,74 (m, 1H), 0,38 – 0,27 (m, 2H), 0,09 – -0,20 (m, 2H).

Стадия 4: трет-бутил-3-(5-((3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамаат (**146f**)

В раствор N-(3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**146d**) (0,9 г, 1,236 ммоль) в MeOH (12 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,367 г, 1,548 ммоль) и Вос-ангидрид (0,809 г, 3,708 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,280 г, 7,416 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,510 мл, 4,944 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением

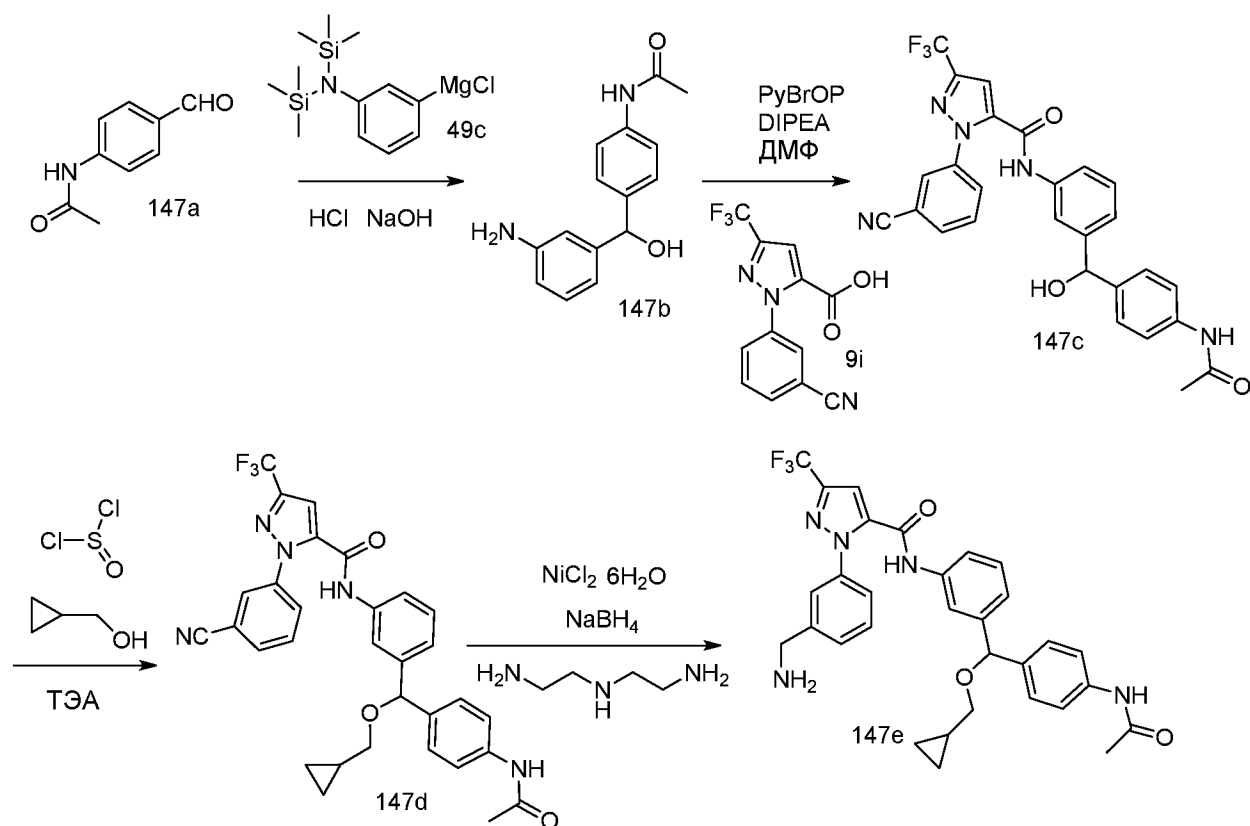
1. трет-бутил-((2,5-бис(бензилокси)фенил)(3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)метил)-(циклопропилметил)карбамата (**146e**) (0,08 г, 6,94%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,51 – 7,24 (m, 17H), 7,10 – 6,83 (m, 2H), 6,63 – 6,47 (m, 2H), 5,02 (t, $J = 11,7$ Гц, 4H), 4,18 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,23 – 2,82 (m, 1H), 1,37 (s, 18H), 0,93 – 0,82 (m, 1H), 0,23 – 0,04 (m, 2H), -0,13 – -0,42 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,65; МС (ИЭР+) 954,5 (M+Na); (ИЭР-) 930,5 (M-1).
2. трет-бутил-3-(5-((3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)-фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**146f**) (0,12 г, 11,67%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,34 (dtq, $J = 11,8, 9,6, 4,8$ Гц, 13H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,15 – 6,75 (m, 2H), 5,01 (d, $J = 4,7$ Гц, 2H), 4,17 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,36 (d, $J = 4,1$ Гц, 9H), 1,23 – 1,13 (m, 1H), 0,85 (s, 2H), 0,36 (dd, $J = 21,4, 8,4$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,784; МС (ИЭР+) 832,5 (M+1); (ИЭР-) 830,4 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2,5-дигидроксифенил)метил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**146g**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-((2,5-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**146f**) (0,12 г, 0,144 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденный до 0°C, по каплям в атмосфере азота добавляли тримбромборан (1M раствор в дихлорметане) (0,577 мл, 0,577 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили метанолом (5 мл) и концентрировали смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растирали с метанолом и сушили в вакууме, указанную стадию повторяли четырежды с получением неочищенного продукта. Полученный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г и 4 г, элюировали смесями СМА-80 в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2,5-дигидроксифенил)метил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**146g**) (0,045 г, 56,6%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 6,4, 2,7$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,47 – 6,40 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,43 – 2,18 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,70; МС (ИЭР+) 552,3 (M+1); (ИЭР-) 550,3 (M+1);

анализ, расчет для $C_{29}H_{31}N_5O_3 \cdot 0,75HBr$: С, 62,39; Н, 5,73; N, 12,54; эксперимент: С, 62,23; Н, 5,44; N, 12,16.

Схема 147



Пример получения N-(3-((4-ацетиамидофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**147e**)

Стадия 1: Получение N-(4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)фенил)ацетамида (**147b**)

В перемешиваемый раствор N-(4-формилфенил)ацетамида (**147a**) (3,26 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (24 мл, 24,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при указанной температуре и гасили путем добавления 12н. HCl (4,17 мл, 50,0 ммоль), перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (30,0 мл, 60,0 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением N-(4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)фенил)ацетамида (**147b**) (2,098 г, выход 41%) в виде желтого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР-): 255,2 (М-1).

Стадия 2: Получение N-(3-((4-ацетамидофенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**147c**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (2,61 г, 9,28 ммоль), N-(4-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)фенил)ацетамид (**147b**) (1,983 г, 7,74 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 4,33 г, 9,28 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (44,9 мл, 580 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6,74 мл, 38,7 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (250 мл) и экстрагировали хлороформом (2x250 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением N-(3-((4-ацетамидофенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**147c**) (1,159 г, выход 29%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР-) 518,2 (М-1).

Стадия 3: Получение N-(3-((4-ацетамидофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**147d**)

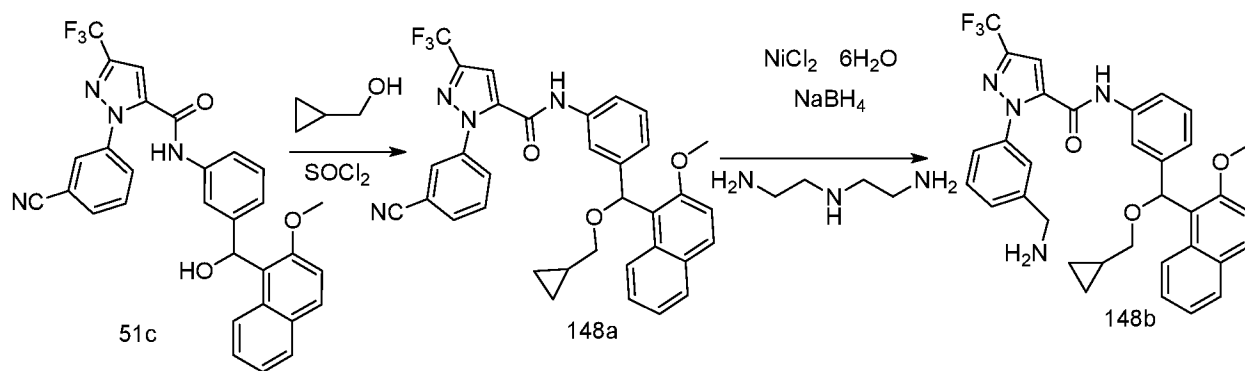
В раствор N-(3-((4-ацетамидофенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**147c**) (1,139 г, 2,193 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,480 мл, 6,58 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили триэтиламин (1,528 мл, 10,96 ммоль) и перемешивали раствор в течение 30 минут при комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл), в полученную смесь добавляли циклопропилметанол (18,64 мл, 254 ммоль) и триэтиламин (1,528 мл, 10,96 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%) с получением N-(3-((4-ацетамидофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**147d**) (0,494 г, выход 39%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 9,92 (s, 1H),

8,17 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 3,3$ Гц, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,21 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,04 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,17 - 0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,93; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 574,4 (M+1), 596,4 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 572,2 (M-1).

Стадия 4: Получение N-(3-((4-ацетиамидофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**147e**)

В перемешиваемый раствор N-(3-((4-ацетиамидофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**147d**) (0,481 г, 0,839 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,100 г, 0,419 ммоль), затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,254 г, 6,71 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,906 мл, 8,39 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться еще на 30 минут, после чего выпаривали растворитель. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x30 мл), затем этилацетатом (2x30 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА80/хлороформ, от 0 до 100%)] с получением N-(3-((4-ацетиамидофенил)(циклопропилметокси)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**147e**) (203 мг, выход 42%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 9,93 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,62 - 7,48 (m, 6H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,21 (dd, $J = 6,8, 1,3$ Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,04 (ddd, $J = 12,7, 8,5, 5,3$ Гц, 1H), 0,55 - 0,38 (m, 2H), 0,14 (tq, $J = 4,5, 2,3, 1,9$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D₂O) δ 7,62 - 7,41 (m, 8H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,13 - 0,96 (m, 1H), 0,46 (dd, $J = 7,6, 2,3$ Гц, 2H), 0,13 (dd, $J = 4,5, 2,3$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 578,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 612,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₁H₃₀F₃N₅O₃: С, 64,46; Н, 5,24; N, 12,12; эксперимент: С, 64,03; Н, 5,24; N, 11,77.

Схема 148



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**148b**)

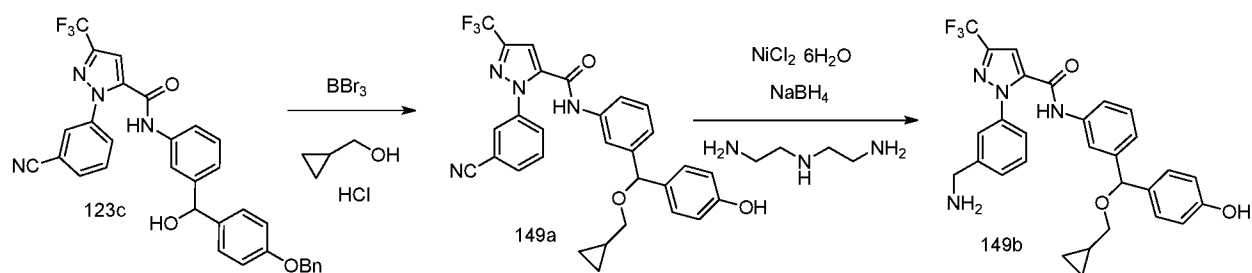
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**148a**)

В раствор {3-[гидрокси(2-метоксинафталин-1-ил)метил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**51c**) (3,5 г, 6,45 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,413 мл, 19,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламино (5,40 мл, 38,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь обрабатывали циклопропанметанолом (10,22 мл, 129 ммоль), концентрировали для удаления основной части дихлорметана, затем добавляли ацетонитрил (50,0 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 30%) с получением чистого 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**148a**) (2,5 г, выход 65,0%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(2-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**148b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(2-метокси)нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**148a**) (1,862 г, 3,12 ммоль) в метаноле (70 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,162 г, 0,680 ммоль). В полученную смесь небольшими порциями добавляли тетрагидроборат натрия (1,181 г, 31,2 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,805 г, 7,80 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола, разбавляли водой (150 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(2-метокси)нафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**148b**) (0,91 г, выход 48,5%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 9,93 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,62 – 7,48 (m, 6H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 4H), 7,10 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,21 (dd, J = 6,8, 1,3 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,04 (ddd, J = 12,7, 8,5, 5,3 Гц, 1H), 0,55 – 0,38 (m, 2H), 0,14 (tq, J = 4,5, 2,3, 1,9 Гц, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, D₂O) δ 7,62 – 7,41 (m, 8H), 7,37 – 7,21 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,13 – 0,96 (m, 1H), 0,46 (dd, J = 7,6, 2,3 Гц, 2H), 0,13 (dd, J = 4,5, 2,3 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,71; МС (ИЭР+) 578,3 (M+1), МС (ИЭР-) 612,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₁H₃₀F₃N₅O₃:C, 64,46; H, 5,24; N, 12,12; эксперимент: C, 64,03; H, 5,24; N, 11,77.

Схема 149



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(4-гидрокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**149b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(4-гидрокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**149a**)

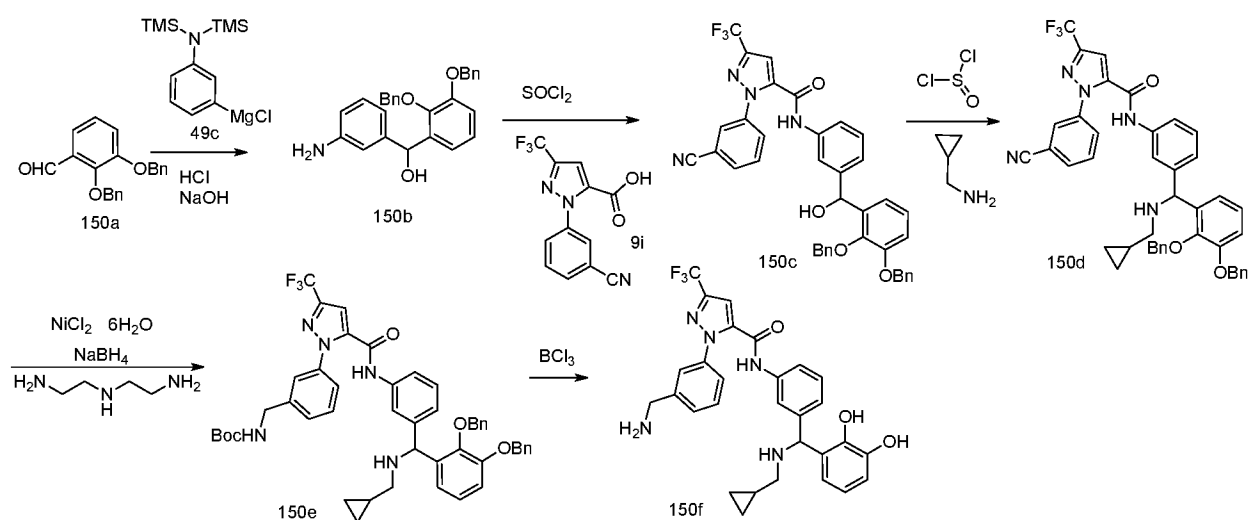
В раствор N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(гидроксид)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**123c**) (1,0 г, 1,759 ммоль) в дихлорметане (30 мл), охлажденный до -78°C , по каплям в положительном токе азота добавляли трибромборан (1M раствор в дихлорметане) (5,28 мл, 5,28 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакцию гасили циклопропилметанолом (6,44 мл, 88 ммоль), выпаривали, указанный цикл повторяли дважды, затем концентрировали досуха. К полученному остатку добавляли циклопропилметанол (6,44 мл, 88 ммоль) и хлороводород (8,79 мл, 35,2 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Выпаривали избыток растворителя, в колбу добавляли 5 г силикагеля и хлороформ (30 мл) и выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(4-гидрокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**149a**) (0,485 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР-) 531,1 (M-1), 567,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(4-гидрокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**149b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(4-гидрокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**149a**) (0,430 г, 0,807 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,096 г, 0,404 ммоль), затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,244 г, 6,46 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C , после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,872 мл, 8,07 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл), затем этилацетатом (2x50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА80/хлороформ, от 0 до 100%)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(4-гидрокси)фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**149b**) (51 мг, выход 12%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,70 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,37 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,59 - 7,51 (m,

4H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,19 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,39 (s, 2H, обмен с D_2O), 1,11 - 0,96 (m, 1H), 0,44 (ddd, $J = 7,9, 3,7, 2,5$ Гц, 2H), 0,13 (ddd, $J = 6,7, 3,3, 2,0$ Гц, 2H); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D_2O) δ 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,45 (dd, $J = 4,8, 2,3$ Гц, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,75 - 6,68 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,19 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,11 - 0,96 (m, 1H), 0,45 (ddd, $J = 7,8, 3,7, 2,4$ Гц, 2H), 0,13 (ddd, $J = 6,7, 3,3, 2,0$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 537,3 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 535,3 (M-1), 571,3 (M+Cl); анализ, расчет для: $C_{29}H_{27}F_3N_4O_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 63,85; H, 5,17; N, 10,27; эксперимент: C, 63,91; H, 5,30; N, 10,24.

Схема 150



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2,3-дигидрокси)фенил)метил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (150f)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2,3-бис(бензилокси)фенил)метанола (150b)

В перемешиваемый раствор 2,3-бис(бензилокси)бензальдегида (150a) (3,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)-фенил)магния (49c) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(2,3-бис(бензилокси)фенил)метанола (150b) (2,5 г, 60,75%) в

виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 8H), 7,05 (s, 3H), 6,89 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,45 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,37 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,91 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,75 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H).

Стадия 2: N-(3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**150c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,2 г, 4,26 ммоль) в толуоле (30 мл) и ДМФ (15 капель) при 0°C добавляли SOCl_2 (1,16 г, 9,79 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 3,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и добавляли (3-аминофенил)(2,3-бис(бензилокси)фенил)метанол (**150b**) (2,5 г, 3,58 ммоль) и триэтиламин (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали водой (2x150 мл), соевым раствором (120 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%] с получением N-(3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**150c**) (2,4 г, 83,50%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,98 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,61 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,37 – 7,24 (m, 6H), 7,22 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,11 – 6,97 (m, 4H), 6,01 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,99 – 4,77 (m, 2H).

Стадия 3: N-(3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**150d**)

В раствор N-(3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (3,0 г, 4,44 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,0 г, 8,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (1,26 г, 17,76 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане

(50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением N-(3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**150d**) (2,0 г, 61,8%) в виде коричневой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,62 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,97 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,3, 2,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 7,42 – 7,27 (m, 8H), 7,22 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 14,4$ Гц, 4H), 5,14 (d, $J = 2,3$ Гц, 3H), 4,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 2,24 (dt, $J = 11,4, 5,6$ Гц, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 0,84 (dq, $J = 9,7, 6,1$ Гц, 1H), 0,37 – 0,25 (m, 2H), 0,09 – -0,11 (m, 2H).

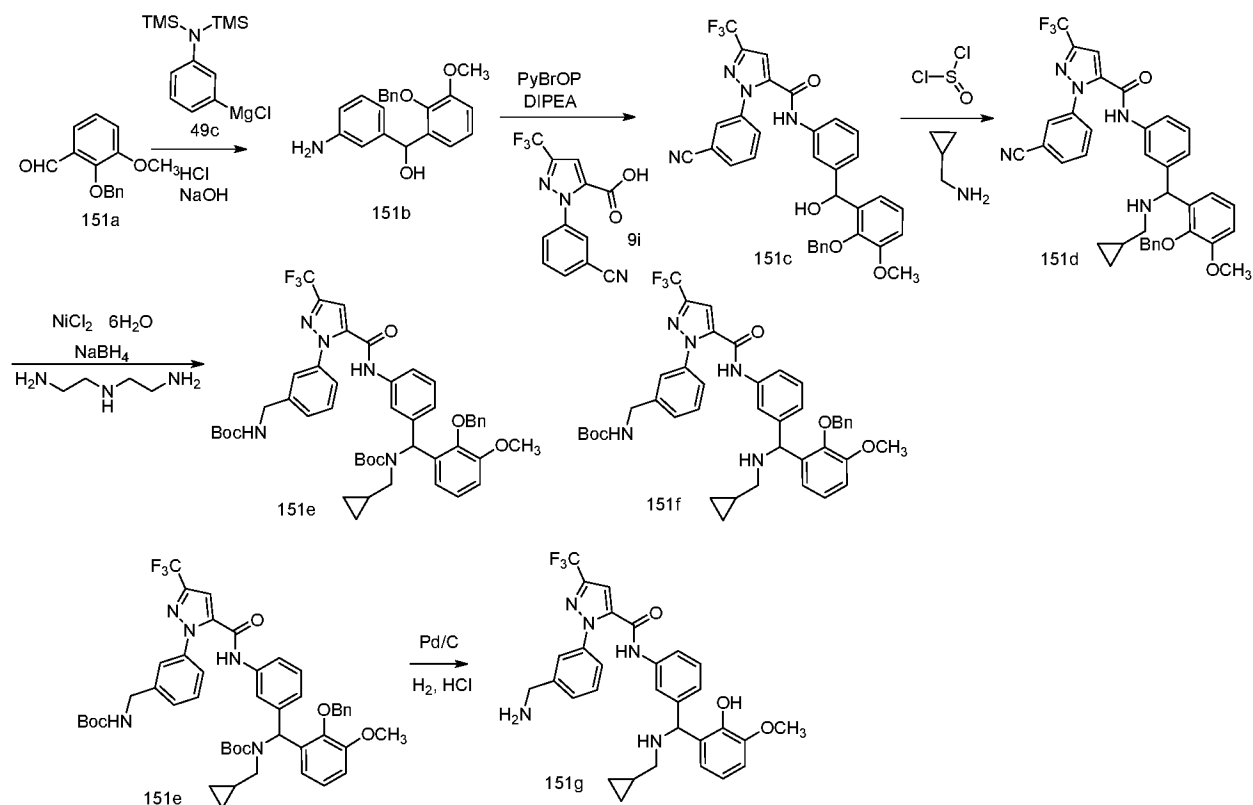
Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-((3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**150e**)

В раствор N-(3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**150d**) (2,0 г, 2,748 ммоль) в MeOH (12 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,78 г, 3,297 ммоль) и Вос-ангидрид (1,8 г, 8,244 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,623 г, 16,488 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N^1 -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,75 мл, 6,870 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил-3-(5-((3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**150e**) (0,530 г, 23,18%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (dt, $J = 7,8, 2,3$ Гц, 4H), 7,43 – 7,39 (m, 3H), 7,37 – 7,28 (m, 8H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 3H), 5,18 – 5,08 (m, 2H), 4,89 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 4,18 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 0,90 – 0,78 (m, 2H), 0,36 – 0,28 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -60,79; MS (ИЭР+) 832,5 (M+1); (ИЭР-) 830,4 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2,3-дигидроксифенил)метил)фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (**150f**)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-((2,3-бис(бензилокси)фенил)(циклопропилметил)-аминометил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**150e**) (0,375 г, 0,451 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденный до 0°C, по каплям в атмосфере азота добавляли трихлорид бора (1M раствор в дихлорметане, 1,8 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили метанолом (5 мл) и концентрировали смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растирали с метанолом и сушили в вакууме, указанную стадию повторяли четырежды с получением неочищенного продукта. Полученный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г и 4 г, элюировали смесями СМА-80 в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2,3-дигидроксифенил)метил)-фенил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (**150f**) (0,02 г, 0,036 ммоль, выход 8,04%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,59 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,43 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,02 – 0,88 (m, 1H), 0,53 – 0,29 (m, 2H), 0,22 – 0,02 (m, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,70; ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 191,41, 173,39, 156,44, 145,17, 145,04, 144,57, 143,73, 139,01, 137,92, 128,75, 127,74, 127,15, 123,40, 123,38, 123,27, 122,64, 118,82, 118,72, 118,43, 114,03, 64,03, 51,75, 44,67, 10,46, 3,49, 3,28; МС (ИЭР+) 552,3 (M+1); (ИЭР-) 550,3 (M-1); анализ, расчет для C₂₉H₂₈F₃N₅O₃·0,75H₂O: С, 61,64; Н, 5,26; N, 12,39; эксперимент: С, 62,01; Н, 5,23; N, 11,92.

Схема 151



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**151g**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2-(бензилокси)-3-метоксифенил)метанола (**151b**)

В перемешиваемый раствор 2-(бензилокси)-3-метоксибенальдегида (**151a**) (3,2 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)-фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(2-(бензилокси)-3-метоксифенил)метанола (**151b**) (3,2 г, 86,97%) в виде светло-коричневой клейкой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49 – 7,30 (m, 5H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 7,5, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,53 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,44 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,37 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,0 Гц, 1H), 5,89 (d, *J* =

4,4 Гц, 1H), 5,52 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,89 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H); МС (ИЭР-) 334,3 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**151c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (3,018 г, 10,73 ммоль) в ДМФ (72 мл) добавляли (3-аминофенил)(2-бензилокси-3-метоксифенил)метанол (**151b**) (3,2 г, 9,54 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (11,097 г, 85,864 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 5,003 г, 10,73 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали водой (2x150 мл), солевым раствором (120 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-30%] с получением N-(3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**151c**) (2,4 г, 37,36%) в виде желтой клейкой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,98 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Гц, 3H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 3H), 6,00 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,85 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,76 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H).

Стадия 3: Получение N-(3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)-метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**151d**)

В раствор N-(3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**151c**) (2,0 г, 3,34 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,795 г, 6,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) и добавляли циклопропилметанамин (3,56 г, 50,1 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г,

элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением N-(3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**151d**) (1,01 г, 46,40%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 4: Получение трет-бутил-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)(3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-фенил)метил(циклопропилметил)карбамата (**151e**) и трет-бутил-3-(5-((3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**151f**)

В раствор N-(3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**151d**) (1,0 г, 1,53 ммоль) в MeOH (12 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,40 г, 1,683 ммоль) и Вос-ангидрид (1,00 г, 4,59 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,34 г, 9,18 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,4 мл, 3,825 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе (25 мл) и воде (25 мл). Отделяли водный слой, экстрагировали хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-25% этилацетат/гексан) с получением:

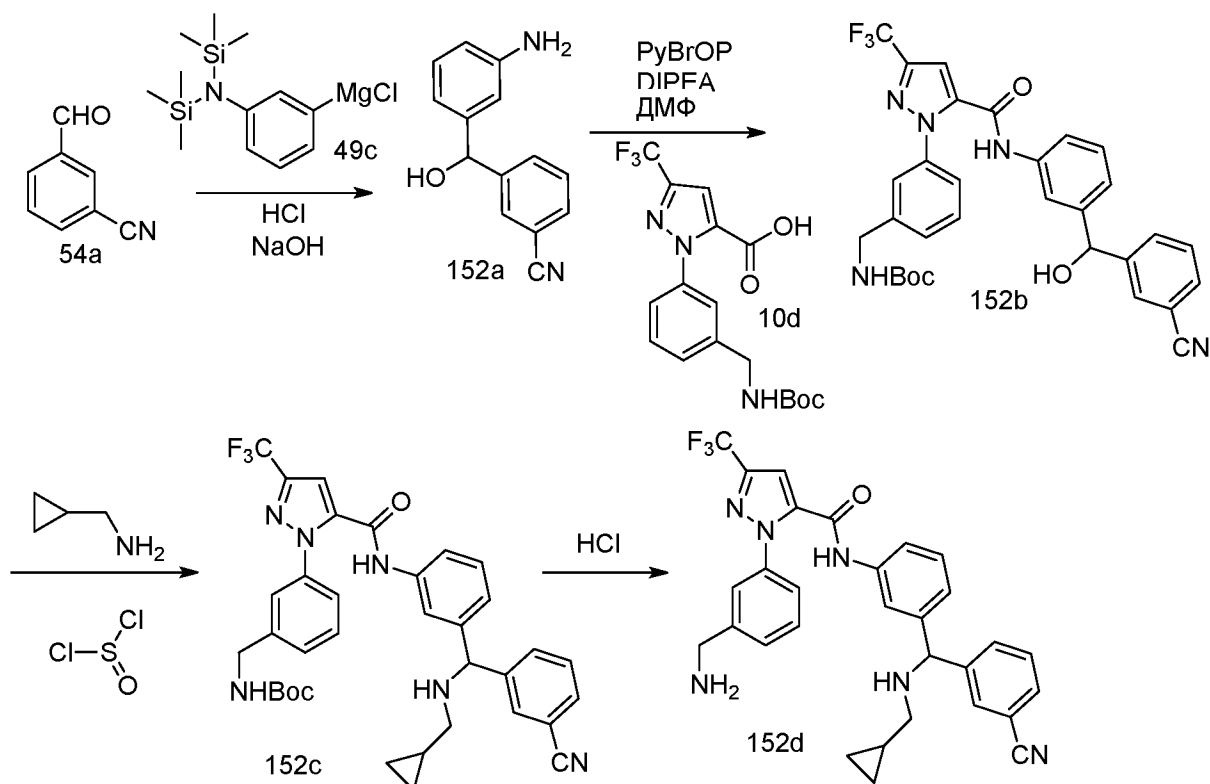
1. трет-бутил-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)(3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)-амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)метил(циклопропилметил)карбамата (**151e**) (0,130 г, 9,9%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 9H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,52 (dd, *J* = 6,5, 2,7 Гц, 1H), 4,96 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 4,83 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,25 – 3,17 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 14,5, 6,9 Гц, 1H), 1,36 (d, *J* = 1,6 Гц, 18H), 0,62 – 0,46 (m, 1H), 0,27 – 0,06 (m, 2H), -0,09 – -0,23 (m, 1H), -0,32 – -0,55 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 878,5 (M+Na); (ИЭР-) 854,5 (M-1).
2. трет-бутил-3-(5-((3-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**151f**)

(0,020 г, 1,72%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 5H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 7,0, 2,6$ Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 0,91 - 0,71 (m, 1H), 0,34 - 0,28 (m, 2H), -0,03 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78; МС (ИЭР+) 756,5 (M+1); (ИЭР-) 754,5 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (151g)

В раствор трет-бутил-((2-(бензилокси)-3-метоксифенил)(3-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-фенил)метил)(циклопропилметил)карбамата (151e) (0,012 г, 0,014 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (10%, 0,037 мг) и конц. HCl (0,023 мл, 0,280 ммоль). Смесь гидрировали в течение 2 часов при 50 psi (345 кПа) и фильтровали через подложку с целитом. Концентрировали фильтрат досуха в вакууме. Полученный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (151g) (0,013 г, 0,023 ммоль, выход 16,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J = 6,5, 3,1$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,44 - 2,20 (m, 2H), 1,03 - 0,87 (m, 1H), 0,49 - 0,30 (m, 2H), 0,17 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,70; МС (ИЭР+) 566,3 (M+1); (ИЭР-) 564,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 59,89; Н, 5,70; N, 11,64; эксперимент: С, 59,69; Н, 5,27; N, 11,36.

Схема 152



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксоамида (**152d**)

Стадия 1: Получение 3-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**152a**)

В перемешиваемый раствор 3-формилбензонитрила (**54a**) (3,93 г, 30 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (36,0 мл, 36,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре и гасили путем добавления 2н. HCl (37,5 мл, 75 ммоль), перемешивали в течение еще 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (45 мл, 90 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали нас. NH₄Cl (100 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением 3-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (**152a**) (3,56 г, 15,87 ммоль, выход 52,9%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,76 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,61 - 6,48 (m, 2H), 6,41 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 5,96 (d, J =

3,9 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,59 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H, обмен с D₂O); МС (ИЭР+) 225,2 (M+1), 247,1 (M+Na); МС (ИЭР-) 223,1 (M-1), 447,2 (2M-1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(5-(3-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**152b**)

В 100 мл одnogорлую колбу помещали 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**10d**) (7,27 г, 18,86 ммоль), 3-((3-аминофенил)(гидрокси)метил)бензонитрил (**152a**) (3,524 г, 15,71 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 8,79 г, 18,86 ммоль), последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (91 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (13,69 мл, 79 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Остаток обрабатывали водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением *трет*-бутил-3-(5-(3-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)-фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**152b**) (3,799 г, 6,42 ммоль, выход 40,9%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,80 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,69 (ddt, J = 8,6, 5,7, 1,5 Гц, 2H), 7,62 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 7,16 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 3,9 Гц, 1H, обмен с D₂O), 5,76 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,78; ИКС (KBr, см⁻¹): 2232 см⁻¹ (валентные колебания -CN); МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 614,3 (M+Na), МС (ИЭР-) 590,3 (M-1), 626,3 (M+Cl).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(3-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)-метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**152c**)

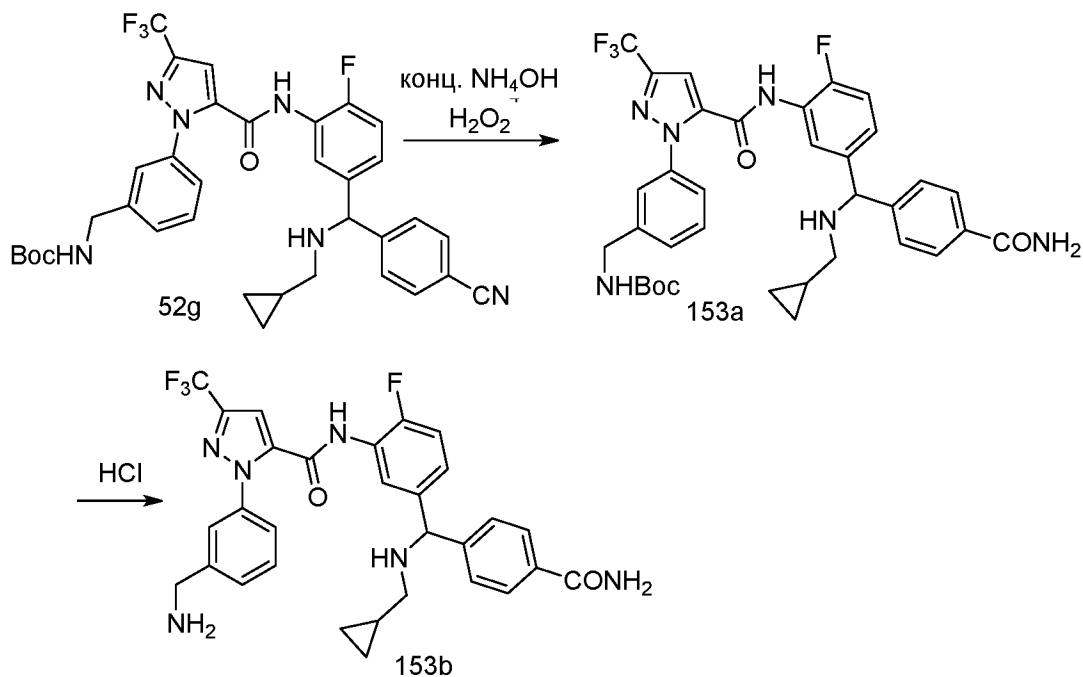
В раствор *трет*-бутил-3-(5-(3-((3-цианофенил)(гидрокси)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**152b**) (3,71 г, 6,27 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,372 мл, 18,81 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили циклопропилметанмином (3,81 мл, 43,9 ммоль) и перемешивали раствор в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл), затем

добавляли циклопропилметанамин (3,81 мл, 43,9 ммоль), перемешивали при 80°C в течение 16 часов, анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 1:1, об./об.) указывал на полную конверсию, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали силикагелем (6 г), выпаривали при пониженном давлении до получения сухой взвеси. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, проводили на двух отдельных колонках, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением *трет*-бутил-3-(5-(3-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)-метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**152c**) (0,704 г, выход 17%) в виде белого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 645,1 (М+1); МС (ИЭР-) 643,2 (М-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**152d**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(3-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**152c**) (0,285 г, 0,442 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли хлороводород (4н.) (3,17 мл, 19,01 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**152d**) (39 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,87 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 7,9, 3,6, 2,2 Гц, 4H), 7,61 - 7,43 (m, 5H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,26 (dt, *J* = 9,4, 4,8 Гц, 2H), 1,02 - 0,83 (m, 1H), 0,44 - 0,33 (m, 2H), 0,05 (tt, *J* = 5,8, 3,2 Гц, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, D₂O) δ 7,86 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,60 - 7,49 (m, 5H), 7,46 (dt, *J* = 6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 1H), 0,44 - 0,35 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,76; ИКС (KBr, см⁻¹): 2230 см⁻¹ (валентные колебания -CN); МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 545,3 (М+1), МС (ИЭР-) 543,3 (М-1); анализ, расчет для: C₃₀H₂₇F₃N₆O·2H₂O·2HCl: С, 55,14; Н, 5,09; N, 12,86; эксперимент: С, 55,41; Н, 5,30; N, 12,20.

Схема 153



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-карбамоилфенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**153b**)

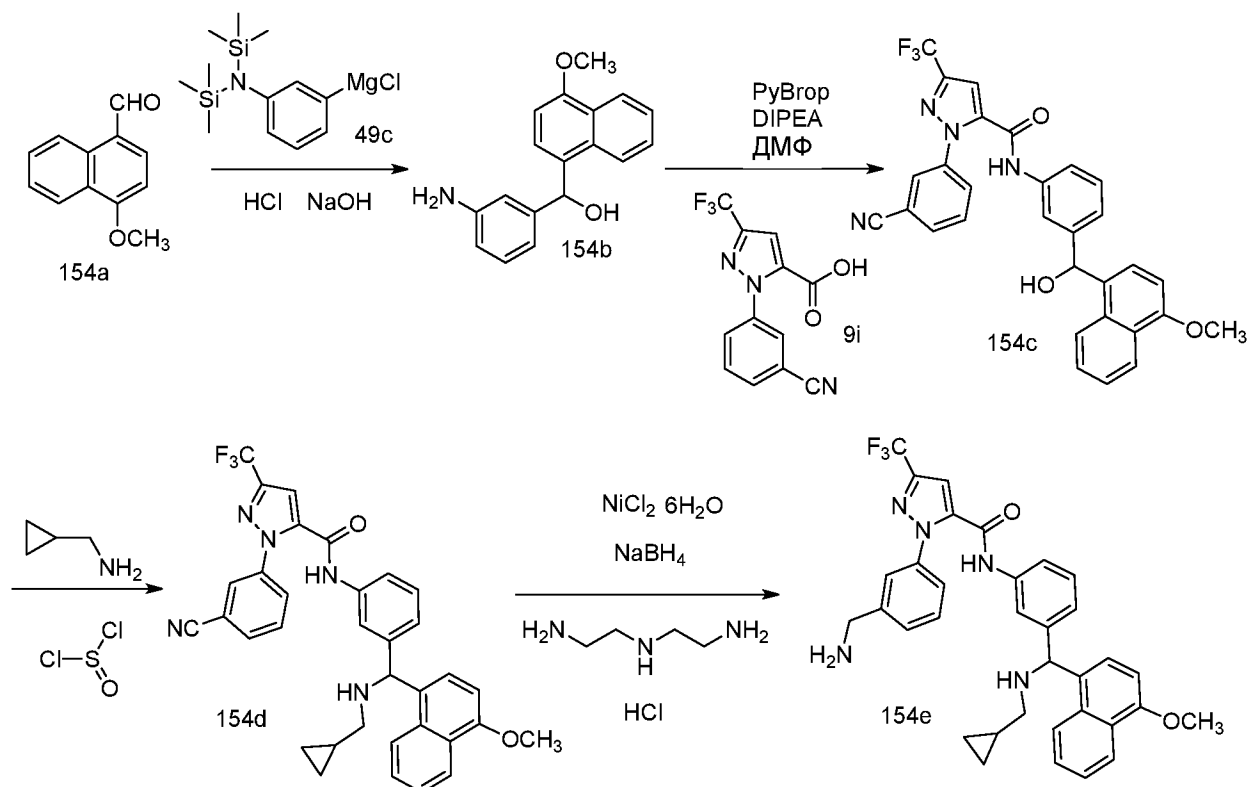
Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((4-карбамоилфенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**153a**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((4-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**52g**) (161 мг, 0,243 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли конц. водный аммиак (2,4 мл), затем по каплям добавляли пероксид водорода (30% водн. раствор, 0,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-((4-карбамоилфенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**153a**) (17 г, 10%) в виде бесцветного вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,66 – 7,26 (m, 9H), 7,20 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,99-0,80 (m, 1H), 0,46 – 0,31 (m, 2H), 0,10 – -0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -123,53; МС (ИЭР+): 681,4 (M + H).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-карбамоилфенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**153b**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-((4-карбамоилфенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**153a**) (15 мг, 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли хлороводород (0,240 мл, 0,961 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-карбамоилфенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**153b**). Очищенный продукт растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 4н. HCl (водн., 0,03 мл), затем концентрировали досуха с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((4-карбамоилфенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**153b**) (19 мг) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,81 (s, 1H), 10,26 (s, 2H), 8,43 (s, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 3H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 10,3, 8,6 Гц, 1H), 5,73 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 5,9 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 1,23 – 1,08 (m, 2H), 0,64 – 0,46 (m, 2H), 0,41 – 0,20 (m, 1H); ^1H ЯМР (D₂O обм. ЯМР, 300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,95-7,82 (m, 3H), 7,73 – 7,48 (m, 8H), 7,43 (dd, J = 10,2, 8,6 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,78 – 2,72 (m, 2H), 1,21 – 0,97 (m, 1H), 0,66 – 0,54 (m, 2H), 0,33-0,24 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,81, -120,35; МС (ИЭР+): 581,3 (M+1); анализ, расчет для C₃₀H₂₈F₄N₆O₂·2HCl·3H₂O: С, 50,93; Н, 5,13; N, 11,88; эксперимент: С, 50,56; Н, 5,23; N, 11,55.

Схема 154



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**154e**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(4-метоксинафталин-1-ил)метанола (**154b**)

В перемешиваемый раствор 4-метокси-1-нафталальдегида (**154a**) (2,048 г, 11 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (13,20 мл, 13,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов и температуре и гасили путем медленного добавления 12н. водн. HCl (2,292 мл, 27,5 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали 1н. NaOH (16,50 мл, 33,0 ммоль) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением (3-аминофенил)(4-метоксинафталин-1-ил)метанола (**154b**) (2,818 г, выход 92%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,25 - 8,00 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (dt, *J* = 6,5, 3,4 Гц, 2H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 6,54 (dp, *J* = 3,4, 1,4 Гц, 2H), 6,37 (ddd, *J* = 7,9, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 6,08 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,74 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H, обмен с D₂O), 4,95 (s, 2H, обмен с D₂O), 3,96 (s, 3H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 302,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 278,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**154c**)

В 250 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (3,30 г, 11,7 ммоль), (3-аминофенил)(4-метоксинафталин-1-ил)метанол (**154b**) (2,73 г, 9,77 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 5,47 г, 11,73 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (56,8 мл, 733 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA, 8,51 мл, 48,9 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в положительном токе азота. Реакционную смесь обрабатывали водой (150 мл) и экстрагировали хлороформом (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-метоксинафталин-1-ил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**154c**) (4,274 г, выход 81%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 8,06 (dt, *J* = 7,7, 2,7 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 6,7, 1,4 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,23 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 6,02 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H, обмен с D₂O), 3,97 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,96; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 565,3 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 541,2 (M-1); ИКС (KBr, см⁻¹): 2235 см⁻¹ (валентные колебания -CN).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**154d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**154c**) (2,693 г, 4,96 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (1,086 мл, 14,89 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили циклопропилметанамин (2,98 мл, 34,7 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в циклопропилметанамине (8,51 мл, 99 ммоль) и ацетонитриле (40 мл) и грели реакцию смесь при 80°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (CHCl₃/MeOH, 9/1, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, реакцию смесь выпаривали досуха. Остаток очищали

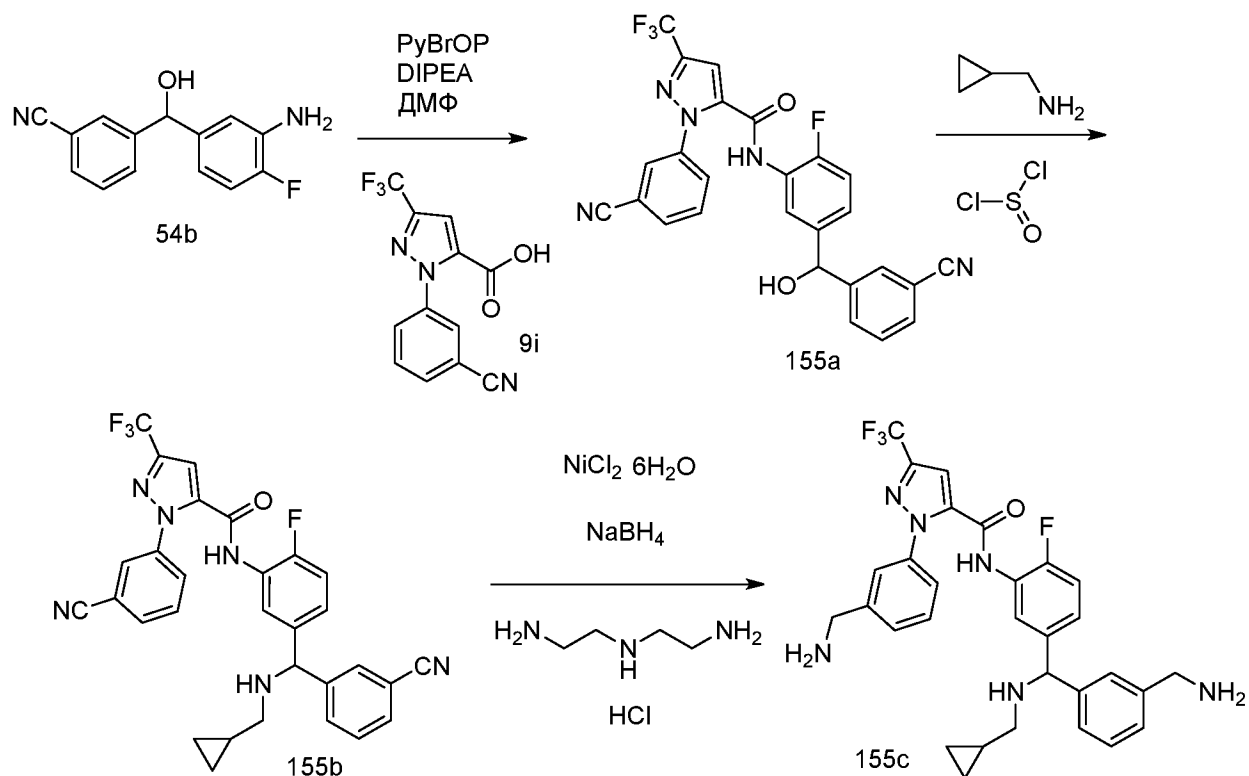
путем колоночной флэш-хроматографии (первая колонка: силикагель, 40 г, вторая колонка: 80 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-50%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**154d**) (1,64 г, выход 55%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,24 - 8,12 (m, 3H), 7,99 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,78 - 7,41 (m, 8H), 7,26 (q, $J = 3,7, 2,5$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,39 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,08 - 0,89 (m, 1H), 0,38 (dd, $J = 7,6, 6,0$ Гц, 2H), 0,06 (td, $J = 4,5, 3,8, 2,5$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,94; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 596,3 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 594,3 (M-1); ИКС (КВг, cm^{-1}): 2234 cm^{-1} (валентные колебания -CN).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**154e**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**154d**) (1,51 г, 2,54 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C , добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,301 г, 1,268 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,767 г, 20,28 ммоль) в течение 5 минут. Взаимодействие происходило с выделением теплоты и газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C , после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (2,74 мл, 25,4 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться еще на 30 минут, после чего выпаривали растворитель. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x30 мл), затем этилацетатом (2x30 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА80/хлороформ, от 0 до 100%)] с получением 430 мг свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**154e**) в виде желтой маслянистой жидкости, который помещали и растворяли в метаноле, в полученный раствор по каплям добавляли 2н. HCl (1,901 мл, 3,80 ммоль), перемешивали в течение 30 минут, выпаривали досуха с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметиламино)(4-метоксинафталин-1-ил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**154e**) (483 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,23 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,02 (s, 1H, обмен с

D₂O), 8,53 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,29 - 8,10 (m, 3H), 7,86 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,77 - 7,35 (m, 11H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,45 - 6,19 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,01 - 2,72 (m, 2H), 1,19 (ddt, $J = 10,6, 7,4, 3,5$ Гц, 1H), 0,55 (dd, $J = 8,0, 3,7$ Гц, 2H), 0,41 - 0,16 (m, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, D₂O) δ 10,93 (s, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,61 - 7,56 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,07 - 2,73 (m, 2H), 1,14 (tt, $J = 8,6, 4,7$ Гц, 1H), 0,71 - 0,47 (m, 2H), 0,42 - 0,14 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,77; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 600,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 598,3 (M-1); анализ, расчет для: C₃₄H₃₂F₃N₅O₂·2,5HCl·1,75H₂O·0,17CHCl₃: С, 55,26; Н, 5,18; Cl, 14,37; N, 9,43; эксперимент: С, 55,33; Н, 5,04; Cl, 14,59; N, 9,28.

Схема 155



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**155c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((3-цианофенил)(гидроксиметил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**155a**)

В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (3,42 г, 12,16 ммоль), 3-((3-амино-4-фторфенил)-(гидроксиметил)бензонитрил (**54b**) (1,964 г, 8,11 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-

пирролидинофосфония (PyVrtOP, 4,54 г, 9,73 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (47 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,06 мл, 40,5 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали нас. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((3-цианофенил)(гидроксиметил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид) (155a) (1,479 г, 2,93 ммоль, выход 36,1%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 265,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 504,2 (M-1).

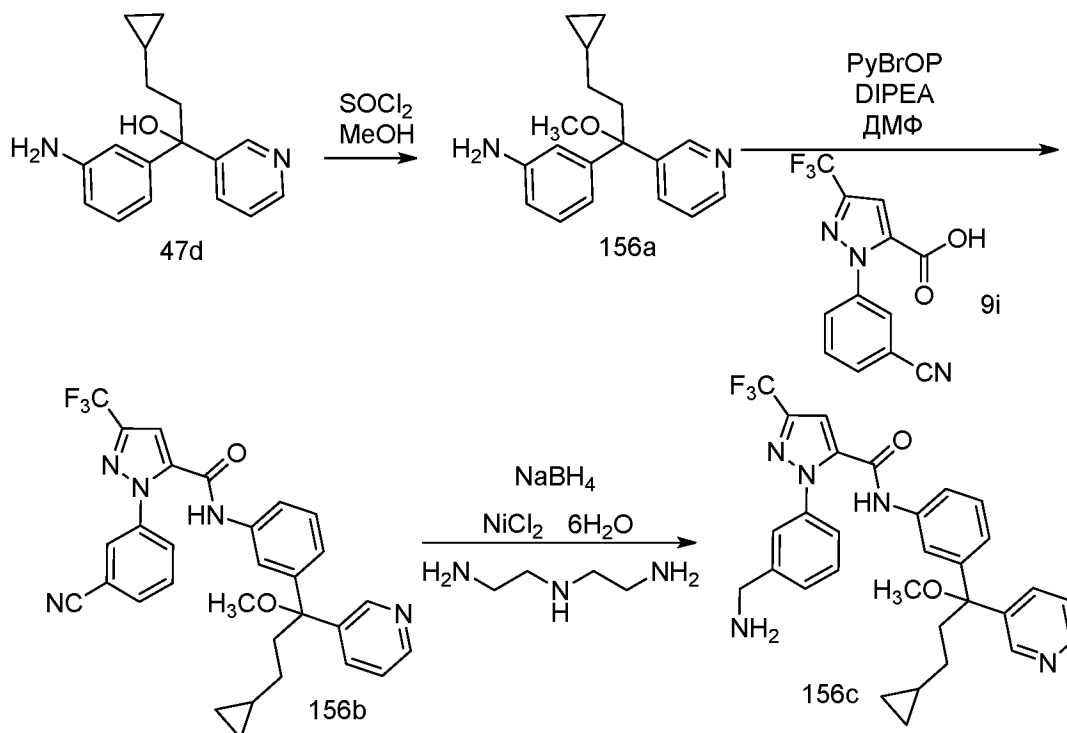
Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (155b)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((3-цианофенил)(гидроксиметил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид) (155a) (1,003 г, 1,984 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,434 мл, 5,95 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили циклопропилметанамин (1,205 мл, 13,89 ммоль) и перемешивали раствор в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл), добавляли циклопропилметанамин (1,205 мл, 13,89 ммоль), перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (155b) (376 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,79 - 7,64 (m, 4H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 7,4, 4,8, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 4,94 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 2,72 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H, обмен с D₂O), 2,25 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,01 - 0,82 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,05 (td, *J* = 5,1, 1,6 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,97, -122,76; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 559,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 557,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**155c**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**155b**) (351 мг, 0,628 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,149 г, 0,628 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,380 г, 10,05 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (1,358 мл, 12,57 ммоль), перемешивали в течение еще 30 минут и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x30 мл), затем этилацетатом (2x30 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали, откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА80/хлороформ, от 0 до 100%)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**155c**) (83 мг) в виде воскообразного твердого вещества, которое растворяли в метаноле и добавляли 2н. HCl (0,566 мл, 1,131 ммоль, 7,5 экв.), перемешивали в течение 30 минут, выпаривали досуха с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((3-(аминометил)фенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**155c**) (78 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H, обмен с D₂O), 10,21 (s, 2H, обмен с D₂O), 8,46 (s, 7H, обмен с D₂O), 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,87 - 7,68 (m, 5H), 7,67 - 7,46 (m, 5H), 7,40 (dd, *J* = 10,3, 8,6 Гц, 1H), 5,73 - 5,51 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 4,00 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,16 (s, 1H), 0,67 - 0,44 (m, 2H), 0,40 - 0,22 (m, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, D₂O) δ 7,90 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,76 - 7,48 (m, 10H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,74 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,10 (s, 1H), 0,58 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 0,41 - 0,23 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,59, -119,65. МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 567,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 565,3 (M-1), 601,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₀H₃₀F₄N₆O·4,25H₂O·3,05HCl: C, 47,76; H, 5,55; Cl, 14,33; N, 11,14; эксперимент: C, 47,58; H, 5,16; Cl, 14,65; N, 10,96.

Схема 156



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**156c**)

Стадия 1: Получение 3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)анилина (**156a**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-аминофенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-ола (**47d**) (0,955 г, 3,56 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли тионилхлорид (1,039 мл, 14,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили реакцию метанолом (2,88 мл, 71,2 ммоль) и триэтиламино (4,96 мл, 35,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе (от 0 до 10% до 100%)] с получением 3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)анилина (**156a**) (491 мг, выход 48,9%). МС (ИЭР+): 283,3 (M + H), и (E)-3-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)проп-1-енил)анилина (250 мг, 0,999 ммоль, выход 28,1%). МС (ИЭР+): 251,2 (M + H).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**156b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,526 г, 1,870 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)анилин (**156a**) (0,48 г, 1,700 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,480 мл, 8,50 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 0,792 г, 1,700 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x200 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**156b**) (332 мг, 36%); МС (ИЭР+) 546,3 (M+1).

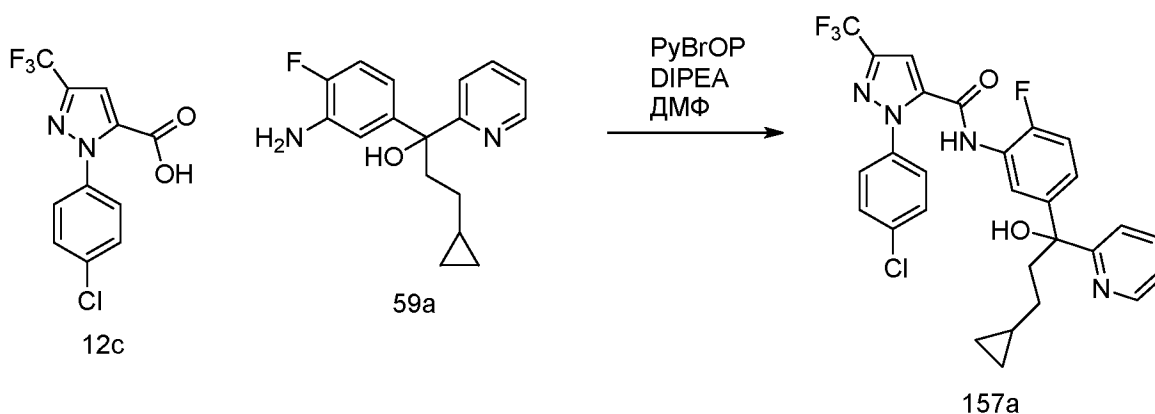
Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**156c**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**156b**) (0,295 г, 0,541 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C добавляли хлорид никеля (II) (0,088 г, 0,676 ммоль). В полученную смесь небольшими порциями добавляли тетрагидроборат натрия (0,205 г, 5,41 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и гасили путем добавления N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (0,449 мл, 4,33 ммоль) и перемешивали в течение еще 30 минут при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и перемешивали в течение 12 часов. Выделенное твердое вещество собирали путем фильтрования. Твердое вещество суспендировали в этаноле (100 мл) и концентрировали для удаления воды. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**156c**) (89 мг, 0,162 ммоль, выход 29,9%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,69 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,52 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,41 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 1,99 (s, 2H, обмен с D₂O), 0,92 (h, J = 8,1 Гц, 2H), 0,66 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 0,35 (dt, J = 8,2, 3,0 Гц, 2H), -0,02 - -0,21 (m,

2H); масс-спектр (ИЭР+) 550,4; (ИЭР-) 548,3(M-1), 584,3 (M+35); анализ, расчет для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_2(H_2O)_{0,5}$: C, 64,48; H, 5,51; N, 12,54; эксперимент: C, 64,79; H, 5,51; N, 12,27.

Свободное основание 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**156c**) (50 мг), суспендированное в хлороводороде (3M раствор в изопропанол, 2 мл, 6,00 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-метокси-1-(пиридин-3-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**156c**) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,81 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,39 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,11 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 - 7,47 (m, 9H), 7,32 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,44 (dt, J = 3,9, 2,3 Гц, 2H), 1,00 - 0,75 (m, 2H), 0,67 (s, 1H), 0,46 - 0,29 (m, 2H), -0,07 (q, J = 3,7, 3,1 Гц, 2H); анализ, расчет для $C_{30}H_{30}F_3N_5O_2 \cdot 2,25HCl \cdot 2H_2O \cdot 0,5C_3H_8O$: C, 54,29; H, 5,82; N, 10,05; Cl, 11,30; эксперимент: C, 54,73; H, 5,65; N, 10,00; Cl, 11,48.

Схема 157

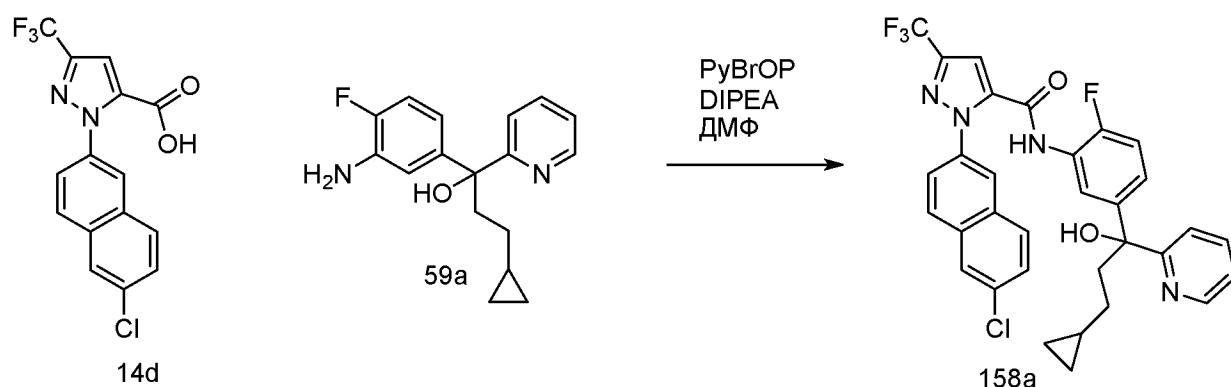


Пример получения 1-(4-хлорфенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**157a**)

В 50 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(4-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**12c**) (0,291 г, 1,001 ммоль), 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (**59a**) (0,344 г, 1,202 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (0,560 г, 1,202 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (10 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,872 мл, 5,01 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл),

промывали водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(4-хлорфенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**157a**) (436 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,50 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,49 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,53 (m, 6H), 7,41 (ddd, $J = 8,7, 4,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 5,83 (s, 1H, обмен с D_2O), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 1,03 (ddt, $J = 18,2, 12,4, 7,1$ Гц, 2H), 0,57 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 0,42 - 0,20 (m, 2H), -0,04 - -0,18 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,88, -124,19; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 559,2 (M+1), МС (ИЭР⁻) 557,3 (M-1).

Схема 158

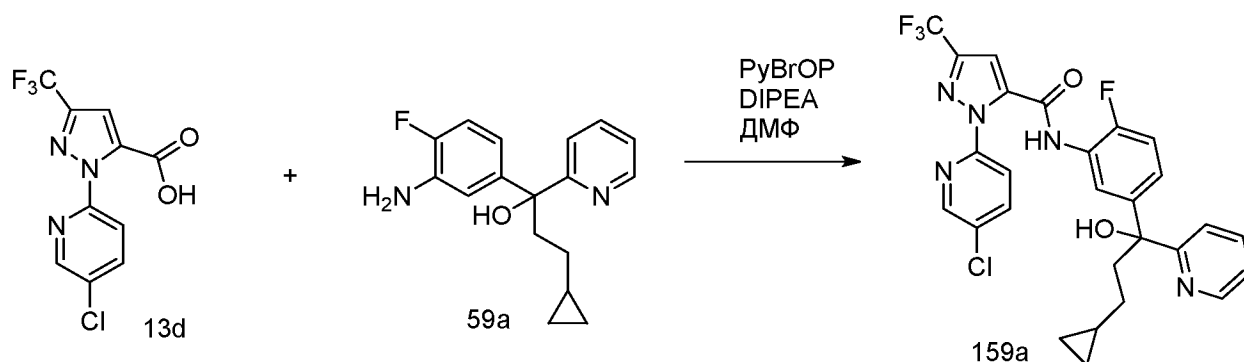


Пример получения 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**158a**)

В 50 мл одногорлую колбу, содержащую 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**14d**) (0,200 г, 0,587 ммоль), 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (**59a**) (0,202 г, 0,704 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (0,328 г, 0,704 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформаид (6 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,511 мл, 2,94 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (30 мл). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (30 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток

очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(6-хлорнафталин-2-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**158a**) (0,235 г, 0,386 ммоль, выход 65,7%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,48 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,06 (t, $J = 10,0$ Гц, 2H), 7,67 (dq, $J = 17,8, 8,7$ Гц, 6H), 7,39 (s, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 2H), 5,81 (s, 1H, обмен с D_2O), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 1,00 (s, 2H), 0,57 (s, 1H), 0,30 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), -0,13 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,67, -123,96; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) D_2O δ 8,48 (dt, $J = 4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,18 (t, $J = 2,0$ Гц, 2H), 8,07 (t, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,80 - 7,56 (m, 6H), 7,40 (ddd, $J = 8,8, 4,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 0,98 (ddt, $J = 19,9, 14,0, 7,2$ Гц, 2H), 0,57 (q, $J = 6,8, 6,2$ Гц, 1H), 0,38 - 0,24 (m, 2H), -0,13 (h, $J = 3,6$ Гц, 2H); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 609,3 (M $^+$), 632,2 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 608,1 (M-1).

Схема 159

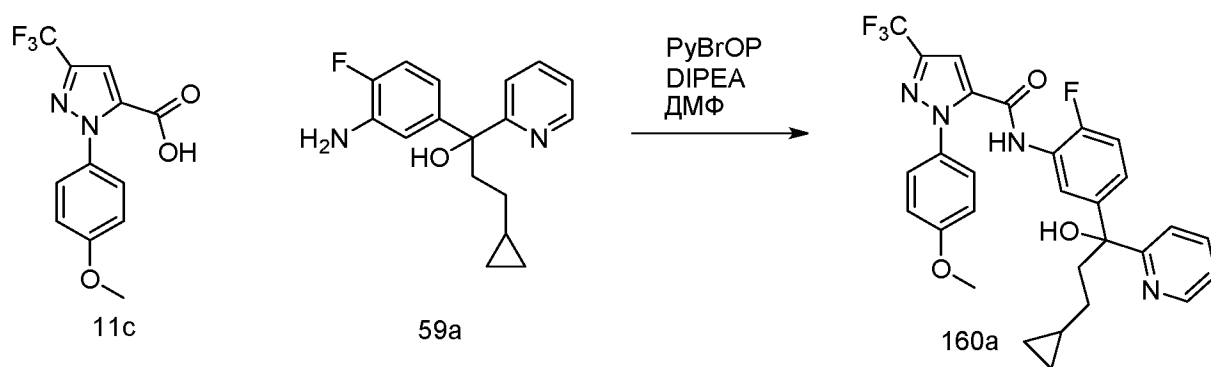


Пример получения 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**159a**)

В 50 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновую кислоту (**13d**) (7 мг, 0,024 ммоль), 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (**59a**) (10,31 мг, 0,036 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (0,013 г, 0,029 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (0,232 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,021 мл, 0,120 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенные органические слои промывали

водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением 1-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**159a**) (5 мг, выход 37%) в виде беловатого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,29 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,70 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,51 (dt, $J = 4,9, 1,4$ Гц, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (ddd, $J = 8,7, 4,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,86 (s, 1H, обмен с D_2O), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 0,61 (td, $J = 7,5, 3,9$ Гц, 1H), 0,37 - 0,31 (m, 2H), -0,08 (dt, $J = 4,7, 2,0$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -56,83, -124,52; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 560,2 (M+1); МС (ИЭР⁻) 558,2 (M-1).

Схема 160

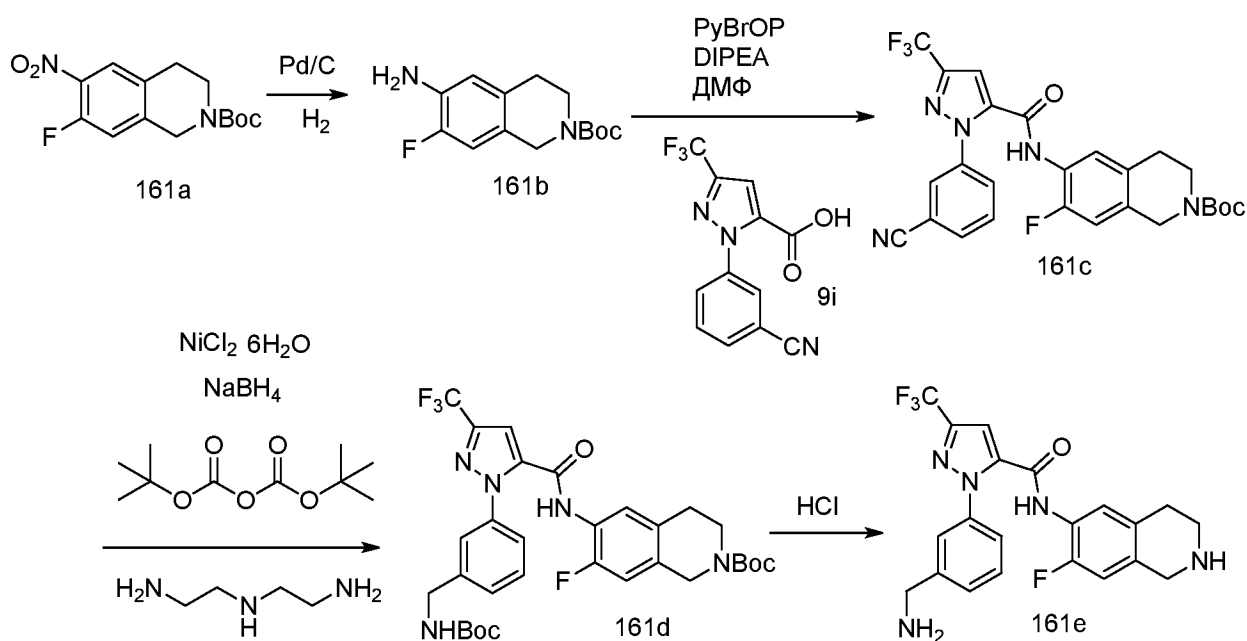


Пример получения N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**160a**)

В 50 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**11c**) (100 мг, 0,349 ммоль), 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол (**59a**) (0,120 г, 0,419 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (0,195 г, 0,419 ммоль), последовательно обрабатывали N,N-диметилформамидом (3,38 мл, 43,7 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (0,304 мл, 1,747 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (30 мл). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [первая колонка: силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%, вторая

колонка: силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-20%] с получением N-(5-(3-циклопропил-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**160a**) (31 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,43 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,49 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,73 (td, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 2H), 7,63 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 5,82 (s, 1H, обмен с D_2O), 3,81 (s, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 2H), 1,01 (dddd, $J = 25,1, 13,6, 9,9, 6,3$ Гц, 2H), 0,71 - 0,50 (m, 1H), 0,39 - 0,25 (m, 2H), -0,10 (h, $J = 3,4$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71, -124,38; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 555,3 (M+1), 577,3 (M+Na), 553,3 (M-1).

Схема 161



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**161e**)

Стадия 1: Получение *tert*-бутил-6-амино-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161b**)

В раствор *tert*-бутил-7-фтор-6-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161a**) (0,5 г, 1,688 ммоль) (получали согласно литературному описанию: (a) Harling, J.D; Watson, N. S.; Young, R. J. WO 2006/108709 A1, 19 октября, 2006; (b) Watson, N. S.; Adams, C.; Belton, D.; Brown, D.; Burns-Kurtis, C. L.; Chaudry, L.; Chan, C.; Convery, Maire A.; Davies, D. E.; Exall, A. M. et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2011), 21(6), 1588-1592) в метаноле (20 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (10%) (0,359 г,

3,38 ммоль) и гидрировали в течение 3 часов при 60 psi (414 кПа). Удаляли катализатор путем фильтрования через Celite и концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением *трет*-бутил-6-амино-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161b**) (0,256 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,81 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H, обмен с D_2O), 4,31 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,59 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,71; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 289,2 (M+Na), 555,4 (2M+Na), МС (ИЭР $^-$) 265,1 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$: С, 63,14; Н, 7,19; N, 10,52; эксперимент: С, 63,41; Н, 7,27; N, 10,43.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-6-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (0,250 г, 0,889 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли *трет*-бутил-6-амино-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (**161b**) (0,237 г, 0,889 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,239 мл, 7,11 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop) (0,456 г, 0,978 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (25 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл, 20 мл, 20 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями гексанов в этилацетате, 0-100%) с получением *трет*-бутил-6-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161c**) (235 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,12 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,72 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 1,42 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -59,40 - -62,27 (m), -125,03; МС (ИЭР $^-$): 527,7 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161d**)

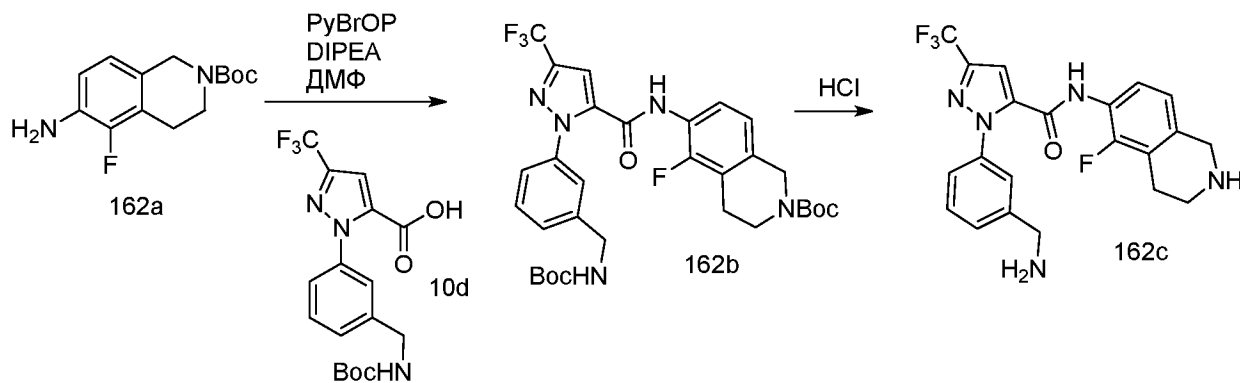
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-6-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161c**) (0,223 г, 0,421 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли дитрет-бутилдикарбонат [Вос-ангидрид] (0,184 г, 0,842 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,020 г, 0,084 ммоль), затем небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (0,159 г, 4,21 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,091 мл, 0,842 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (25 мл), промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями 0-20% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161d**) (98 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,58 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 14,5, 7,5 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,35 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 7,17 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,19 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,52 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,72 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,38 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,82, -125,28; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 656,3 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 632,4 (M-1). Анализ, расчет для: C₃₁H₃₅F₄N₅O₅: C, 58,76; H, 5,57; N, 11,05; эксперимент: C, 58,65; H, 5,86; N, 10,69.

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**161e**)

В раствор трет-бутил-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**161d**) (0,086 г, 0,136 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли хлороводород (4M в диоксане, 1,9 мл, 7,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами, фильтровали, сушили в вакууме с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**161e**) (28 мг, выход 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,64 (s, 2H, обмен с D₂O), 8,47 (s, 3H, обмен с D₂O), 7,72 (s, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,97 (m, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆ D₂O) δ 7,71 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,39 - 3,31 (m,

2H), 2,98 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,82, -124,02; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 434 (M+1), (ИЭР⁻) 431,8 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 44,29; Н, 4,82; N, 12,30; эксперимент: С, 44,29; Н, 4,82; N, 12,30.

Схема 162



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**162c**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамидо)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**162b**)

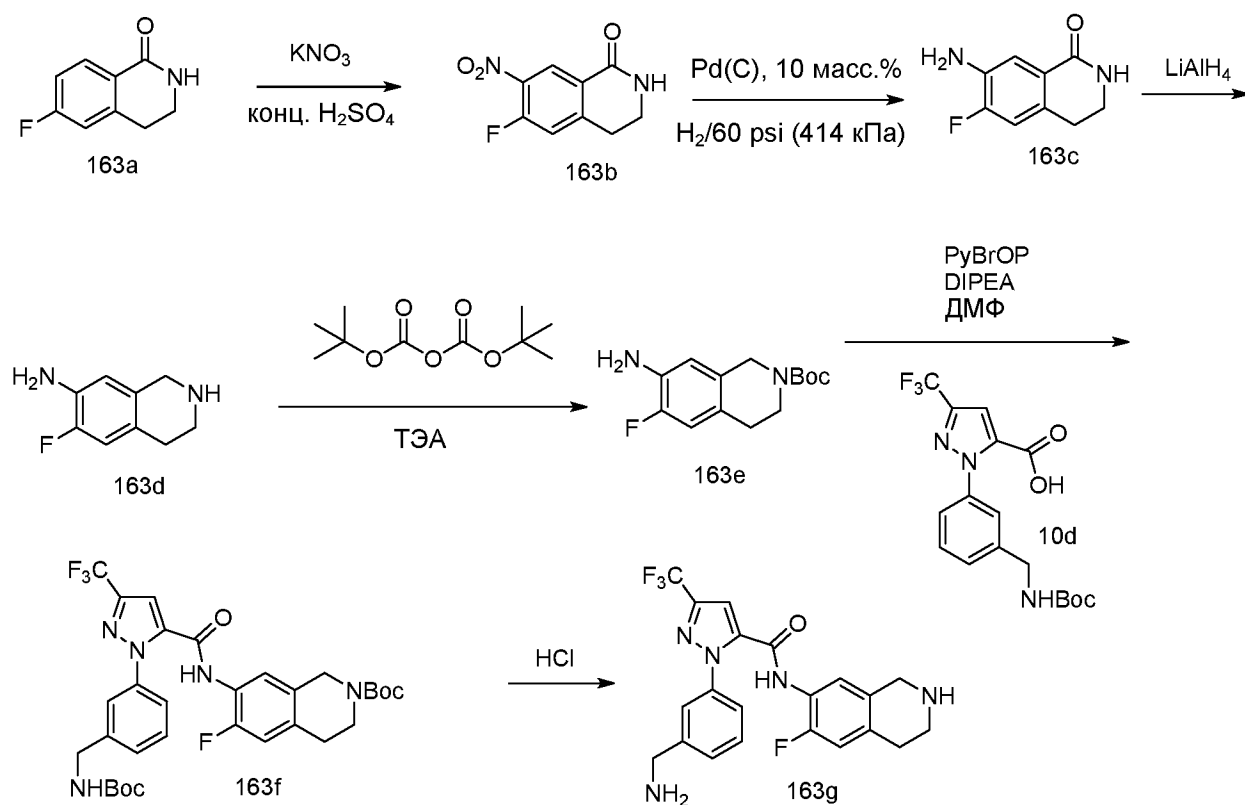
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (58,0 мг, 0,151 ммоль) в ДМФ (1,4 мл) добавляли трет-бутил-6-амино-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (**162a**) (40 мг, 0,150 ммоль) (получали согласно способу, описанному в литературе: (a) Watson, Nigel S. et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(6), 1588-1592; 2011 (b) Preparation of 3-sulfonylaminopyrrolidin-2-ones as factor Xa inhibitors. Harling, John David et al; WO 2006/108709, 19 октября 2006), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,210 мл, 1,206 ммоль) и гексафторфосфат (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (72,0 мг, 0,151 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл), промывали водой (2x30 мл), солевым раствором (30 мл) и сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамидо)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**162b**) (49 мг, 52%) в виде бесцветной пленки; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,53 – 7,33 (m,

5H), 7,16 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,63 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,77 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); МС (ИЭР+): 655,9 (M + 23).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**162c**)

В раствор трет-бутил-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-5-фтор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (**162b**) (48 мг, 0,076 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли хлороводород (1,100 мл, 4,40 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, фильтровали, промывали гексанами. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (27,5 мг, 84%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,58 – 7,28 (m, 6H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,93 – 3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,06 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,76 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, метанол- d_4) δ -63,69, -130,74; МС (ИЭР+): 434,08 (M + H).

Схема 163



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**163g**)

Стадия 1: Получение 6-фтор-7-нитро-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она (**163b**)

В охлажденный раствор калиевой соли перексоазотной кислоты (4,50 г, 44,5 ммоль) в конц. серной кислоте (22 мл) по каплям добавляли 6-фтор-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-он (**163a**) (полученный согласно литературному способу: Kurouchi, H.; Kawamoto, K.; Sugimoto, H.; Nakamura, S. Otani, Y.; Ohwada, T. *Journal of Organic Chemistry* (2012), 77(20), 9313-9328) (5,45 г, 33,0 ммоль) в течение десяти минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов при комнатной температуре, затем раствор выливали в смесь 104 г льда и 120 мл воды. Собирали осадок путем фильтрования, промывали холодной водой (300 мл) и сушили при пониженном давлении над P₂O₅ с получением 6-фтор-7-нитро-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она (**163b**) (6,42 г, выход 93%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 11,8 Гц, 1H), 3,43 (td, *J* = 6,6, 2,9 Гц, 2H), 3,04 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -114,89; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 211,1 (M+1), 233,1 (M+Na), 443,3 (2M+Na), МС (ИЭР⁻) 209,1 (M-1). Анализ, расчет для C₉H₇FN₂O₃: C, 51,43; H, 3,36; N, 13,33; эксперимент: C, 51,27; H, 3,27; N, 13,14.

Стадия 2: Получение 7-амино-6-фтор-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она (**163c**)

В раствор 6-фтор-7-нитро-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она (**163b**) (1,86 г, 8,85 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли палладий на углеродной подложке (10%) (0,471 г, 4,43 ммоль) и гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 3 часов. Удаляли катализатор путем фильтрования через Celite и концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/метанол (9:1) в гексанах, 0-100%] с получением 7-амино-6-фтор-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она (**163c**) (1,011 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,84 - 7,65 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H, обмен с D₂O), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -130,21; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 181,2 (M+1), 360,08 (2M+1), 383,01 (2M+1).

Стадия 3: Получение 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-амина (**163d**)

Суспензию 7-амино-6-фтор-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она (**163c**) (0,8 г, 4,44 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали алюмогидридом лития (22,20 мл, 22,20 ммоль) (1M в ТГФ) при комнатной температуре, затем кипятили с обратным холодильником в

течение 15 часов. Анализ ТСХ указывал на незавершенность взаимодействия, затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли дополнительное количество алюмогидрида лития (22,20 мл, 22,20 ммоль) при комнатной температуре, затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и очень осторожно обрабатывали 20% водн. Na_2SO_4 (30 мл) в течение 10 минут при 10-15°C, затем разбавляли СМА50 (150 мл), фильтровали через Celite, промывали СМА50 (50 мл), метанолом (50 мл), выпаривали фильтрат досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%) с получением 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амина (**163d**) (0,557 г, 3,35 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 167,3 (M+1).

Стадия 4: трет-бутил-7-амино-6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (**163e**)

Раствор 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амина (**163d**) (532 мг, 3,20 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и MeOH (10 мл) обрабатывали, добавляя по каплям ди-трет-бутилдикарбонат (0,710 г, 3,22 ммоль) и триэтиламин (ТЭА; 0,892 мл, 6,40 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Откачивали избыток растворителя, экстрагировали хлороформом (2x75 мл), промывали водой (50 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (25 г силикагеля, использовали этилацетат в гексанах, 0-100%) с получением трет-бутил-7-амино-6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**163e**) (0,289 г, 1,085 ммоль, выход 33,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 6,77 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H, обмен с D₂O), 4,31 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,59 (t, $J = 5,9$ Нц, 2H), 1,41 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*6) δ -137,46; анализ, расчет для C₁₄H₁₉FN₂O₂: С, 63,14; Н, 7,19; N, 10,52; эксперимент: С, 63,13; Н, 7,23; N, 10,47.

Стадия 5: Получение трет-бутил-7-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида)-6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**163f**)

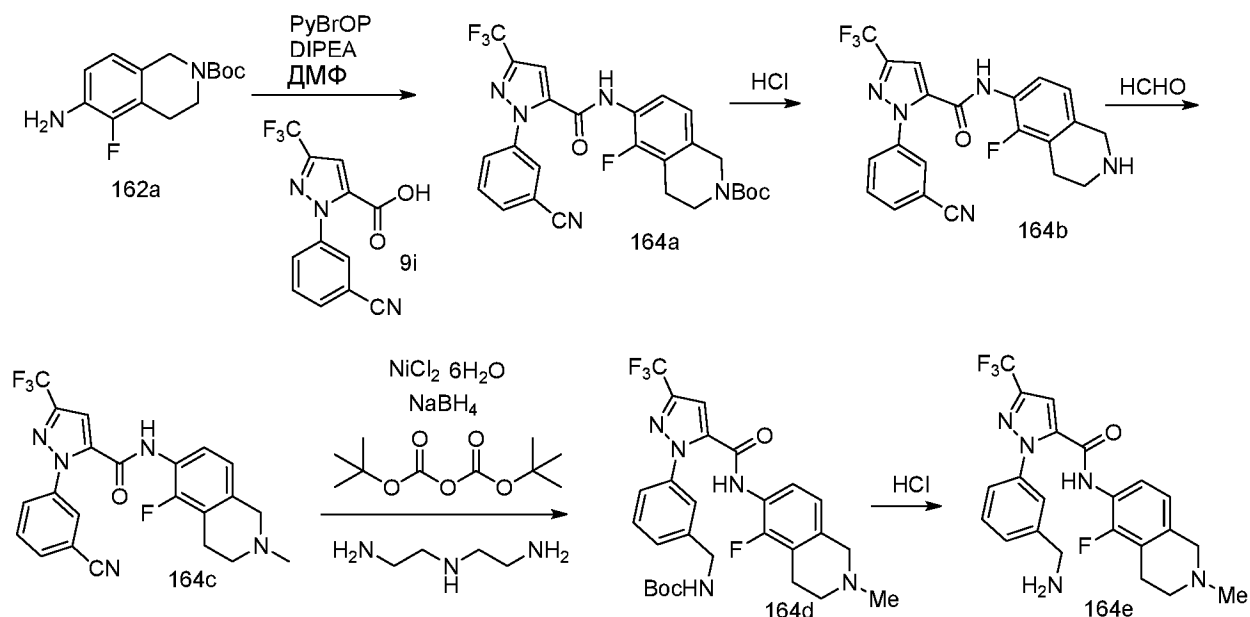
В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (150 мг, 0,389 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) добавляли трет-бутил-7-амино-6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (**163e**) (104 мг, 0,389 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,542 мл, 3,11 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyVgoP) (0,218 г, 0,467 ммоль) при

комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Избыток ДМФ полностью удаляли при пониженном давлении, реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл, 25 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали гексанами в смесях этилацетат/гексаны, 0-100%) с получением трет-бутил-7-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**163f**) (116 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,52 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 656,0 (M+Na), (ИЭР⁻) 631,7 (M-1); анализ, расчет для C₃₁H₃₅F₄N₅O₅: С, 58,76; Н, 5,57; N, 11,05; эксперимент: С, 58,65; Н, 5,65; N, 10,75.

Стадия 6: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**163g**)

В раствор трет-бутил-7-(1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**163f**) (95 мг, 0,150 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли хлороводород (4M в диоксане) (2,099 мл, 8,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли гексанами, фильтровали, сушили в вакууме с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**163g**) (46 мг, выход 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,61 (s, 2H, обмен с D₂O), 8,48 (s, 2H, обмен с D₂O), 7,72 (s, 2H), 7,67 - 7,43 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,33 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,00 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆-D₂O) δ 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -123,09; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 434,0 (M+1), (ИЭР⁻) 431,7 (M-1); анализ, расчет для C₂₁H₁₉F₄N₅O·2HCl·1,25H₂O: С, 47,69; Н, 4,48; Cl, 13,41; N, 13,24; эксперимент: С, 47,39; Н, 4,23; Cl, 13,78; N, 13,84.

Схема 164



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**164e**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-6-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**164a**)

Раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (180 мг, 0,640 ммоль) в ДМФ (6 мл) обрабатывали трет-бутил-6-амино-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилатом (**162a**) (170 мг, 0,638 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (0,890 мл, 5,11 ммоль) и гексафторфосфатом (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PyBrOP, 306 мг, 0,643 ммоль), затем перемешивали при КТ в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2x75 мл) и соевым раствором (75 мл) и сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] с получением трет-бутил-6-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**164a**) (166 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,1, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,73 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ИЭР+): 552,2 (M+23).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**164b**)

Раствор трет-бутил-6-(1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**164a**) (100 мг, 0,189 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали хлороводородом (2,0 мл, 8,00 ммоль, 4M в 1,4-диоксане) и перемешивали при КТ в течение 17 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 2:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**164b**) (74 мг, 91%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,14 – 8,10 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,97, -127,51; МС (ИЭР+): 430,2 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**164c**)

Раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**164b**) (35 мг, 0,082 ммоль) в муравьиной кислоте (0,3 мл) обрабатывали формальдегидом (7,00 мкл, 0,094 ммоль), затем перемешивали при 70°C в течение 6 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха. Остаток обрабатывали этанолом, затем снова концентрировали (указанный процесс повторяли еще два раза). Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 4:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**164c**) (34 мг, 94%) в виде светло-желтого вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,16 – 7,68 (m, 5H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,35 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,98, -126,90; МС (ИЭР+): 444,2 (M+1).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**164d**)

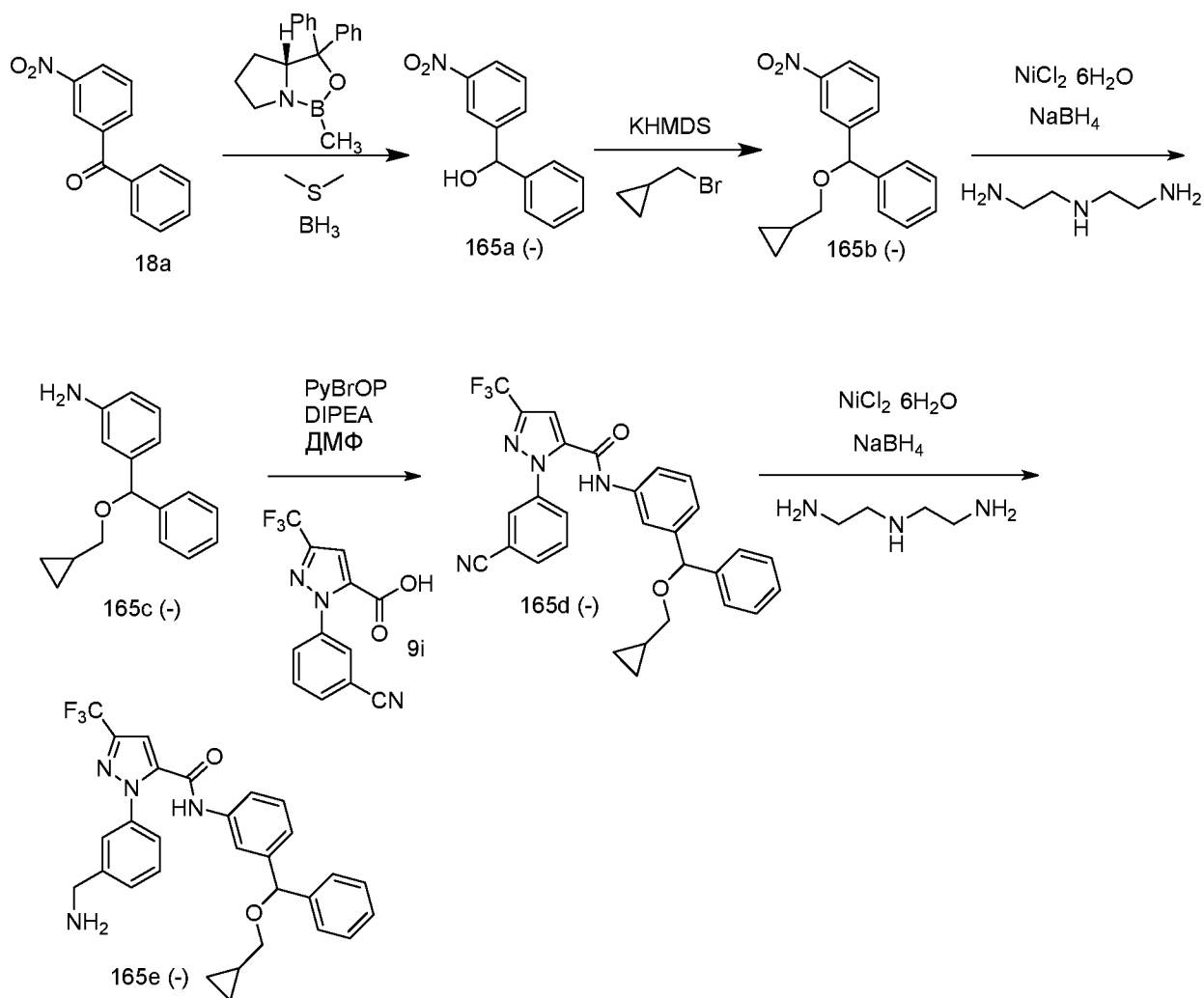
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**164c**) (30 мг, 0,068 ммоль) в MeOH (2 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (45,0 мг, 0,204 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (4,0 мг, 0,017 ммоль), затем по частям

добавляли боргидрид натрия (16,00 мг, 0,414 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,015 мл, 0,140 ммоль), затем перемешивали при КТ в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали хлороформом (120 мл), промывали водой (60 мл). Водную фазу снова экстрагировали хлороформом (60 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (то 1:0 до 19:1)] с получением трет-бутил-3-(5-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-илкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**164d**) (13 мг, 35%) в виде бесцветной пены; ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,55 – 7,28 (m, 6H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,89 (dt, *J* = 7,1, 3,6 Гц, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, метанол-*d*₄) δ -63,71, -130,50; МС (ИЭР+): 548,3 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**164e**)

Раствор трет-бутил-3-(5-(5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-илкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**164d**) (13 мг, 0,024 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) обрабатывали хлороводородом (0,250 мл, 1,002 ммоль, 4M в 1,4-диоксане), затем перемешивали при КТ в течение 14 часов. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4 г, элюировали смесями хлороформ/СМА 80 (от 1:0 до 1:2)] с получением продукта (3,9 мг, 37%) в виде светло-желтого вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,55 – 7,28 (m, 6H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,89 (dt, *J* = 7,1, 3,6 Гц, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, метанол-*d*₄) δ -63,71, -130,50; МС (ИЭР+): 448,09 (M+1).

Схема 165



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**165e**)

Стадия 1: Получение (-)-(3-нитрофенил)(фенил)метанола (**165a**)

В охлажденный [-40°C (ацетон/сухой лед)] перемешиваемый раствор (3-нитрофенил)-(фенил)метанола (**18a**) (4 г, 17,60 ммоль) в ТГФ (150 мл) по каплям добавляли (R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксаборол (4,40 мл, 4,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в положительном токе азота, затем медленно добавляли комплекс боран-метилсульфид (17,60 мл, 35,2 ммоль) в положительном токе азота в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Реакцию осторожно гасили 60 мл метанола при -40°C и перемешивали смесь в течение 12 часов при комнатной температуре, а затем обрабатывали силикагелем, получали взвесь при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до

50%)] с получением (-)-(3-нитрофенил)-(фенил)метанола (**165a**) (3,808 г, выход 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,09 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 1,1$ Гц, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 1H), 7,61 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H); МС (ИЭР-) 457,3 (2М-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 40,65$ [CHCl_3 , 1,23].

Спр.литература: Абсолютную стереохимию см. в Gruppo, M.; Morley, K.; Pollard, D.; Devine, P.; под ред. Whittall, J.; Sutton, P.; *Practical Methods for Biocatalysis and Biotransformations* (2010), 288-290.

Стадия 2: Получение (-)-1-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-3-нитробензола (**165b**)

В перемешиваемый раствор (-)-(3-нитрофенил)(фенил)метанола (**165a**) (3,8 г, 16,58 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C добавляли КНМДС (0,5М в толуоле) (39,8 мл, 19,89 ммоль), (бромметил)циклопропан (6,43 мл, 66,3 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 3 часов в положительном токе азота. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 2/8, об./об.) указывал на полную конверсию. Реакцию осторожно гасили нас. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2x100 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (-)-1-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-3-нитробензола (**165b**) (0,224 г, выход 5%) в виде прозрачной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,05 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,76 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,40 - 7,17 (m, 5H), 5,63 (s, 1H), 3,21 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,02 (dddd, $J = 10,0, 6,7, 4,0, 1,6$ Гц, 1H), 0,41 (ddd, $J = 8,0, 3,9, 2,0$ Гц, 2H), 0,10 (ddd, $J = 6,0, 4,7, 3,2$ Гц, 2H); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 28,57$ [CHCl_3 , 1,905].

Стадия 3: Получение (-)-3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)анилина (**165c**)

В перемешиваемый раствор (-)-1-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-3-нитробензола (**165b**) (0,211 г, 0,745 ммоль) в безводном метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,089 г, 0,372 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,169 г, 4,47 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 2/8, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,805 мл, 7,45 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут, после чего выпаривали растворитель. Остаток обрабатывали нас. NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали

этилацетатом (2x25 мл). Органический слой сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (-)-3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)анилина (**165c**) (0,141 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,23 - 7,12 (m, 4H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,78 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,42 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,34 (dt, $J = 7,5, 1,3$ Гц, 1H), 6,25 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,90 (s, 2H, обмен с D_2O), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 1,01 - 0,80 (m, 1H), 0,40 - 0,25 (m, 2H), 0,06 - -0,07 (m, 2H); МС (ИЭР+) 254,2 (M+1), 276,2 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 5,68$ [$CHCl_3$, 1,055].

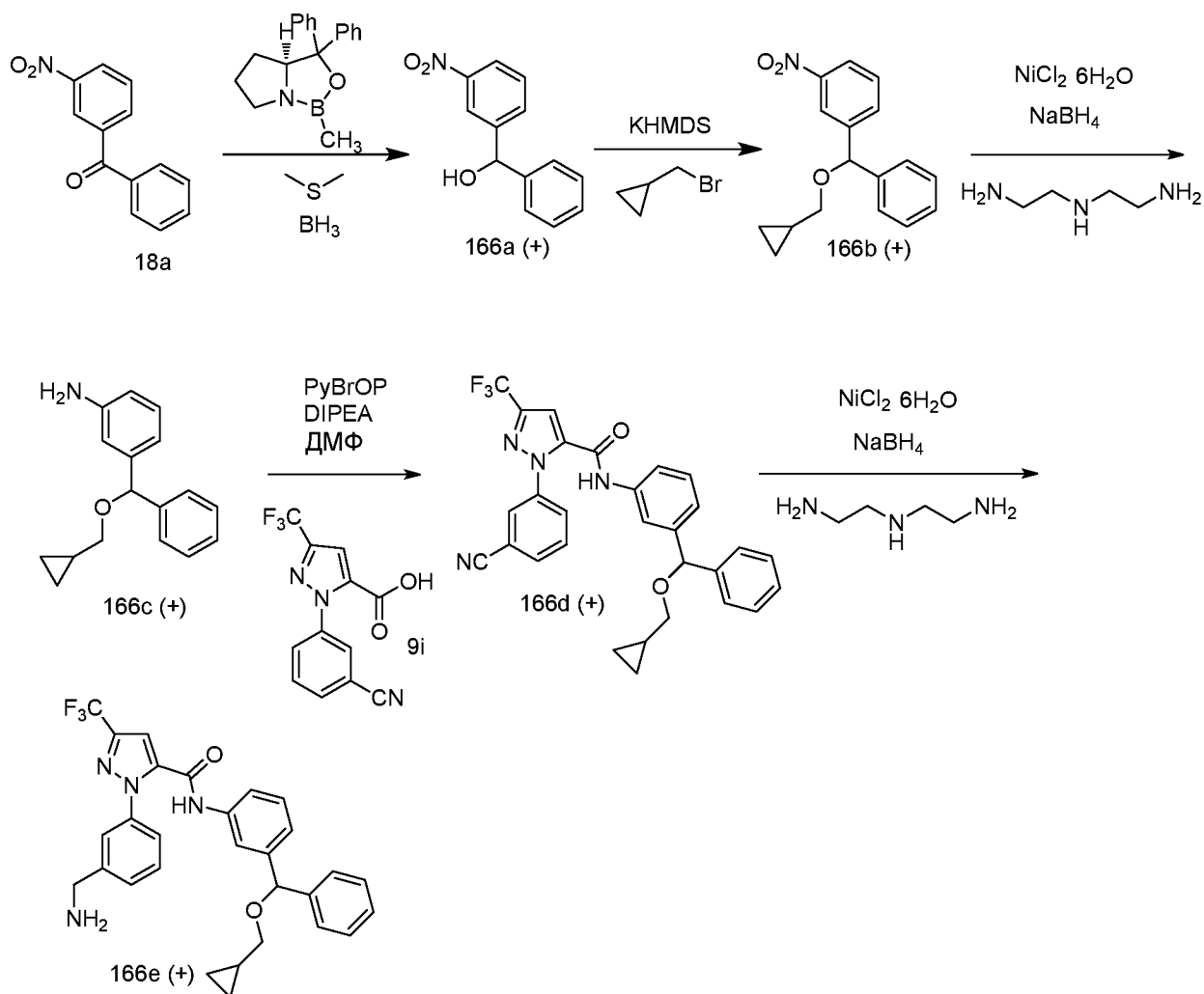
Стадия 4: Получение (-)-1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**165d**)

В 100 мл однокорную колбу помещали 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,210 г, 0,746 ммоль), (-)-3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)анилин (**165c**) (0,126 г, 0,497 ммоль), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония ($PyBrOP$, 0,278 г, 0,597 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (6 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,433 мл, 2,487 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали нас. раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] с получением (-)-1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**165d**) (0,234 г, выход 91%) в виде бесцветного воскообразного твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,68 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,17 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,19 (m, 6H), 7,14 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,55 - 0,38 (m, 2H), 0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,97; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 517,3 (M+1), 539,2 (M+Cl), МС (ИЭР-) 515,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 1,24$ [$CHCl_3$, 1,285].

Стадия 5: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**165e**)

В перемешиваемый раствор (-)-1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)-(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**165d**) (0,183 г, 0,354 ммоль) в безводном метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,105 г, 0,443 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,107 г, 2,83 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 1/9, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,383 мл, 3,54 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали нас. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)-(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**165e**) (122 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,63 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 7H), 7,13 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,23 (dd, *J* = 6,7, 1,4 Гц, 2H), 2,73 (s, 2H, обмен с D₂O), 1,15 - 0,97 (m, 1H), 0,46 (ddd, *J* = 8,5, 3,2, 2,1 Гц, 2H), 0,15 (dt, *J* = 4,2, 3,1 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,72; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 521,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 519,3 (M-1); хиральная ВЭЖХ: 59,69% э.и., определяли путем ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H (элюировали смесями изопропанол/гексаны= 80:20 с 0,1% триэтиламина, 0,8 мл/мин, УФ, 250 нм): Rt = 6,58 мин (неосновной), Rt = 5,90 мин (основной); оптическое вращение: [α]_D = (-) 2,64 [CHCl₃, 1,06]; анализ, расчет для C₂₉H₂₇F₃N₄O₂·0,5H₂O: С, 65,77; Н, 5,33; N, 10,58; эксперимент: С, 65,81; Н, 5,30; N, 10,70.

Схема 166



Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**166e**)

Стадия 1: Получение (+)-(3-нитрофенил)(фенил)метанола (**166a**)

В перемешиваемый раствор (3-нитрофенил)(фенил)метанола (**18a**) (3,95 г, 17,38 ммоль) в ТГФ (60 мл), охлажденный до -40°C (ацетонитрил/сухой лед), в положительном токе азота добавляли (*S*)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборол (4,35 мл, 4,35 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа, затем медленно добавляли комплекс боран-метилсульфид (17,38 мл, 34,8 ммоль) в положительном токе азота. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 3 часов. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Реакцию осторожно гасили 60 мл метанола при 0°C и перемешивали смесь в течение 12 часов при комнатной температуре, а затем обрабатывали силикагелем, получали взвесь при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (+)-(3-

нитрофенил)(фенил)метанола (**166a**) (3,73 г, выход 94%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 7,82 (ddt, J = 7,7, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,25 (d, J = 4,1 Гц, 1H, обмен с D_2O), 5,88 (d, J = 4,1 Гц, 1H); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 45,97$ [CHCl_3 , 1,34].

Стадия 2: Получение (+)-1-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-3-нитробензола (**166b**)

В перемешиваемый раствор (+)-(3-нитрофенил)(фенил)метанола (**166a**) (1,885 г, 8,22 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C добавляли KHMDS (0,5M в толуоле) (19,74 мл, 9,87 ммоль), (бромметил)циклопропан (3,19 мл, 32,9 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 3 часов в положительном токе азота. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 2/8, об./об.) указывал на полную конверсию. Реакцию осторожно гасили нас. NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2x60 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%)] с получением (+)-1-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-3-нитробензола (**166b**) (137 мг, выход 6%) в виде прозрачной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 8,27 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 8,10 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 7,68 (ddt, J = 7,8, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 4,3 Гц, 4H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,33 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,13 (dddd, J = 13,3, 6,8, 5,0, 2,6 Гц, 1H), 0,67 - 0,46 (m, 2H), 0,29 - 0,12 (m, 2H); МС (ИЭР+) 306,2 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 36,07$ [CHCl_3 , 0,755].

Стадия 3: Получение (+)-3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)анилина (**166c**)

В перемешиваемый раствор (+)-1-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-3-нитробензола (**166b**) (133 мг, 0,469 ммоль) в безводном метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,056 г, 0,235 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,107 г, 2,82 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 23 минут при 0°C. Анализ ТСХ (этилацетат/гексаны, 5/95, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,507 мл, 4,69 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться на 30 минут, после чего выпаривали растворитель. Остаток обрабатывали нас. NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и откачивали избыток растворителей при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г,

элюировали смесями этилацетат/гексаны, от 0 до 50%) с получением (+)-3-((циклопропилметокси)(фенил)-метил)анилина (**166c**) (101 мг, выход 85%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 6,56 (ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,31 (dd, J = 6,8, 3,1 Гц, 2H), 1,12 (ttt, J = 8,0, 6,7, 4,8 Гц, 1H), 0,62 - 0,45 (m, 2H), 0,18 (dt, J = 6,0, 4,4 Гц, 2H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 254,2 (M+1), 276,2 (M+Na), МС (ИЭР⁻) 515,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 6,868$ [CHCl_3 , 1,19].

Стадия 4: Получение (+)-1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**166d**)

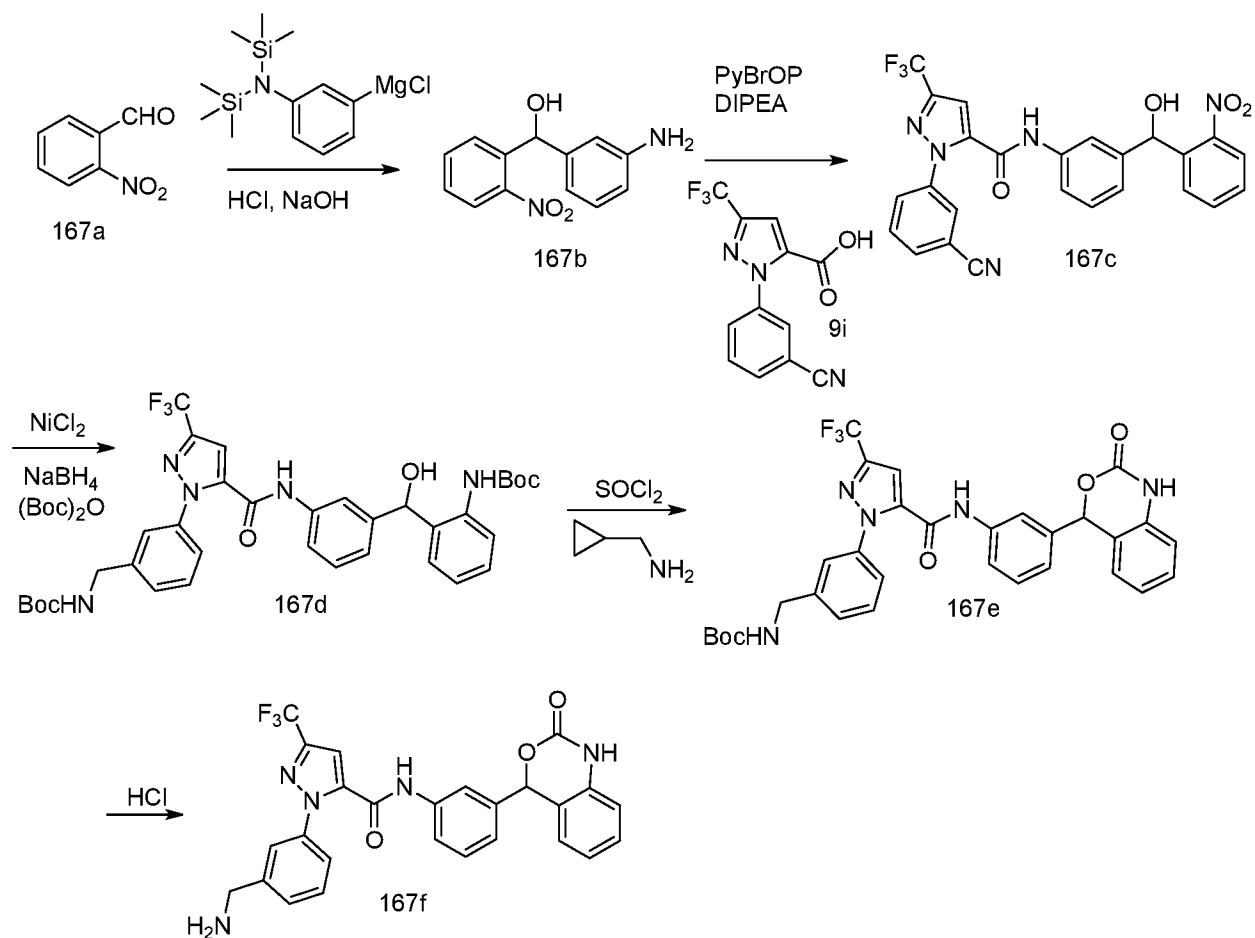
В 100 мл одnogорлую колбу, содержащую 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (155 мг, 0,551 ммоль), (+)-3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)анилин (**166c**) (0,093 г, 0,367 ммоль), гексафторфосфат бром-триспирролидинофосфония (PyBrOP , 0,205 г, 0,441 ммоль), последовательно добавляли N,N-диметилформамид (4,26 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,320 мл, 1,835 ммоль) в положительном токе азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в положительном токе азота. Откачивали избыток ДМФ при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Затем остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-50%] с получением (+)-1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**165d**) (172 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,17 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,46 - 7,21 (m, 6H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,23 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 1H), 0,57 - 0,40 (m, 2H), 0,15 (tdd, J = 4,2, 2,6, 1,6 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -60,96; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 539,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 515,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 0,84$ [CHCl_3 , 0,955].

Стадия 5: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**166e**)

В раствор (+)-1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**166d**) (0,151 г, 0,292 ммоль) в безводном

метаноле (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,087 г, 0,365 ммоль), затем небольшими порциями боргидрид натрия (0,088 г, 2,339 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, анализ ТСХ (метанол/хлороформ, 1/9, об./об.) указывал на завершение взаимодействия, после чего добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,316 мл, 2,92 ммоль). Откачивали избыток метанола при пониженном давлении. Реакционную смесь обрабатывали нас. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (2x30 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г, элюировали смесями метанол/хлороформ, от 0 до 50%)] с получением (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклопропилметокси)(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**166e**) (107 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H, обмен с D₂O), 7,63 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 7H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,23 (dd, *J* = 6,8, 1,3 Гц, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,46 (dq, *J* = 8,5, 3,5, 2,6 Гц, 2H), 0,19 - 0,09 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,72; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 521,3 (M+1), МС (ИЭР⁻) 519,3 (M-1); хиральная ВЭЖХ: 72,95% э.и., определяли путем ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H (элюировали смесями изопропанол/гексаны = 20:80 с 0,1% триэтиламина, 0,8 мл/мин, УФ 250 нм): Rt = 5,97 мин (неосновной), Rt = 6,52 мин (основной). Оптическое вращение: [α]_D = (+) 3,018 [CHCl₃, 1,06]; анализ, расчет для C₂₉H₂₇F₃N₄O₂·0,25H₂O: С, 66,34; Н, 5,28; N, 10,67; эксперимент: С, 66,23; Н, 5,30; N, 10,38.

Схема 167



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-оксо-2,4-дигидро-1H-бензо[d][1,3]оксазин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**167f**)

Стадия 1: Получение (3-аминофенил)(2-нитрофенил)метанола (**167b**)

В раствор 2-нитробензальдегида (**167a**) (4,63 г, 30 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл), охлажденный до 0°C, добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (36,0 мл, 36,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь обрабатывали 1н. HCl (водн., 75 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, нейтрализовали NaOH (2н., водн.) до pH = ~8 и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением (3-аминофенил)(2-нитрофенил)метанола (**167b**) (3,76 г, 51%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,87 – 7,82 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,50 (ddd, *J* = 8,0, 6,6, 2,2 Гц, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,46 (t, *J*

= 1,9 Гц, 1H), 6,41 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 6,36 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,04 (s, 2H); МС (ИЭР+): 267,2 (M + Na).

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**167c**)

Раствор (3-аминофенил)(2-нитрофенил)метанола (**167b**) (3,6 г, 14,74 ммоль) в ДМФ (75 мл) обрабатывали 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислотой (**9i**) (4,14 г, 14,74 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (21,00 мл, 121 ммоль) и гексафторфосфатом (V) бром-трипирролидин-1-илфосфония (PvBrOP, 7,01 г, 14,74 ммоль), затем перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (400 мл), промывали водой (2x120 мл) и соевым раствором (120 мл) и сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**167c**) (3,45 г, 46%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,78 – 7,69 (m, 4H), 7,65 – 7,49 (m, 3H), 7,28 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,96; МС (ИЭР+): 530,2 (M + Na).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-((3-((2-трет-бутилоксикарбониламинофенил)-(гидрокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**167d**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(2-нитрофенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**167c**) (3,309 г, 6,52 ммоль) в MeOH (110 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,75 г, 26,1 ммоль), гексагидрат хлорида никеля (II) (0,834 г, 3,51 ммоль), затем медленно добавляли боргидрид натрия (2,52 г, 65,2 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (3,30 мл, 30,3 ммоль), затем перемешивали при КТ в течение 0,5 часа и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали этилацетатом (300 мл), промывали водой (120 мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (150 мл), сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель,

80 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-(5-((3-((2-трет-бутилоксикарбониламинофенил)(гидрокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**167d**) (975 мг, 22%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 – 7,18 (m, 11H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82; МС (ИЭР+): 704,4 (M+Na).

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-(5-(3-(2-оксо-2,4-дигидро-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-4-ил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**167e**)

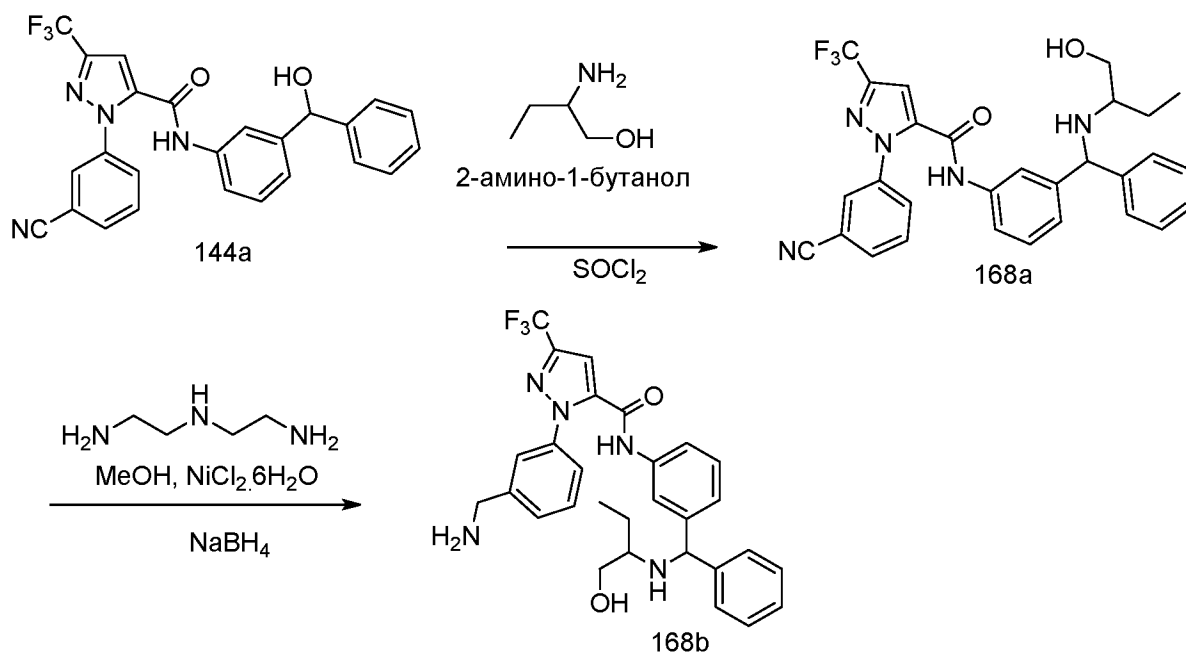
Раствор трет-бутил-3-(5-((3-((2-трет-бутилоксикарбониламинофенил)(гидрокси)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**167d**) (970 мг, 1,402 ммоль) в дихлорметане (28 мл) при 0°C обрабатывали тионилхлоридом (0,220 мл, 2,97 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Реакционную смесь обрабатывали триэтиламиноом (1,30 мл, 9,33 ммоль), затем перемешивали при КТ в течение 1 часа, после чего обрабатывали циклопропилметанамином (2,70 мл, 30,2 ммоль) и концентрировали для удаления основной части дихлорметана, затем добавляли ацетонитрил (21 мл), перемешивали при 70°C в течение 14 часов и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали хлороформом (200 мл), промывали водой (100 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии на 25 г силикагеля с использованием смесей гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1) с получением трет-бутил-3-(5-(3-(2-оксо-2,4-дигидро-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-4-ил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**167e**) (255 мг, 30%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,12 – 7,25 (m, 10H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,04 – 6,87 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,36 (s, 9H); МС (ИЭР+): 630,3 (M+Na).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-оксо-2,4-дигидро-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксиамида (**167f**)

Раствор трет-бутил-3-(5-(3-(2-оксо-2,4-дигидро-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-4-ил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**167e**) (120 мг, 0,198 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) медленно обрабатывали хлороводородом (2,2 мл, 8,8 ммоль, 4M в 1,4-диоксане), затем перемешивали при КТ в течение 14,5 часа. Реакционную смесь обрабатывали гексанами, декантировали, промывали гексанами и

снова декантировали. Нерастворимый неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] с получением свободного основания 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-оксо-2,4-дигидро-1H-бензо[d][1,3]оксазин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**167f**) (33 мг) в виде бесцветного вязкого вещества. Очищенный продукт (**167f**) (31 мг, 33%) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 4н. HCl (водн., 0,06 мл), затем концентрировали досуха с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(2-оксо-2,4-дигидро-1H-бензо[d][1,3]оксазин-4-ил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (33 мг) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (D_2O обм. ЯМР, 300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,73 – 7,49 (m, 7H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,03 (td, $J = 7,5, 1,2$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,13 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,80; МС (ИЭР+): 508,2 (M + H); ИКС (таблетка KBr, cm^{-1}): 3441, 3256, 1700, 1601, 1558, 1491, 1246; анализ, расчет для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C, 53,02; H, 4,45; N, 11,89; эксперимент: C, 53,22; H, 4,37; N, 11,33.

Схема 168



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидроксибутан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**168b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((1-гидроксибутан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**168a**)

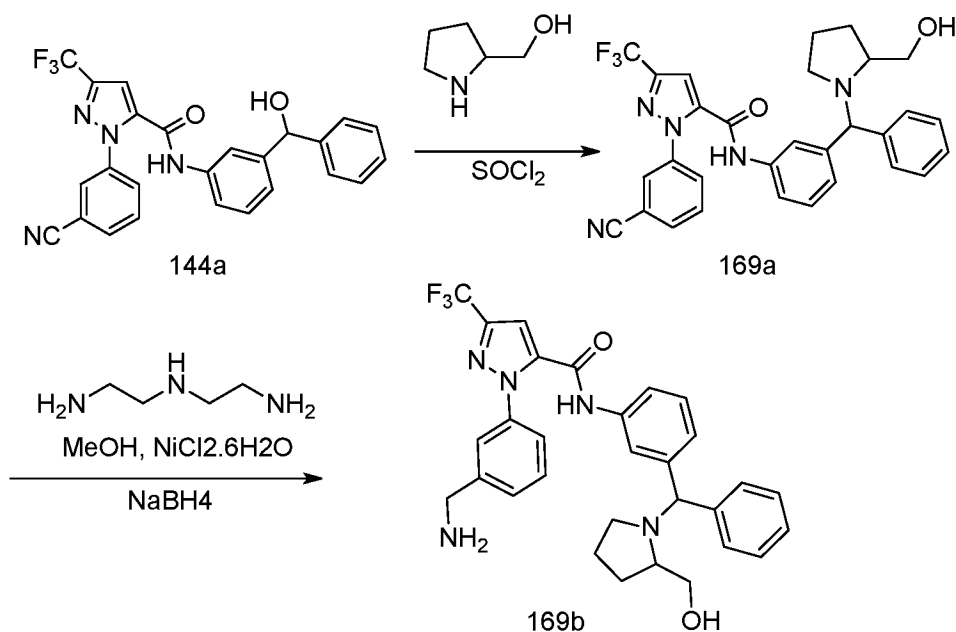
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**144a**) (1,0 г, 2,16 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,5 г, 4,33 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли 2-амино-1-бутанол (0,96 г, 10,81 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 2-амино-1-бутанол (0,964 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((1-гидроксибутан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**168a**) (0,42 г, 36%) в виде беловатого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,15 (dd, *J* = 2,1, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 14,3 Гц, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,2, 1,4 Гц, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,48 (dt, *J* = 6,5, 5,3 Гц, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 2H), 0,80 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Гц, 3H); МС (ИЭР-) 532,8 (М-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидроксибутан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**168b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((1-гидроксибутан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**168a**) (0,42 г, 0,74 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,21 г, 0,89 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,16 г, 4,44 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,19 г, 1,85 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 65 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидроксибутан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**168b**) (0,2 г, 50%) в виде желтого порошка. Полученное вещество повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями

метанола в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидроксибутан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**168b**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 – 10,57 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 9,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 8,4, 6,7$ Гц, 4H), 7,35 – 7,13 (m, 6H), 4,96 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,49 – 3,30 (m, 2H), 2,28 (q, $J = 5,5$ Гц, 1H), 1,40 (p, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,71; МС (ИЭР+) 538-04 (M+1); (ИЭР-) 536,4 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 63,72; Н, 5,72; N, 12,81; эксперимент: С, 64,02; Н, 5,69; N, 12,63.

Схема 169



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**169b**)

Стадия 1: 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**169a**)

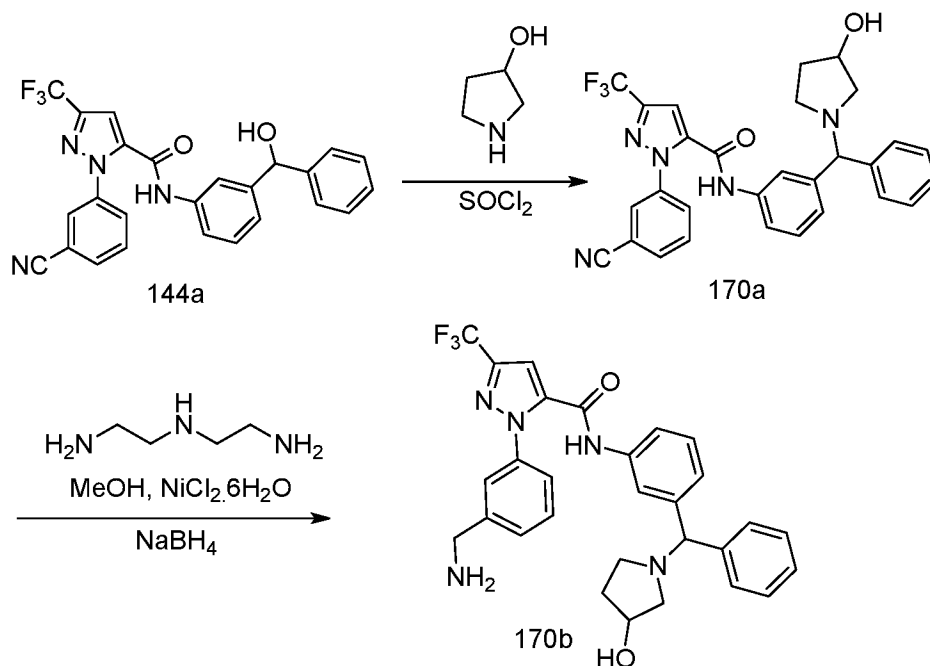
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**144a**) (1,0 г, 2,16 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли пирролидин-2-илметанол (1,093 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли пирролидин-2-илметанол (1,093 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры

и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((2-(гидроксиметил)-пирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**169a**) (1,0 г, 83%) в виде коричневатой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,64 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 1H), 8,00 (dq, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,90 (ddt, $J = 8,2, 2,3, 1,3$ Гц, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 3H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,0, 6,3$ Гц, 2H), 7,31 – 7,17 (m, 5H), 4,73 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,30 (dt, $J = 7,8, 5,3$ Гц, 1H), 3,23 – 2,98 (m, 2H), 2,76 (ddd, $J = 22,8, 10,8, 5,9$ Гц, 2H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 1,81 – 1,59 (m, 4H); МС (ИЭР-) 544,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**169b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**169a**) (1,0 г, 1,834 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,547 г, 2,303 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,416 г, 11,0 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N^1 -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,473 г, 4,585 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**169b**) (0,25 г, 25%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 7,62 – 7,46 (m, 4H), 7,41 (td, $J = 7,4, 3,6$ Гц, 3H), 7,24 (dddd, $J = 17,1, 10,8, 7,4, 3,2$ Гц, 6H), 4,72 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,03 (dd, $J = 22,4, 9,8$ Гц, 1H), 2,89 – 2,66 (m, 2H), 2,33 – 2,21 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 22,5$ Гц, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,73, -60,74; МС (ИЭР+) 550,4 (M+1); (ИЭР-) 548,4 (M-1) 584,4, (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: С, 58,77; Н, 5,59; N, 11,42; эксперимент: С, 59,10; Н, 5,54; N, 11,25.

Схема 170



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**170b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**170a**)

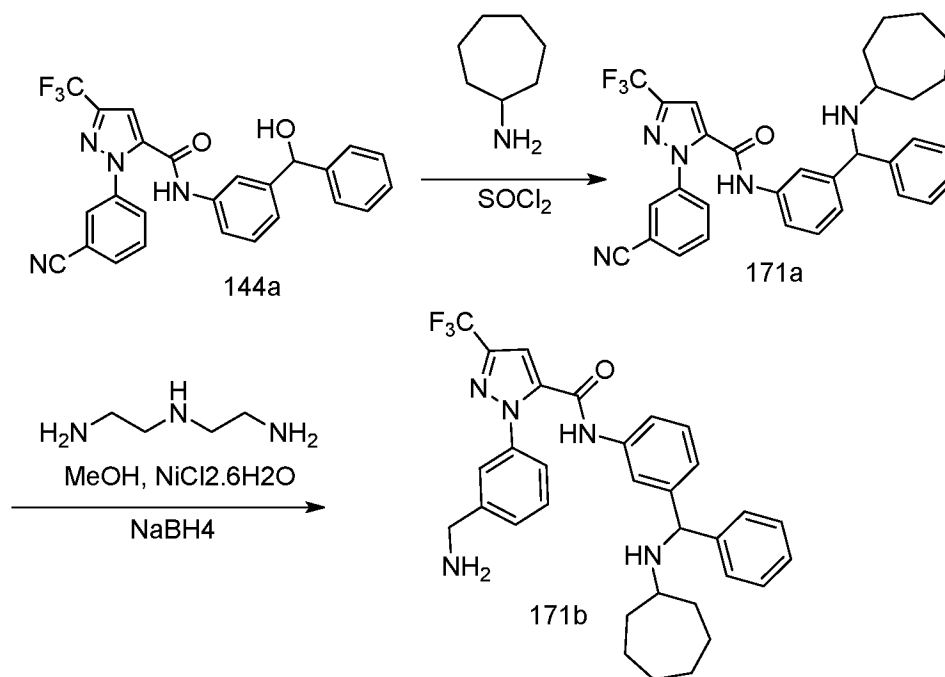
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,16 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли пирролидин-3-ол (0,94 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли пирролидин-3-ол (0,94 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**170a**) (0,6 г, 52%) в виде коричневатой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 3H), 7,56 (dt, *J* = 7,1, 2,2 Гц, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 –

7,23 (m, 4H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,72 (dd, $J = 4,1, 2,4$ Гц, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 2,59 (dt, $J = 11,0, 6,0$ Гц, 1H), 2,45 – 2,15 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 1,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H); МС (ИЭР-) 530,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**170b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**170a**) (0,6 г, 1,28 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,32 г, 1,35 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,25 г, 6,77 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,29 г, 2,822 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**170b**) (0,15 г, 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 – 10,66 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,52 (t, $J = 6,5$ Гц, 3H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,30 – 7,21 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,44 (dd, $J = 3,8, 1,9$ Гц, 1H), 2,38 – 2,17 (m, 1H), 1,98 (dd, $J = 13,4, 6,8$ Гц, 1H), 1,56 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,76; МС (ИЭР+) 536,4 (M+1); (ИЭР-) 535,1 (M-1); 570,4 (M+Cl); анализ, расчет для C₂₉H₂₈F₃N₅O₂·HCl·1,5H₂O: С, 58,14; Н, 5,38; N, 11,69; эксперимент: С, 58,37; Н, 5,27; N, 11,82.

Схема 171



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклогептиламино)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**171b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклогептиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**171a**)

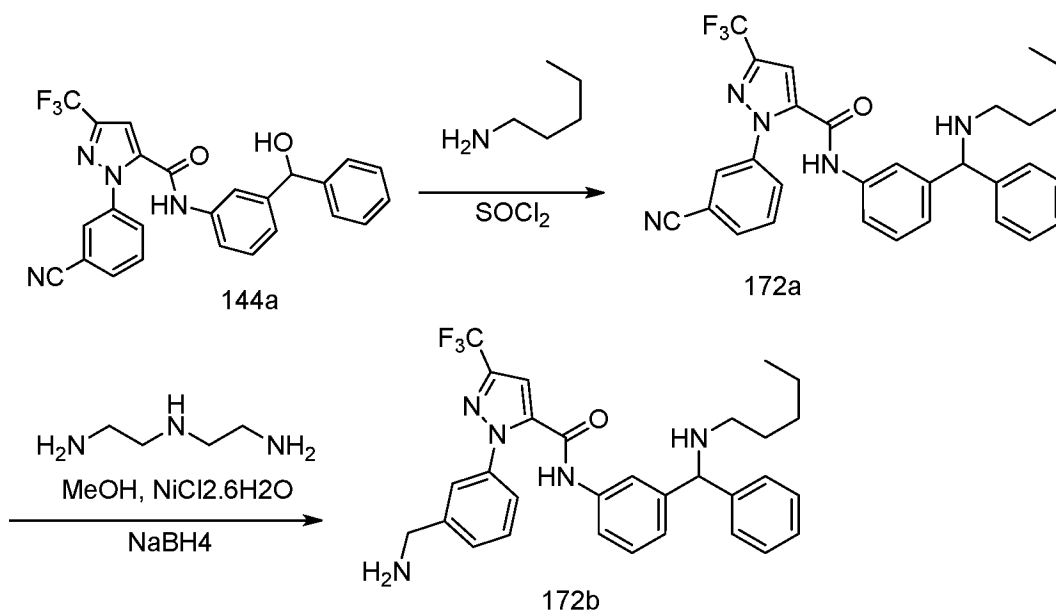
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,16 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли циклогептиламин (1,2 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли циклогептиламин (1,2 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклогептиламино)(фенил)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**171a**) (1,01 г, 84%) в виде желтого порошка; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m,

2H), 7,32 – 7,21 (m, 3H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,64 – 1,48 (m, 2H), 1,50 – 1,34 (m, 4H), 1,28 – 1,19 (m, 4H); МС (ИЭР-) 556,3 (М-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклогептиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**171b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклогептиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**171a**) (1,0 г, 1,783 ммоль) в MeOH (25 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,532 г, 2,241 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,406 г, 10,758 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,739 г, 7,172 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклогептиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**171b**) (0,41 г, 41%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 4H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,25 – 7,09 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,43 (dd, *J* = 3,7, 1,7 Гц, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,66 – 1,49 (m, 4H), 1,44 – 1,27 (m, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,74; МС (ИЭР+) 562,5 (М+1); (ИЭР-) 596,3 (М+Cl); анализ, расчет для C₃₂H₃₄F₃N₅O·H₂O: С, 66,31; Н, 6,26; N, 12,08; эксперимент: С, 66,47; Н, 6,26; N, 11,76.

Схема 172



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((пентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**172b**)

Стадия 1: Получение [3-(пентиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**172a**)

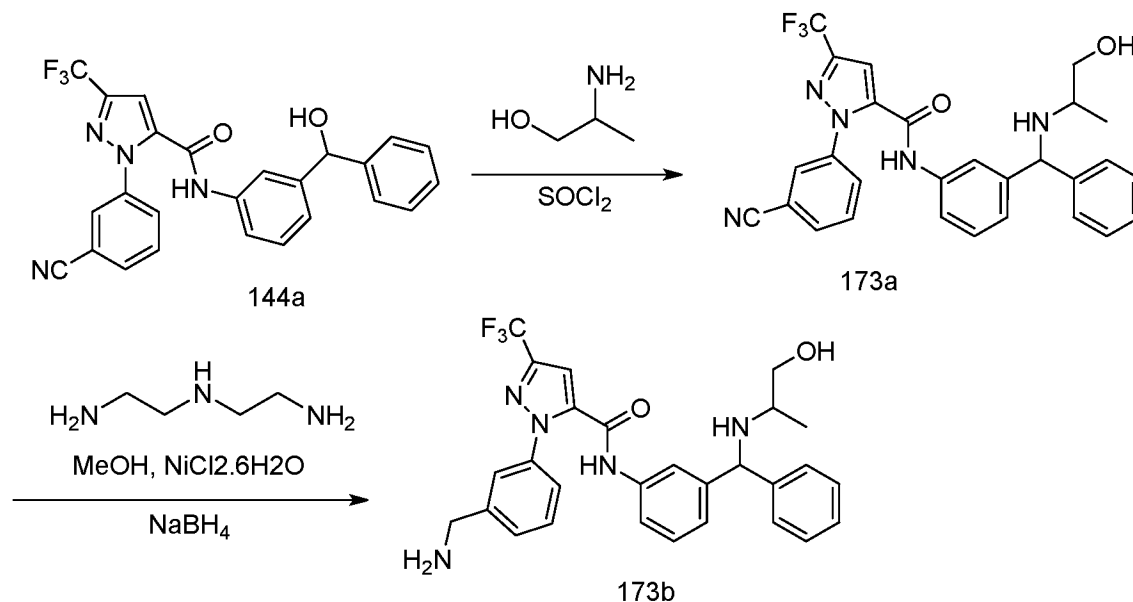
В раствор [3-(гидроксифенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли амиламин (0,941 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли амиламин (0,941 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением [3-(пентиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**172a**) (1,050 г) в виде желтого порошка; МС (ИЭР) 530,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((пентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**172b**)

В раствор [3-(пентиламинофенилметил)фенил]амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**172a**) (1,0 г, 1,882 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,53 г, 2,258 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,42 г, 11,292 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,48 г, 4,705 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и дважды очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 66 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((пентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**172b**) (0,020 г) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,39 (t, J =

7,2 Гц, 2H), 1,43 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 1,22 (q, $J = 3,5$ Гц, 4H), 0,90 – 0,77 (m, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75; МС (ИЭР+) 536,4 (M+1); (ИЭР-) 534,4 (M-1), 570,4 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 64,04; Н, 6,27; N, 12,45; эксперимент: С, 64,08; Н, 6,13; N, 11,73.

Схема 173



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**173b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**173a**)

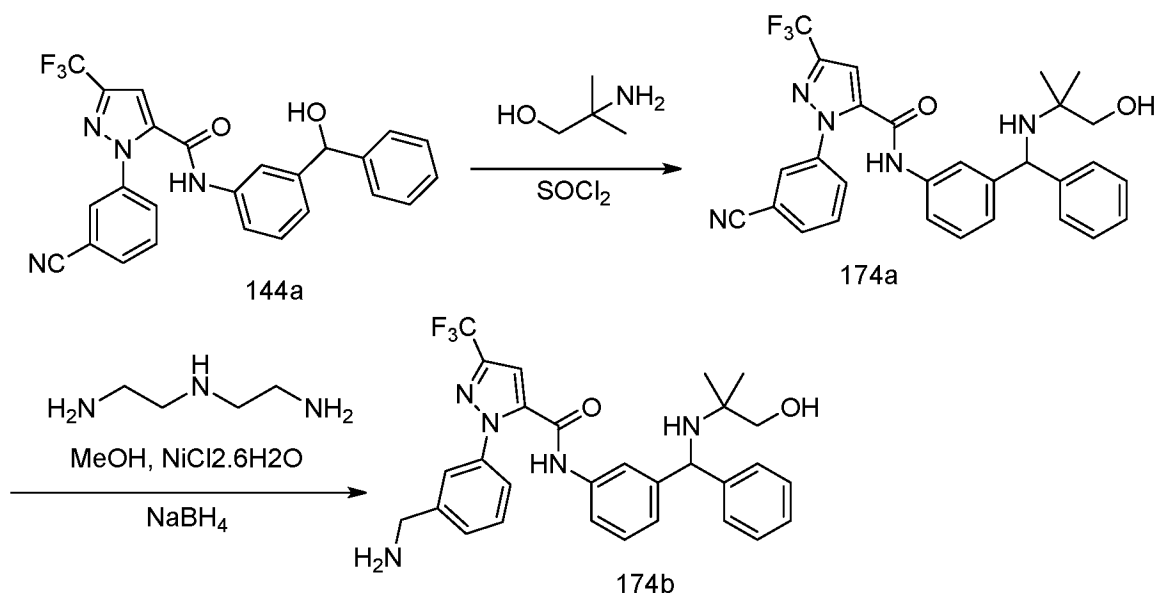
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 2-метилэтанолламин (0,812 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 2-метилэтанолламин (0,812 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-

(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**173a**) (0,88 г) в виде беловатой клейкой жидкости; МС (ИЭР-) 518,3.

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**173b**)

В раствор {3-[(2-гидрокси-1-метилэтиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,8 г, 1,539 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,491 г, 2,068 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,349 г, 9,234 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,635 г, 6,156 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и дважды очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 70 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**173b**) (0,180 г) в виде светло-желтоватого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H), 7,56 – 7,44 (m, 3H), 7,40 (ddd, *J* = 7,9, 3,6, 1,7 Гц, 3H), 7,34 – 7,14 (m, 5H), 5,64 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,37 (dd, *J* = 7,9, 5,7 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,76; МС (ИЭР+) 524,4 (M+1); (ИЭР-) 558,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₂₈H₂₈F₃N₅O₂·2H₂O: С, 60,10; Н, 5,76; N, 12,52; эксперимент: С, 60,07; Н, 5,70; N, 12,03.

Схема 174



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**174b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**174a**)

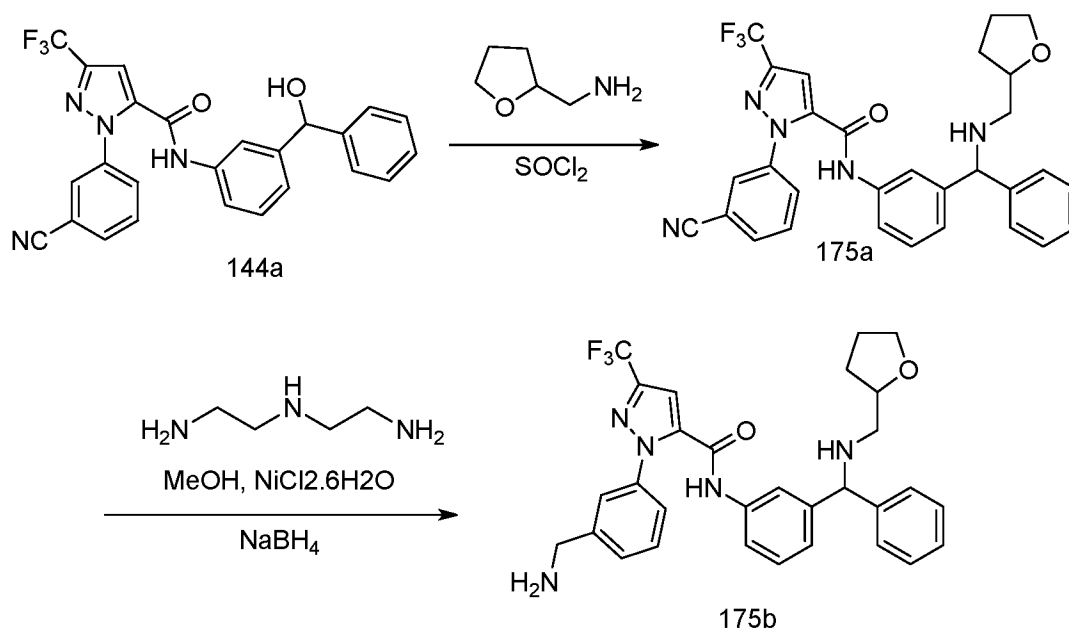
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 2-амино-2-метил-1-пропанол (0,964 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 2-амино-2-метил-1-пропанол (0,964 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**174a**) (0,9 г) в виде желтого клейкого полутвердого вещества; МС (ИЭР-) 532,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**174b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**174a**) (0,9 г, 1,68 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,479 г, 2,016 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,38 г, 10,08 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,46 г, 4,5 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 65 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**174b**) (0,100 г) в виде белого кристалла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 – 7,47

(m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,27 (m, 4H), 7,27 – 7,19 (m, 3H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 0,86 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,73; МС (ИЭР+) 538,4 (M+1); (ИЭР-) 536,4 (M-1), 572,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 63,20; Н, 5,76; N, 12,71; эксперимент: С, 63,11; Н, 5,79; N, 12,02.

Схема 175



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**175b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**175a**)

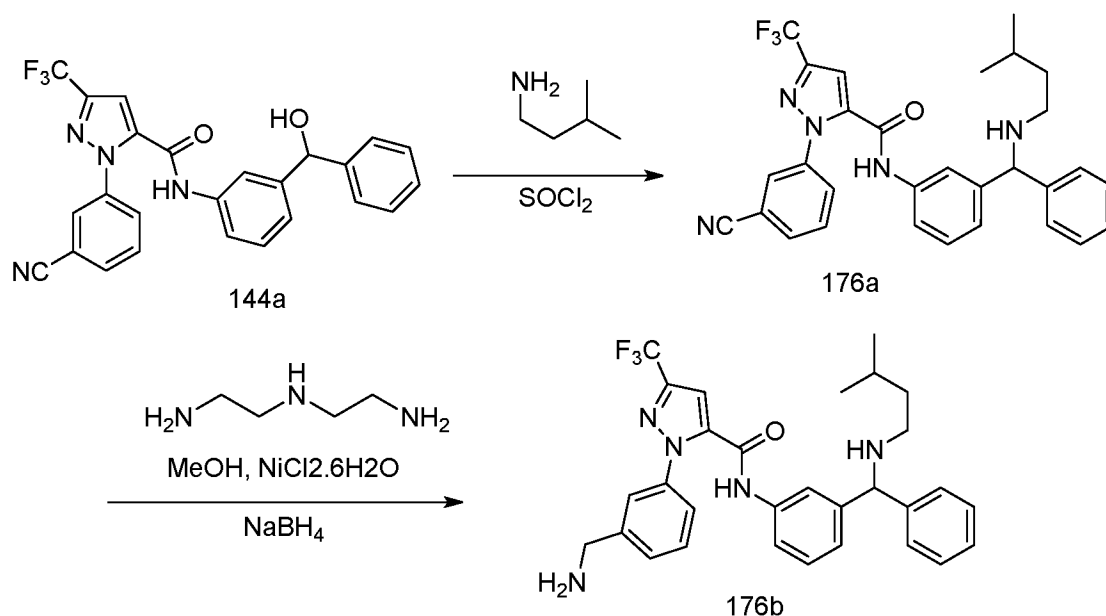
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли C-(тетрагидрофуран-2-ил)метиламин (1,093 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли C-(тетрагидрофуран-2-ил)метиламин (1,093 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25%

этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (175a) (1,1 г) в виде желто-коричневой маслянистой жидкости. МС (ИЭР-) 544,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (175b)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (175a) (1,0 г, 1,833 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,544 г, 2,291 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,416 г, 10,998 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,756 г, 7,332 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 70 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (175b) (0,280 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,73 – 7,07 (m, 14H), 4,79 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 2H), 1,82 (ddt, *J* = 33,3, 13,6, 6,8 Гц, 3H), 1,51 (dq, *J* = 10,9, 7,1 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75; МС (ИЭР+) 550,4 (M+1); (ИЭР-) 548,4 (M-1), 584,4 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₀H₃₀F₃N₅O₂·1,25H₂O: C, 62,98; H, 5,73; N, 12,24; эксперимент: C, 62,85; H, 5,57; N, 12,03.

Схема 176



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((изопентиламино)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (176b)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((изопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (176a)

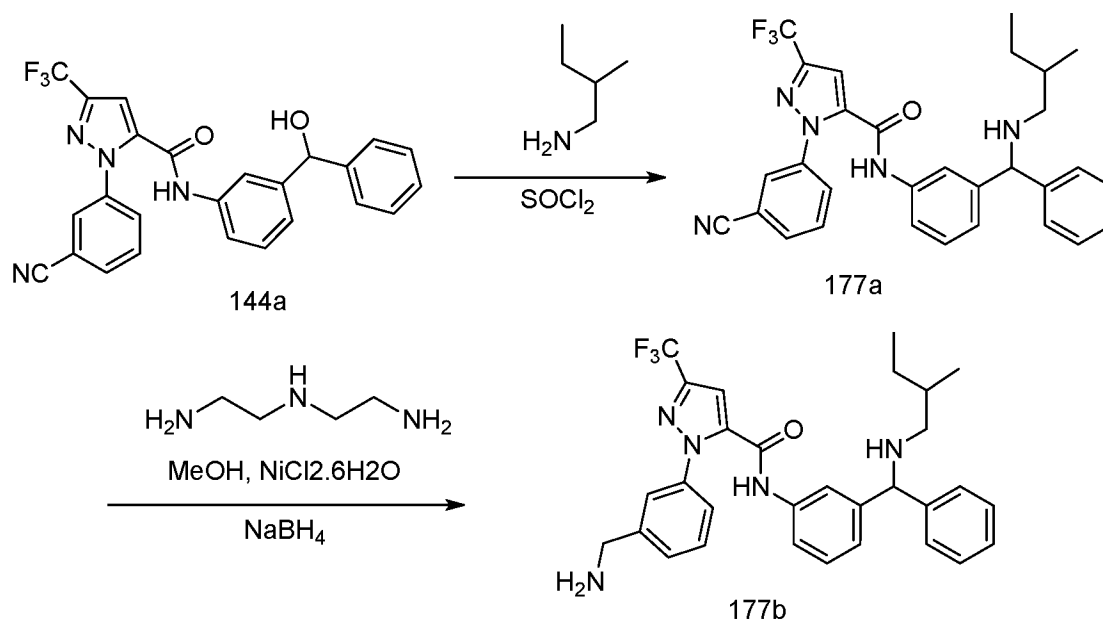
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (144a) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверили путем ТСХ и добавляли изоамиламин (0,94 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли изоамиламин (0,94 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((изопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (176a) (1,0 г) в виде желтой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 530,3 (М-1)

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((изопентиламино)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (176b)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((изопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (176a) (1,0 г, 1,882 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,53 г, 2,258 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,42 г, 11,292 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,48 г, 4,705 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 70 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((изопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (176b) (0,350 г) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 7,52 (dt, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (ddt, J = 5,0, 3,9,

1,9 Гц, 3H), 7,31 – 7,12 (m, 5H), 4,73 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,45 – 2,35 (m, 2H), 1,60 (dq, $J = 13,2, 6,6$ Гц, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 2H), 0,80 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ - 60,73; МС (ИЭР+) 536,4 (M+1); (ИЭР-) 570,4 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 64,56; Н, 6,23; N, 12,55; эксперимент: С, 64,42; Н, 6,00; N, 12,53.

Схема 177



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-метилбутил)амино)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**177b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((2-метилбутил)амино)(фенил)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**177a**)

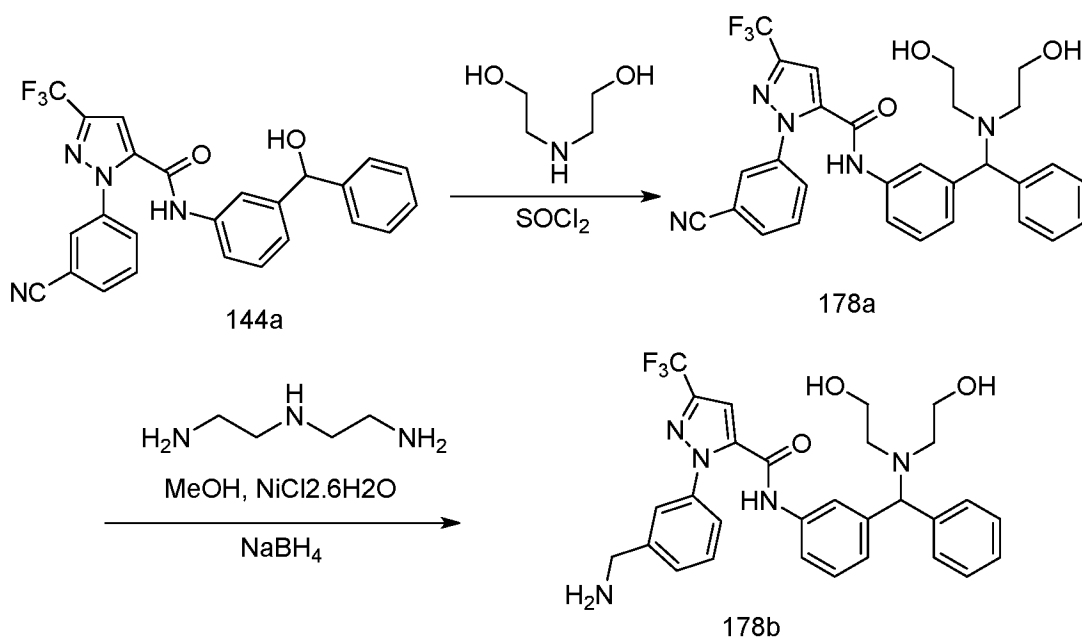
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 2-метилбутиламин (0,942 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 2-метилбутиламин (0,942 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-

(((2-метилбутил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**177a**) (0,8 г) в виде желтой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 530,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-метилбутил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**177b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((2-метилбутил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**177a**) (0,8 г, 1,505 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,43 г, 1,806 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,34 г, 9,03 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,388 г, 3,762 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением чистого 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-метилбутил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**177b**) (0,400 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,67 – 7,11 (m, 14H), 4,71 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,39 – 2,14 (m, 2H), 1,57 – 1,32 (m, 2H), 1,07 (dt, *J* = 13,8, 7,3 Гц, 1H), 0,92 – 0,71 (m, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,35; МС (ИЭР+) 536,4 (M+1); (ИЭР-) 570,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₀H₃₂F₃N₅O·0,75H₂O: С, 65,62; Н, 6,15; N, 12,75; эксперимент: С, 65,62; Н, 6,25; N, 12,03.

Схема 178



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((бис(2-гидроксиэтил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**178b**)

Стадия 1: Получение N-(3-((бис(2-гидроксиэтил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**178a**)

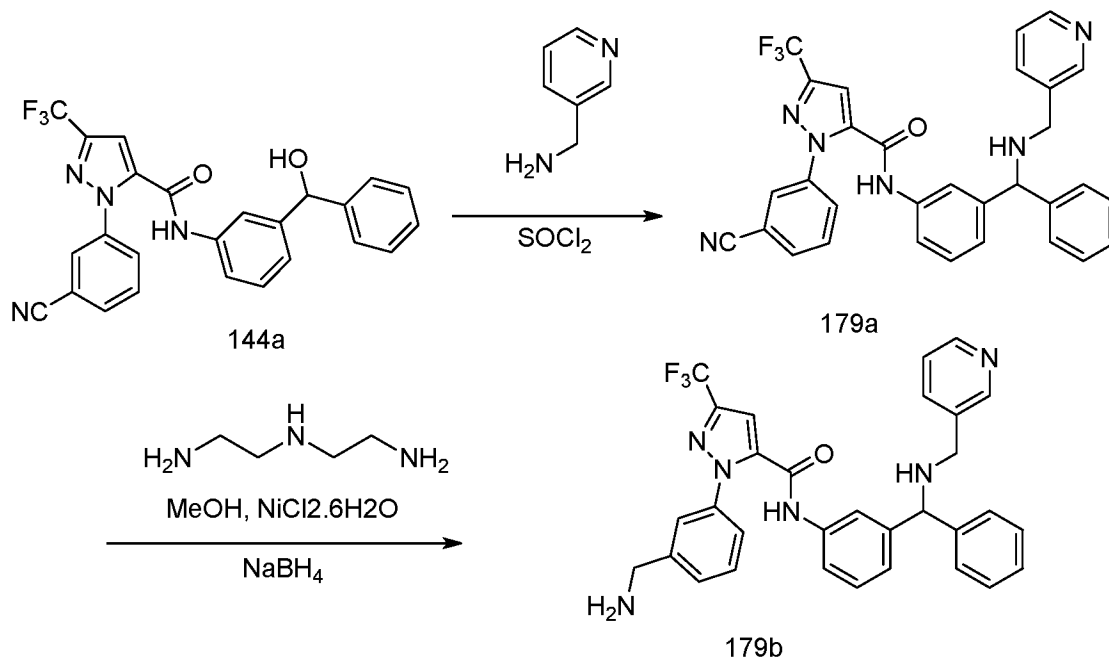
В раствор (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 2-(2-гидроксиэтиламино)этанол (1,13 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 2-(2-гидроксиэтиламино)этанол (1,13 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением N-(3-((бис(2-гидроксиэтил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**178a**) (0,500 г) в виде желтой маслянистой жидкости. МС (ИЭР-) 548,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((бис(2-гидроксиэтил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**178b**)

В раствор N-(3-((бис(2-гидроксиэтил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**178a**) (0,5 г, 0,910 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,25 г, 1,092 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,20 г, 5,46 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,23 г, 2,275 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((бис(2-гидроксиэтил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**178b**) (0,080 г) в виде белого кристалла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,74 – 7,33 (m, 10H), 7,36 – 7,22 (m, 2H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,9 Гц, 4H), 2,55 (t, *J* = 6,9 Гц, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,57;

МС (ИЭР+) 554,4 (M+1); (ИЭР-) 552,3 (M-1), 588,3 (M+Cl); анализ, расчет для $C_{29}H_{30}F_3N_5O_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$: С, 54,08; Н, 5,79; N, 10,87; эксперимент: С, 54,03; Н, 5,78; N, 11,01.

Схема 179



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил((пиридин-3-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**179b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил((пиридин-3-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**179a**)

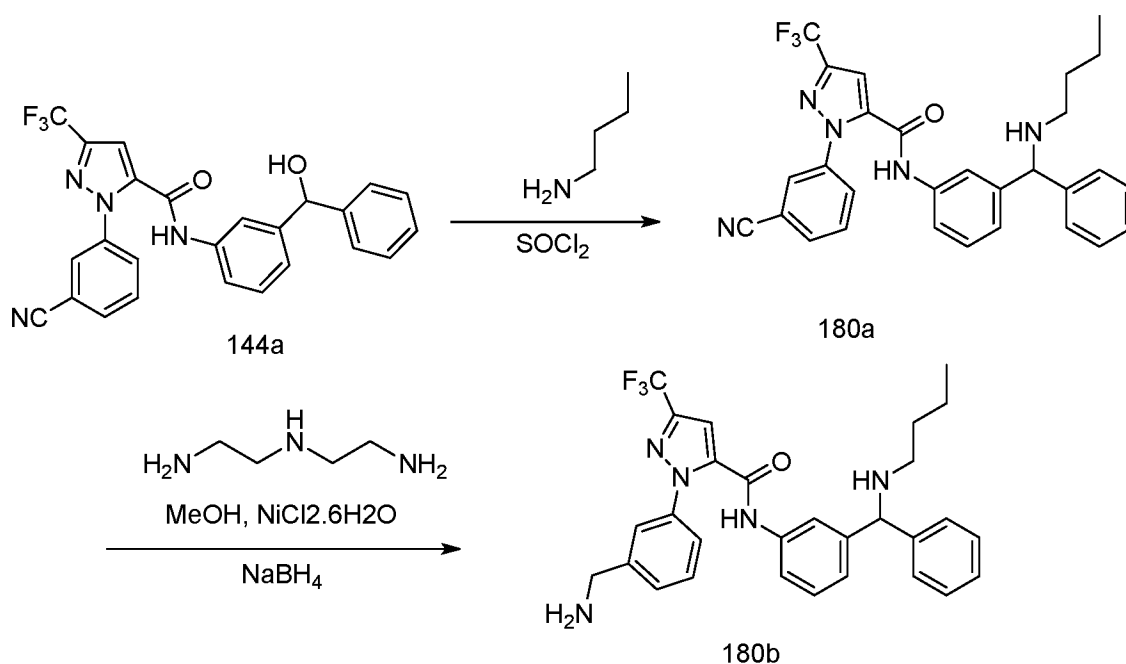
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли S-пиридин-3-илметиламин (1,168 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли S-пиридин-3-илметиламин (1,168 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил((пиридин-3-илметил)амино)метил)фенил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**179a**) (0,580 г) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР-) 551,2 (М-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил((пиридин-3-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**179b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил((пиридин-3-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**179a**) (0,5 г, 0,9048 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,25 г, 1,085 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,26 г, 5,428 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,23 г, 2,262 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил((пиридин-3-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**179b**) (0,055 г) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 7,28 – 7,16 (m, 3H), 4,74 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,43; МС (ИЭР+) 557,4 (М+1); (ИЭР-) 555,4 (М-1), 591,3 (М+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$: С, 57,14; Н, 5,34; N, 12,90; эксперимент: С, 57,37; Н, 5,14; N, 12,33.

Схема 180



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((бутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**180b**)

Стадия 1: Получение N-(3-((бутиламино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**180a**)

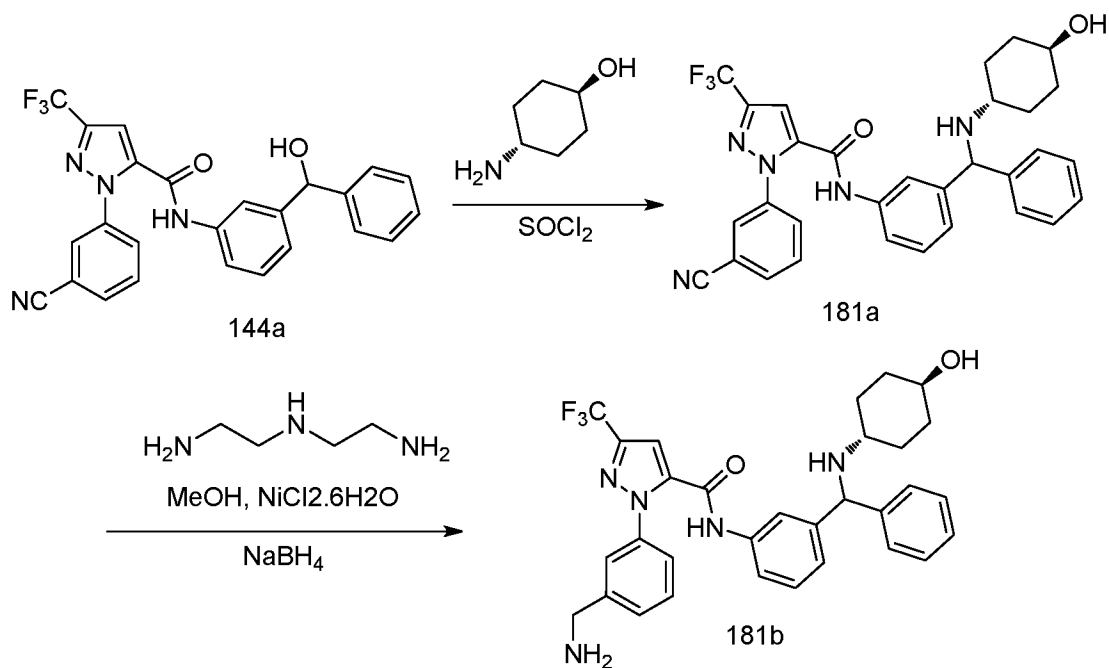
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли бутиламин (0,79 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли бутиламин (0,79 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением N-(3-((бутиламино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**180a**) (0,960 г) в виде коричневой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 516,3 (М-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((бутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**180b**)

В раствор N-(3-((бутиламино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**180a**) (0,960 г, 1,856 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,551 г, 2,32 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,421 г, 11,136 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,478 г, 4,527 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((бутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**180b**) (0,040 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 7,63 – 7,45 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,34 – 7,12 (m, 5H), 4,76 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,41 (t, J

= 7,0 Гц, 2H), 1,43 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,28 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,77; МС (ИЭР+) 522,4 (M+1); (ИЭР-) 520,3 (M-1), 556,4 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 60,00; Н, 5,82; N, 12,06; эксперимент: С, 60,34; Н, 5,95; N, 11,52.

Схема 181



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((транс)-4-гидроксициклогексил)-амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**181b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)-(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**181a**)

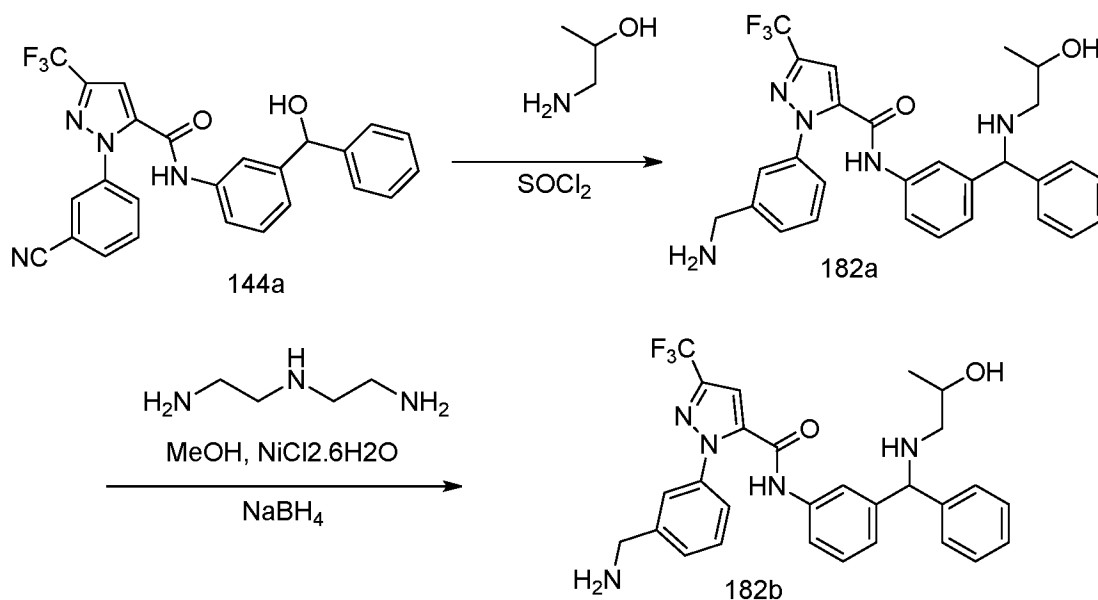
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверляли путем ТСХ и добавляли 4-аминоциклогексанол (1,25 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли транс-4-аминоциклогексанол (1,25 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с

получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**181a**) (0,600 г) в виде коричневатого твердого вещества; МС (ИЭР-) 558,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**181b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**181a**) (0,600 г, 1,072 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,3 г, 2,32 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,2 г, 6,432 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,276 г, 2,68 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением чистого 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**181b**) (0,140 г) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,48 – 7,30 (m, 4H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,24 – 7,06 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,31 – 2,11 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 2H), 1,18 – 0,86 (m, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,73; МС (ИЭР+) 564,4 (M+1); (ИЭР-) 562,5 (M-1), 598,4 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₁H₃₂F₃N₅O₂·2,25H₂O: С, 61,63; Н, 6,09; N, 11,59; эксперимент: С, 61,69; Н, 5,89; N, 11,38.

Схема 182



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**182b**)

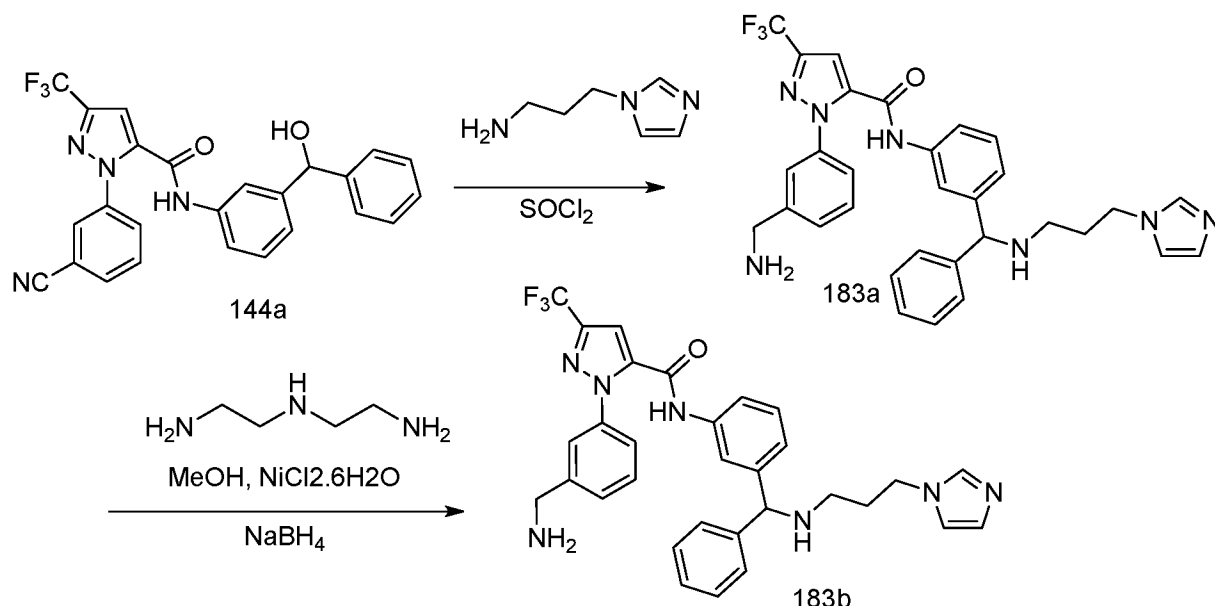
Стадия 1: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**182a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 1-аминопропан-2-ол (0,811 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 1-аминопропан-2-ол (0,811 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**182a**) (0,600 г) в виде коричневатой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 518,3 (М-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**182b**)

В раствор 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**182a**) (0,600 г, 1,154 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,32 г, 1,38 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,26 г, 6,924 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,29 г, 2,885 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением чистого 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**182b**) (0,020 г) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 – 7,34 (m, 8H), 7,33 – 7,15 (m, 5H), 4,75 (s, 1H), 4,68 – 4,40 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,73 (q, *J* = 6,7, 6,3 Гц, 1H), 2,35 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ - 60,74; МС (ИЭР+) 524,4 (M+1); (ИЭР-) 522,3 (M-1), 558,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₂₈H₂₈F₃N₅O₂·2,75H₂O: C, 58,68; H, 5,89; N, 12,22; эксперимент: C, 59,01; H, 5,60; N, 11,89.

Схема 183



Пример получения N-(3-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**183b**)

Стадия 1: Получение N-(3-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**183a**)

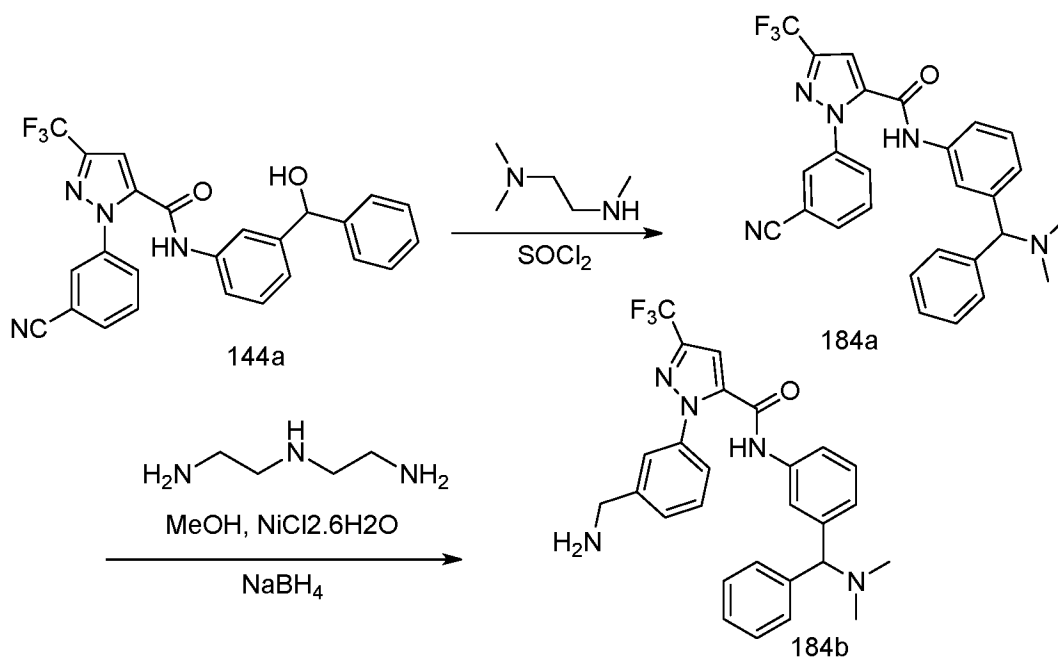
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 3-имидазол-1-илпропиламин (1,35 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 3-имидазол-1-илпропиламин (1,35 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением N-(3-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**183a**) (0,350 г) в виде коричневатой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 568,3 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(3-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**183b**)

В раствор N-(3-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**183a**) (0,350 г, 0,6144 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,17 г, 0,737 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,139 г, 3,686 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,15 г, 1,536 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением N-(3-(((3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**183b**) (0,050 г) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 – 7,35 (m, 8H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,19 (q, *J* = 7,0, 6,5 Гц, 2H), 7,10 (t, *J* = 1,1 Гц, 1H), 6,83 (t, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,02 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,37 – 2,34 (m, 2H), 1,88 (q, *J* = 6,5 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,76; МС (ИЭР+) 574,4 (M+1); (ИЭР-) 572,4 (M-1), 608,3 (M+Cl); анализ, расчет для

$C_{31}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$: C, 59,71; H, 5,25; N, 15,72; эксперимент: C, 60,09; H, 5,43; N, 15,48.

Схема 184



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((диметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**184b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((диметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**184a**)

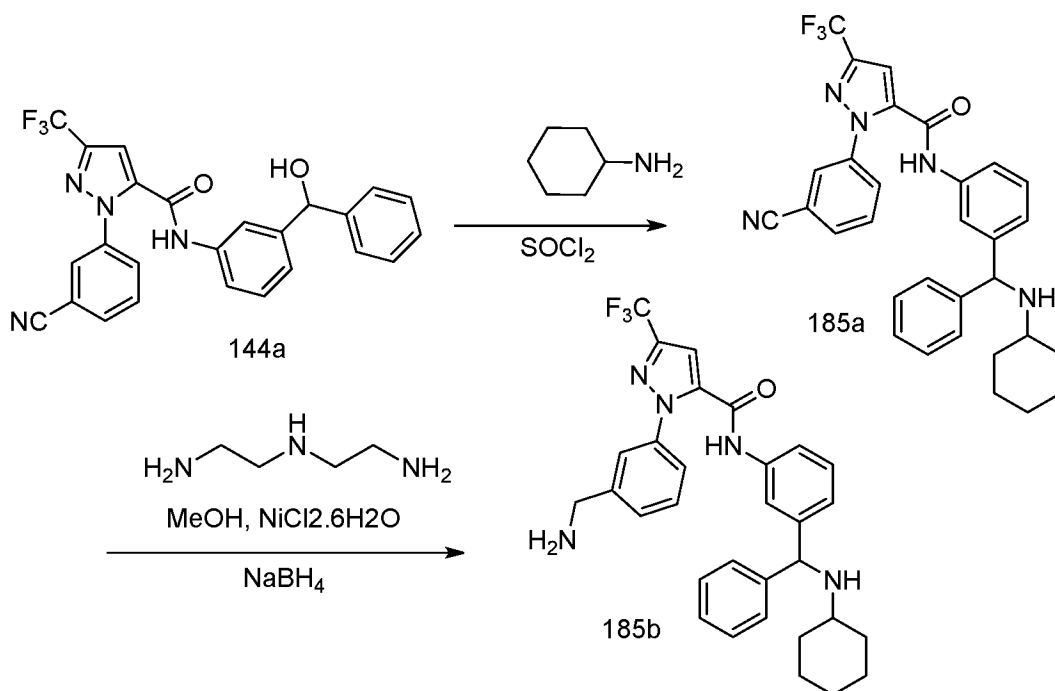
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли N,N,N'-триметилэтан-1,2-диамин (1,104 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли N,N,N'-триметилэтан-1,2-диамин (1,104 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((диметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**184a**) (0,200 г) в виде коричневой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 488,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((диметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**184b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((диметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**184a**) (0,190 г, 0,347 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,103 г, 0,433 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,078 г, 2,082 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,089 г, 0,867 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((диметиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**184b**) (0,025 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 – 7,09 (m, 13H), 4,06 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,10 (s, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75; МС (ИЭР+) 494,3 (M+1); (ИЭР-) 492,3 (M-1), 528,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₂₇H₂₆F₃N₅O·1,5H₂O: C, 62,30; H, 5,62; N, 13,45; эксперимент: C, 62,27; H, 6,18; N, 11,54.

Схема 185



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклогексиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**185b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклогексиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**185a**)

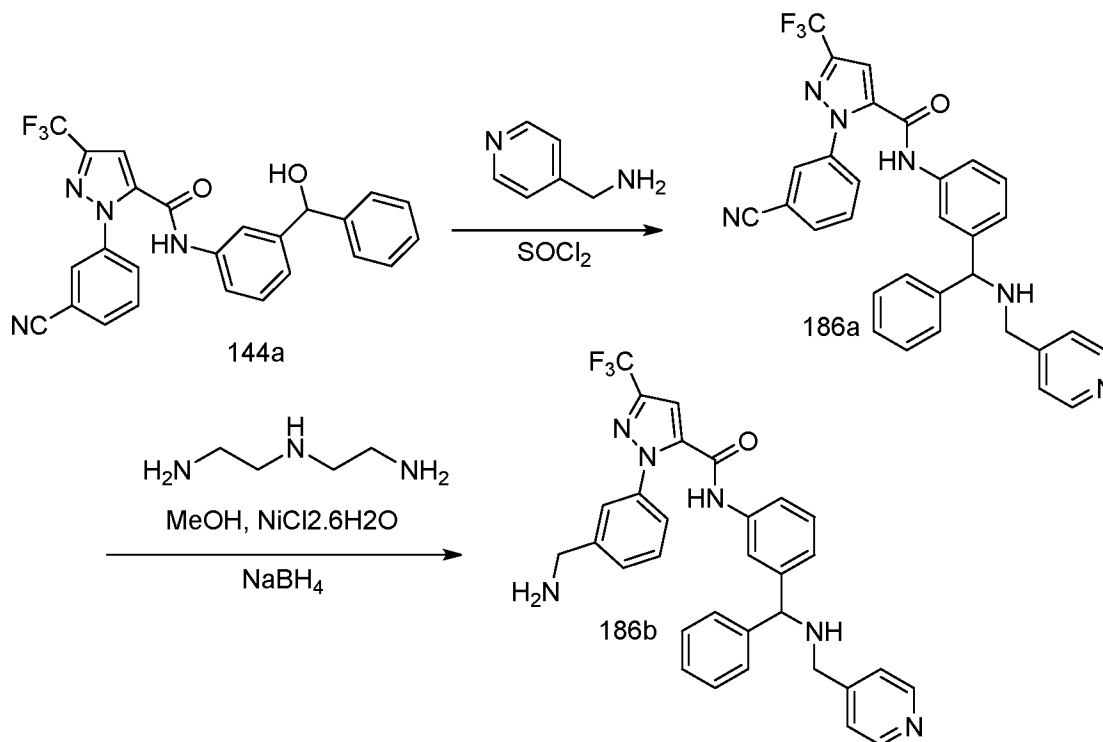
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверили путем ТСХ и добавляли циклогексиламин (1,07 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли циклогексиламин (1,07 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклогексиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**185a**) (0,9 г) в виде желто-коричневой клейкой жидкости; МС (ИЭР-) 542,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклогексиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**185b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклогексиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**185a**) (0,9 г, 1,655 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,491 г, 2,069 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,375 г, 9,93 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,682 г, 6,62 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 70 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклогексиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**185b**) (0,160 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 3H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,12 (m, 8H), 4,97 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,20 (d, *J* = 11,9 Гц, 1H), 1,89 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,16 – 0,97

(m, 5H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,76; МС (ИЭР+) 548,4 (M+1); (ИЭР-) 546,4 (M-1), 582,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: С, 64,79; Н, 6,14; N, 12,19; эксперимент: С, 64,97; Н, 5,85; N, 11,81.

Схема 186



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил((пиридин-4-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**186b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил((пиридин-4-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**186a**)

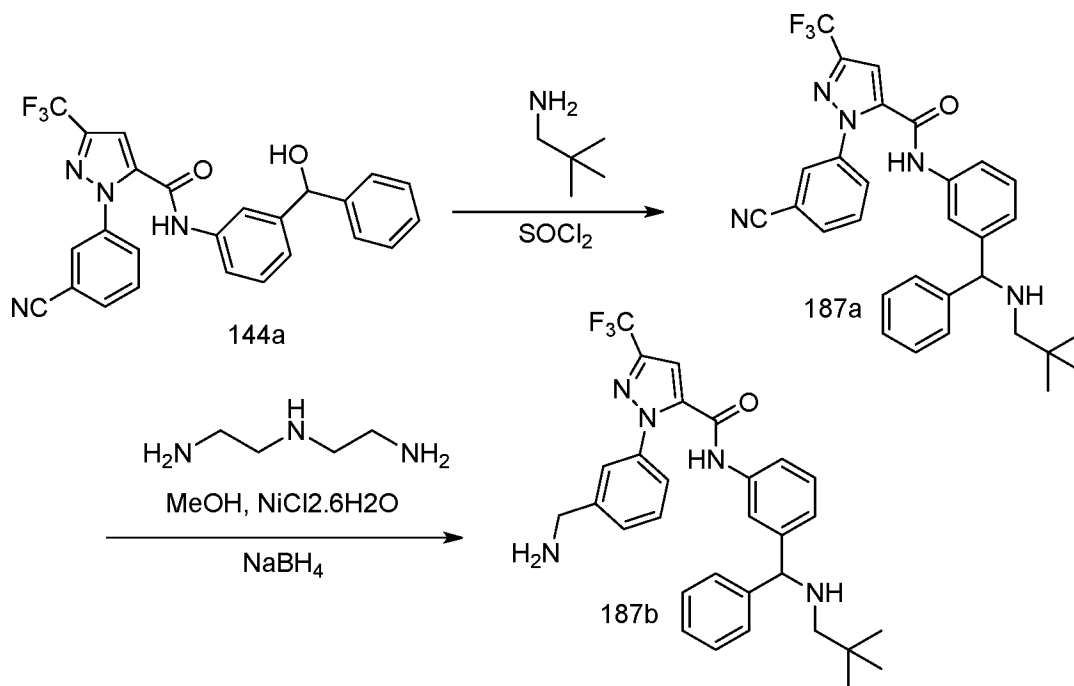
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли пиридин-4-илметиламин (1,168 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли С-пиридин-4-илметиламин (1,168 г, 10,805 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-

хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил((пиридин-4-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**186a**) (0,3 г) в виде красной маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 551,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил((пиридин-4-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**186b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(фенил((пиридин-4-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**186a**) (0,3 г, 0,543 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,170 г, 0,716 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,123 г, 3,258 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,140 г, 1,357 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 70 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(фенил((пиридин-4-илметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**186b**) (0,065 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,56 – 8,43 (m, 1H), 7,73 – 7,15 (m, 17H), 4,73 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,62 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,51; МС (ИЭР+) 557,4 (M+1); (ИЭР-) 555,4 (M-1), 591,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₁H₂₇F₃N₆O·2,25H₂O: С, 62,36; Н, 5,32; N, 14,07; эксперимент: С, 62,58; Н, 5,30; N, 13,36.

Схема 187



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((неопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**187b**)

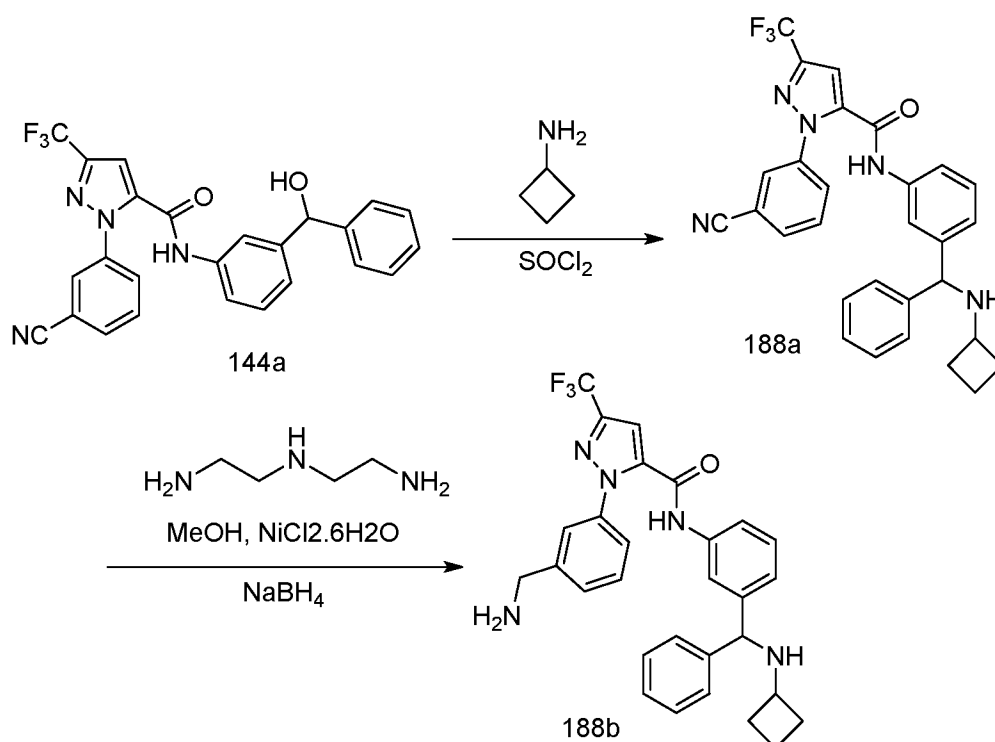
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((неопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**187a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 1,1-диметилпропиламин (0,942 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 1,1-диметилпропиламин (0,942 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((неопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**187a**) (0,480 г) в виде желтой клейкой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 530,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((неопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**187b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((неопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**187a**) (0,480 г, 0,910 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,268 г, 1,128 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,204 г, 5,41 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,372 г, 3,612 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением чистого 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((неопентиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**187b**) (0,080 г) в виде белого кристалла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,70 – 7,07 (m, 14H), 4,94 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 0,90 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; MS (ИЭР+) 536,3 (M+1); (ИЭР-) 534,3 (M-1), 570,1 (M+Cl).

Схема 188



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклобутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**188b**)

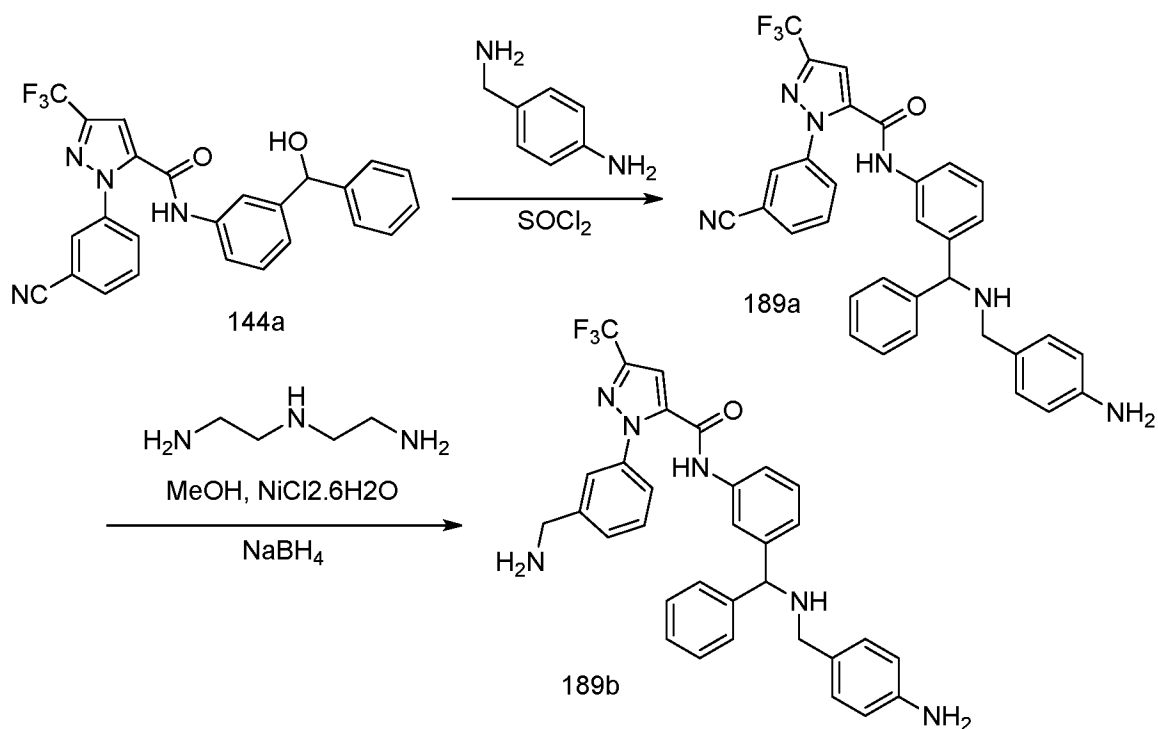
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклобутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**188a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверили путем ТСХ и добавляли циклобутиламин (0,768 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли циклобутиламин (0,768 г, 10,805 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклобутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**188a**) (0,7 г) в виде красной маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 514,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклобутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**188b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-((циклобутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**188a**) (0,7 г, 1,032 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,29 г, 1,23 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,23 г, 6,192 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,266 г, 2,58 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 70 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((циклобутиламино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**188b**) (0,120 г) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,51 – 7,12 (m, 10H), 4,72 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,07 – 2,89 (m, 1H), 1,99 (dt, *J* = 13,1, 7,4 Гц, 2H), 1,74 (dp, *J* = 18,1, 9,3, 8,8 Гц, 2H), 1,60 – 1,35 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75; МС (ИЭР+) 520,3 (M+1); (ИЭР-) 518,3 (M-1), 554,2 (M+Cl): анализ, расчет для C₂₈H₂₈F₃N₅O·H₂O: C, 64,79; H, 5,62; N, 13,03; эксперимент: C, 64,99; H, 5,58; N, 12,95.

Схема 189



Пример получения N-(3-(((4-аминобензил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**189b**)

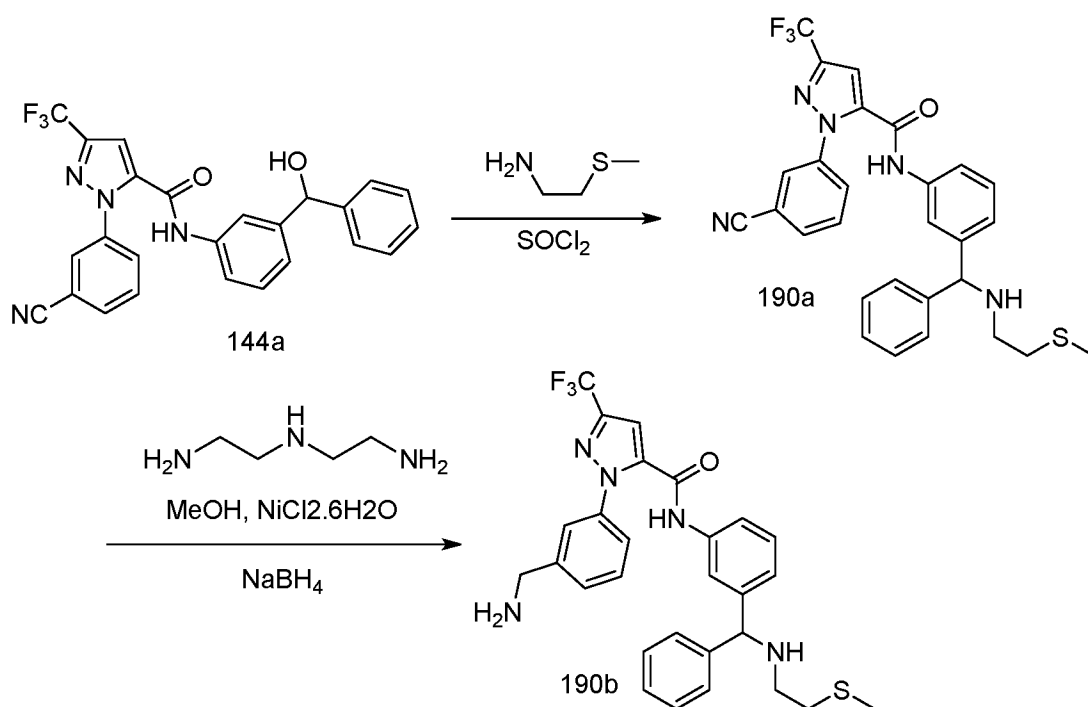
Стадия 1: Получение N-(3-(((4-аминобензил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**189a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 4-аминометилфениламин (1,31 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 4-аминометилфениламин (1,31 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением N-(3-(((4-аминобензил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-((аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**189a**) (0,5 г) в виде желтой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 565,3 (М-1).

Стадия 2: Получение N-(3-(((4-аминобензил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**189b**)

В раствор {3-[(4-аминобензиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-цианофенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 0,884 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,26 г, 1,105 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,200 г, 5,304 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,364 г, 3,536 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением чистого {3-[(4-аминобензиламино)фенилметил]фенил}амида 2-(3-аминометилфенил)-5-трифторметил-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,020 г) в виде белого твердого вещества и смеси (0,060 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62 – 7,17 (m, 11H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,57 – 6,43 (m, 2H), 5,05 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,67 – 3,43 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80; МС (ИЭР+) 571,3 (M+1); (ИЭР-) 569,3 (M-1), 605,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₂H₂₉F₃N₆O·HCl·1,5H₂O: С, 60,61; Н, 5,25; N, 13,25; эксперимент: С, 60,56; Н, 5,20; N, 13,31.

Схема 190



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-(метилтио)этил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**190b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((2-(метилтио)этил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**190a**)

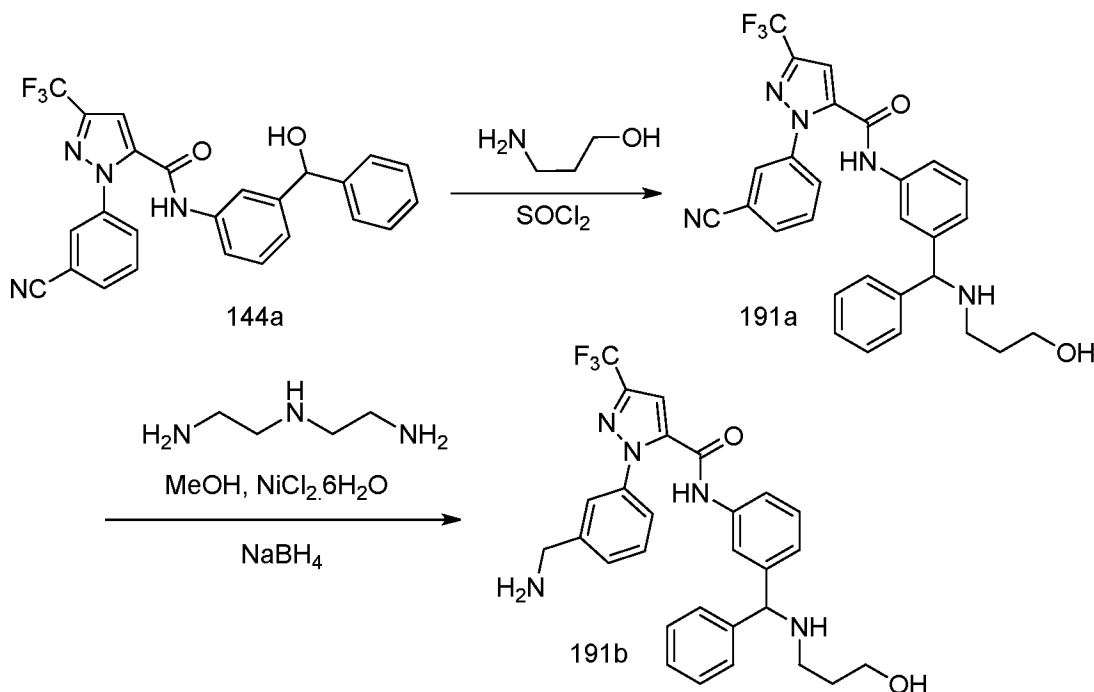
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 2-метилсульфанилэтиламин (0,985 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 2-метилсульфанилэтиламин (0,985 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((2-(метилтио)этил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**190a**) (0,81 г) в виде светло-коричневой маслянистой жидкости; МС (ИЭР-) 534,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-(метилтио)этил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**190b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((2-(метилтио)этил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**190a**) (0,8 г, 1,493 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,443 г, 1,866 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,338 г, 8,958 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,616 г, 5,972 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((2-(метилтио)этил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**190b**) в виде светло-желтоватого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,75 – 7,13 (m, 14H), 6,04 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 1,98 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,77; МС (ИЭР+) 540,3 (M+1); (ИЭР-) 538,2 (M-1), 601,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 61,30; Н, 5,33; N, 12,77; эксперимент: С, 61,20; Н, 5,27; N, 12,01.

Схема 191



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((3-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**191b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((3-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**191a**)

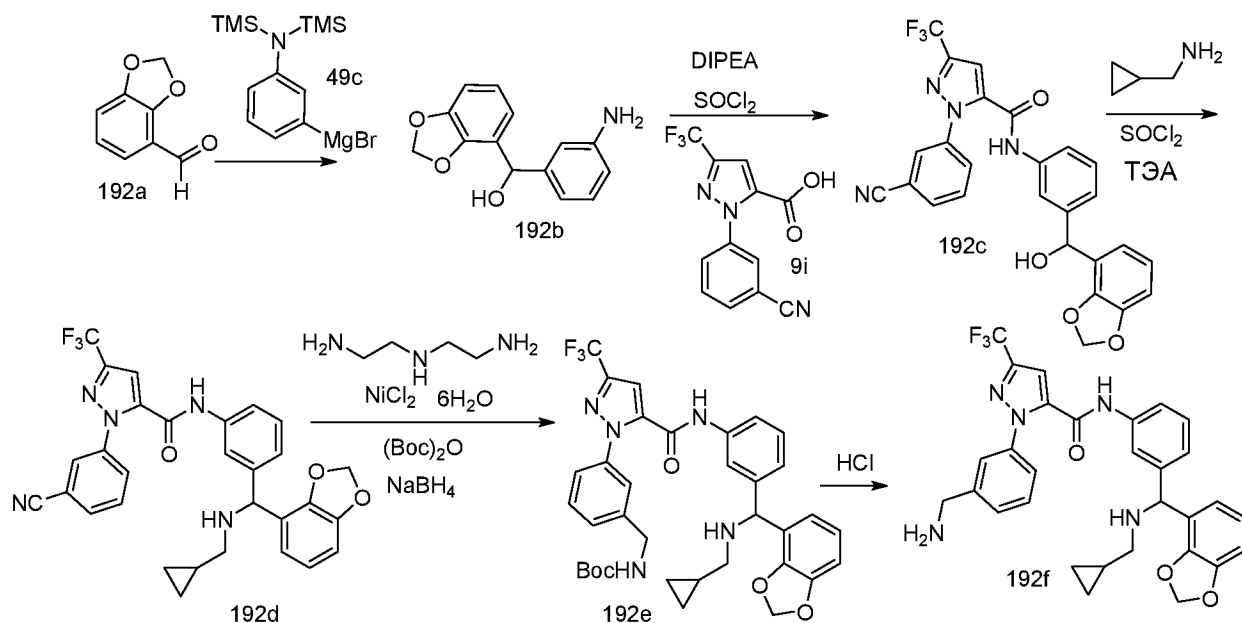
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(гидрокси(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**144a**) (1,0 г, 2,162 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,514 г, 4,325 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Проверяли путем ТСХ и добавляли 3-аминопропан-1-ол (0,811 г, 10,81 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли 3-аминопропан-1-ол (0,811 г, 10,81 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл), промывали водой (2x25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-25% этилацетата в гексане) с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-

(((3-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**191a**) (0,65 г) в виде коричневой густой жидкости; МС (ИЭР-) 518,3 (М-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((3-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**191b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(((3-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**191a**) (0,6 г, 1,154 ммоль) в MeOH (20 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,343 г, 1,443 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (0,261 г, 6,924 ммоль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N¹-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,476 г, 4,616 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 60 г, элюировали смесями 0-12% MeOH/ДХМ) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((3-гидроксипропил)амино)(фенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**191b**) (0,060 г) в виде светло-желтоватого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,8 Гц, 2H), 7,60 – 7,45 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,20 (dt, *J* = 8,9, 5,6 Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,60 (p, *J* = 6,8 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80, МС (ИЭР+) 524,3 (М+1); (ИЭР-) 558,2 (М+Cl); анализ, расчет для C₂₈H₂₈F₃N₅O₂·HCl·1,5H₂O: С, 57,29; Н, 5,49; N, 11,93; эксперимент: С, 57,37; Н, 5,35; N, 12,31.

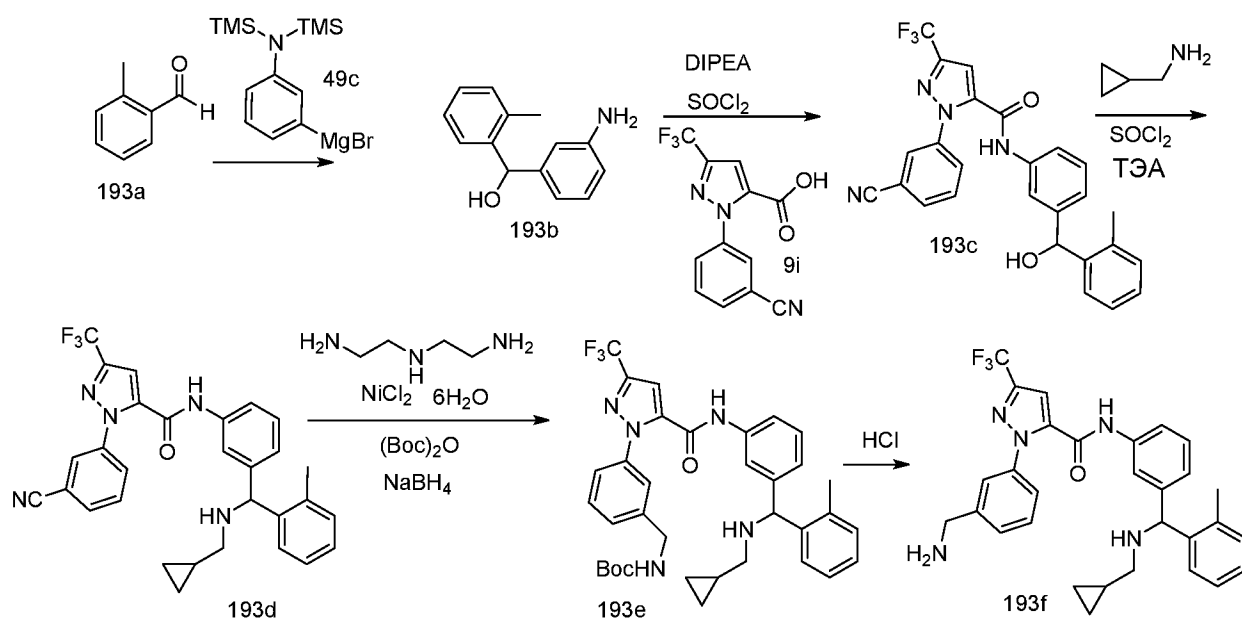
Схема 192



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**192f**)

Соединение (**192f**) получали с использованием бензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (**192a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 192, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**192f**) (30 мг) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,66 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 6,84 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,75 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 1,01 - 0,83 (m, 1H), 0,50 - 0,38 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -63,76; МС (ИЭР+) 564,3 (M+1); (ИЭР-) 598,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 57,05; Н, 5,19; N, 11,09; эксперимент: С, 57,31; Н, 5,25; N, 10,74.

Схема 193

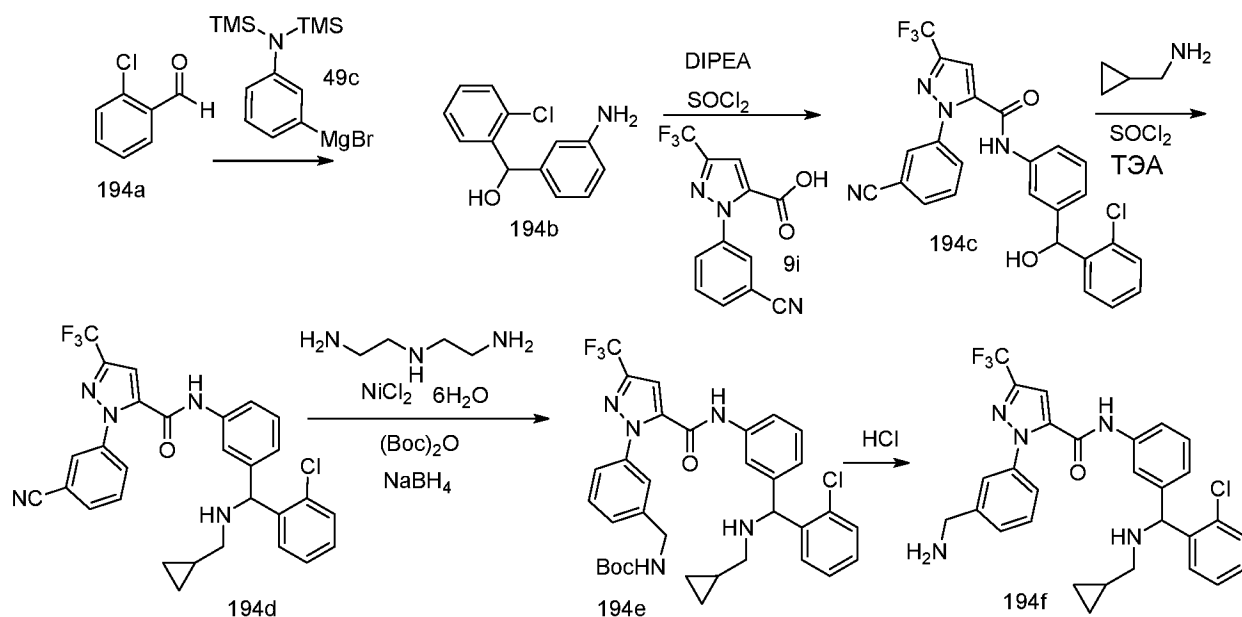


Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(о-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**193f**)

Соединение (**193f**) получали с использованием 2-метилбензальдегида (**193a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 193, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(о-толуил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-

карбоксамид (**193f**) (30 мг) в виде светло-зеленого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,84 (s, 2H), 8,41 (s, 3H), 7,92 – 7,17 (m, 13H), 5,61 (s, 1H), 4,22 – 4,03 (m, 2H), 2,83 – 2,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,19 – 1,01 (m, 1H), 0,54 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 0,36 – 0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80; МС (ИЭР+) 534,3 (M+1); (ИЭР-) 532,3 (M-1), 568,2 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$: С, 54,92; Н, 5,76; N, 10,68; эксперимент: С, 55,08; Н, 5,54; N, 10,50.

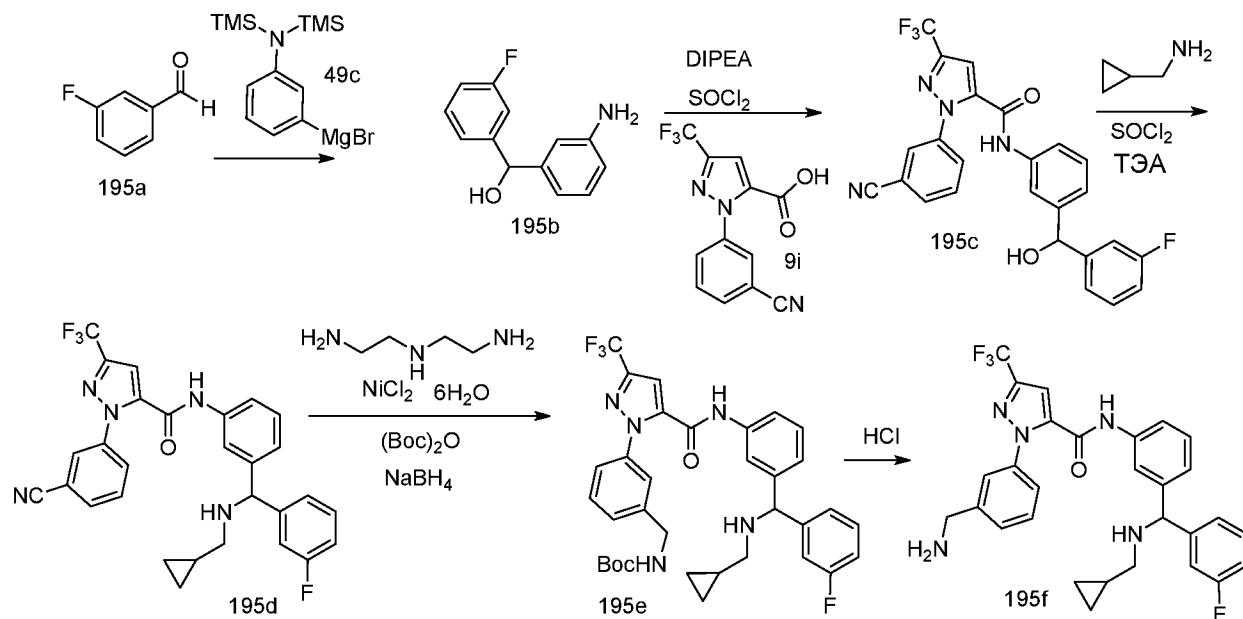
Схема 194



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-хлорфенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**194f**)

Соединение (**194f**) получали с использованием 2-хлорбенальдегида (**194a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 194, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2-хлорфенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**194f**) (20 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 4H), 7,49 – 7,10 (m, 8H), 5,24 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,28 (dd, $J = 6,8, 2,6$ Гц, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 1H), 0,49 – 0,30 (m, 2H), 0,11 – -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,72; МС (ИЭР+) 554,3 (M+1); (ИЭР-) 552,3 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 61,87; Н, 5,01; N, 12,44; эксперимент: С, 61,68; Н, 5,01; N, 12,43.

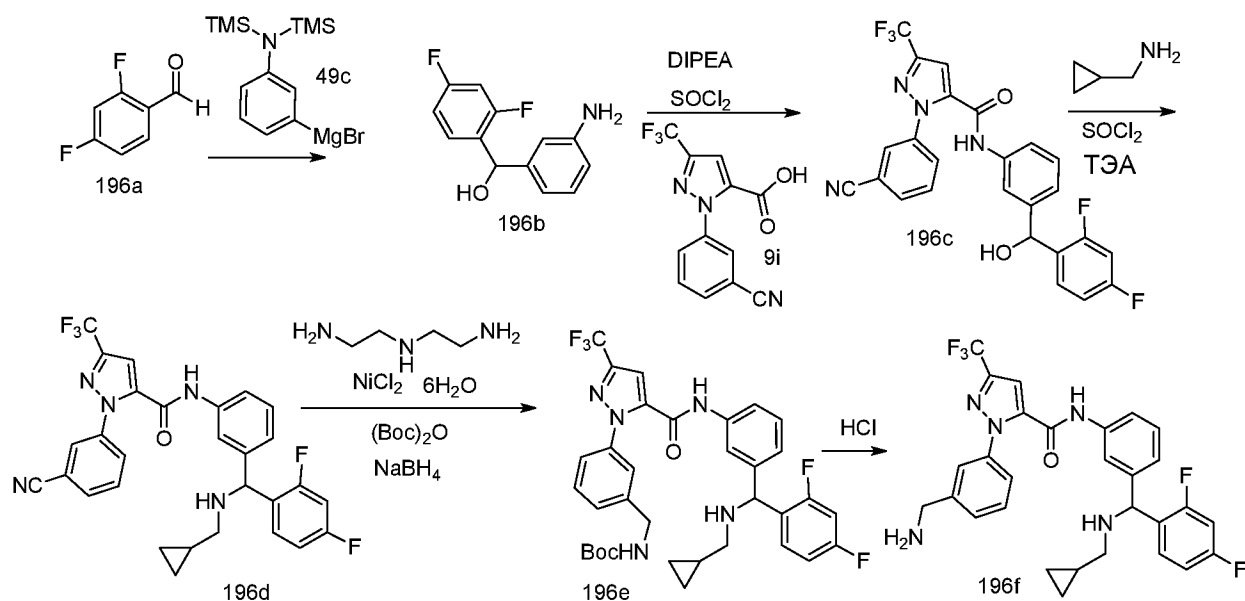
Схема 195



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(3-фторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**195f**)

Соединение (**195f**) получали с использованием 3-фторбенальдегида (**195a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 195, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(3-фторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**195f**) (40 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 10,11 (s, 2H), 8,39 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 – 7,39 (m, 9H), 7,23 (dt, $J = 8,0, 4,8$ Гц, 1H), 5,65 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,79 – 2,65 (m, 2H), 1,26 – 1,05 (m, 1H), 0,65 – 0,48 (m, 2H), 0,44 – 0,21 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -60,80, -111,69; МС (ИЭР+) 538,4 (M+1); (ИЭР-) 572,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: С, 51,71; Н, 5,39; N, 10,40; эксперимент: С, 51,94; Н, 5,24; N, 10,33.

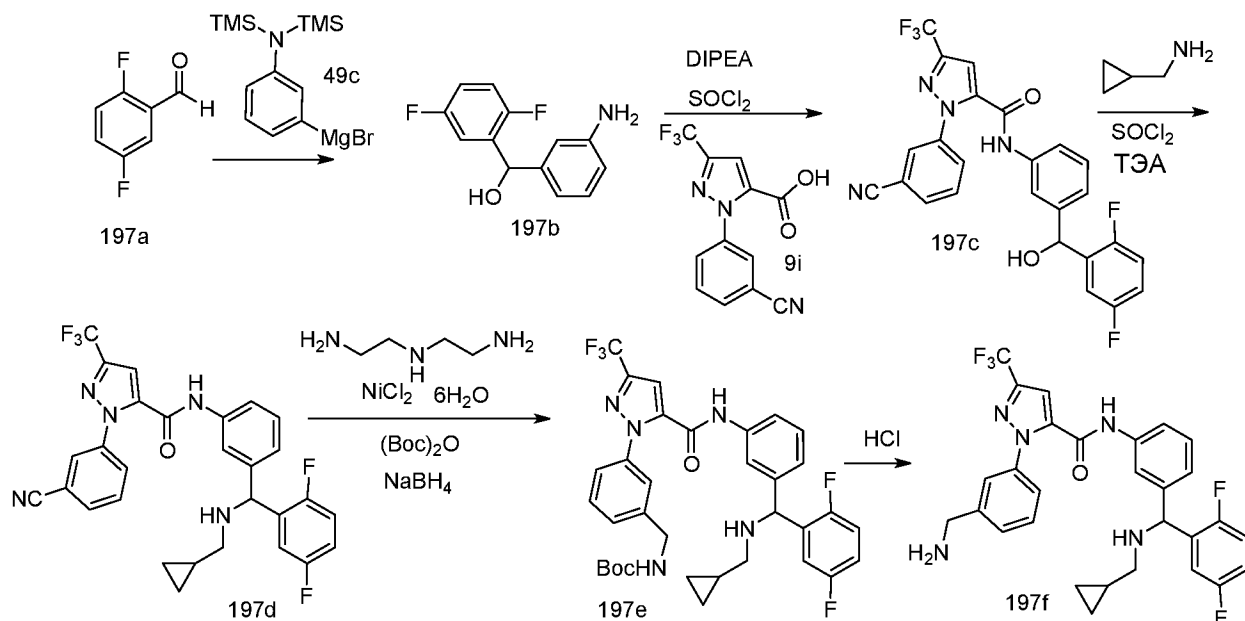
Схема 196



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,4-дифторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**196f**)

Соединение (**196f**) получали с использованием 2,4-дифторбензальдегида (**196a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 196, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,4-дифторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**196f**) (40 мг) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,07 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 7,85 – 7,22 (m, 11H), 5,72 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,87 – 2,65 (m, 2H), 1,21 – 1,00 (m, 1H), 0,67 – 0,40 (m, 2H), 0,38 – 0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80, -108,86, -111,97; МС (ИЭР+) 556,3 (M+1); (ИЭР-) 554,4 (M-1), 590,4 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: С, 53,14; Н, 4,77; N, 10,68; эксперимент: С, 53,05; Н, 4,68; N, 11,21.

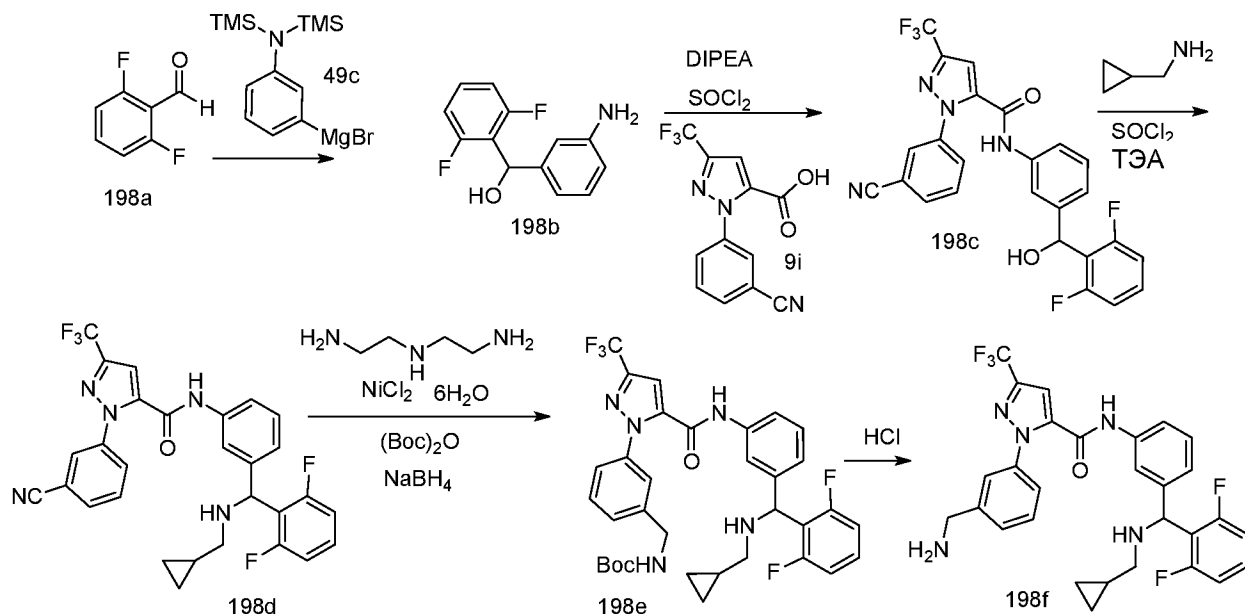
Схема 197



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,5-дифторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**197f**)

Соединение (**197f**) получали с использованием 2,5-дифторбензальдегида (**197a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 197, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,5-дифторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**197f**) (40 мг) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,71 – 7,41 (m, 6H), 7,42 – 7,07 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,42 – 2,27 (m, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80, -118,15, -124,26, МС (ИЭР+) 556,3 (M+1); (ИЭР-) 590,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 55,46; Н, 4,98; N, 11,15; эксперимент: С, 55,18; Н, 4,82; N, 11,39.

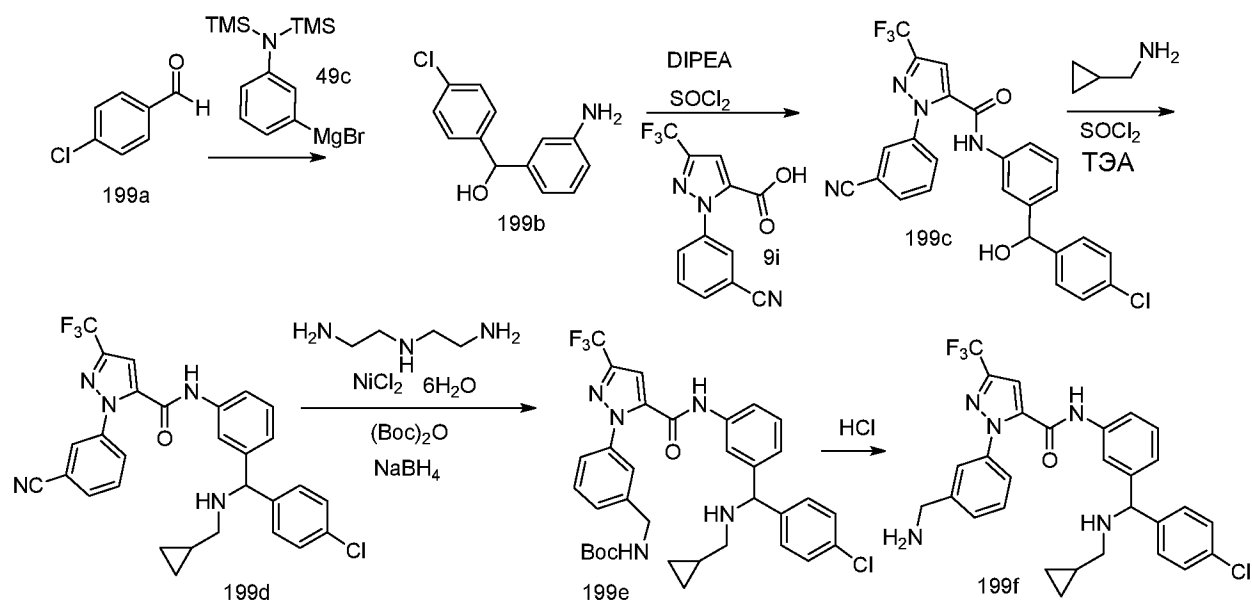
Схема 198



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,6-дифторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**198f**)

Соединение (**198f**) получали с использованием 2,6-дифторбензальдегида (**198a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 198, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,6-дифторфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**198f**) (10 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 4H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,42 – 7,23 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 19,0, 8,0$ Гц, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,77 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 2,48 – 2,22 (m, 2H), 0,90 (dp, $J = 13,0, 6,1$ Гц, 1H), 0,44 – 0,33 (m, 2H), 0,21 – 0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ - 60,71, -114,27; МС (ИЭР+) 556,4 (M+1); (ИЭР-) 554,4 (M-1), 590,3 (M+Cl).

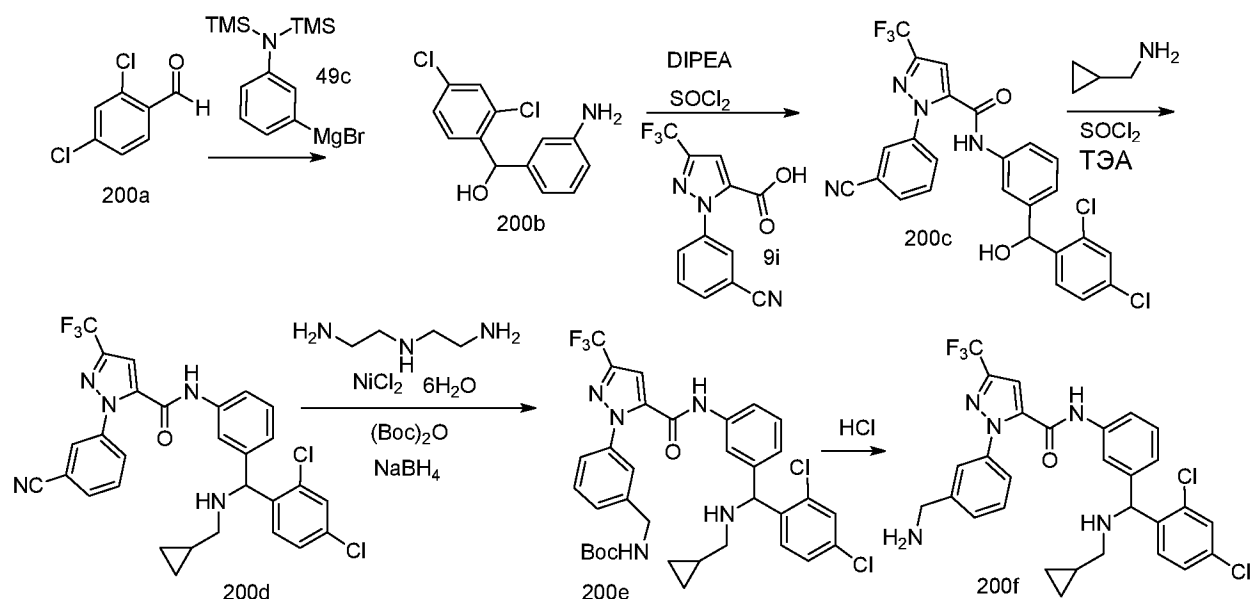
Схема 199



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((6-хлорфенил)((циклопропилметил)-амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**199f**)

Соединение (**199f**) получали с использованием 4-хлорбензальдегида (**199a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 199, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((6-хлорфенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**199f**) (15 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 3H), 7,44 – 7,14 (m, 9H), 4,82 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,27 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,00 – 0,81 (m, 1H), 0,49 – 0,28 (m, 2H), 0,12 – -0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,72; МС (ИЭР+) 556,3 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$: С, 62,87; Н, 4,91; N, 12,64; эксперимент: С, 62,63; Н, 5,01; N, 12,55.

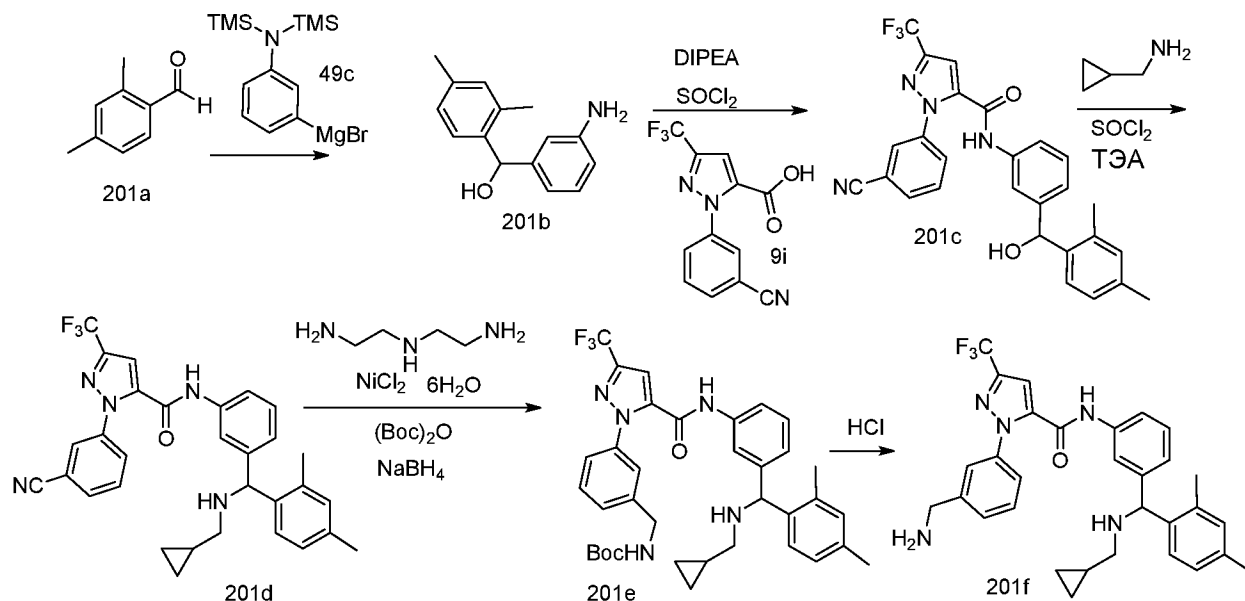
Схема 200



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2,4-дихлорфенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**200f**)

Соединение (**200f**) получали с использованием 2,4-дихлорбензальдегида (**200a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 200, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((2,4-дихлорфенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**200f**) (30 мг) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,66 – 7,41 (m, 9H), 7,27 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,27 (dd, $J = 6,3, 3,4$ Гц, 2H), 0,99 – 0,77 (m, 1H), 0,47 – 0,31 (m, 2H), 0,10 – -0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78; МС (ИЭР+) 588,3, 590,3 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: С, 56,59; Н, 4,75; N, 11,38; эксперимент: С, 56,67; Н, 4,87; N, 10,99.

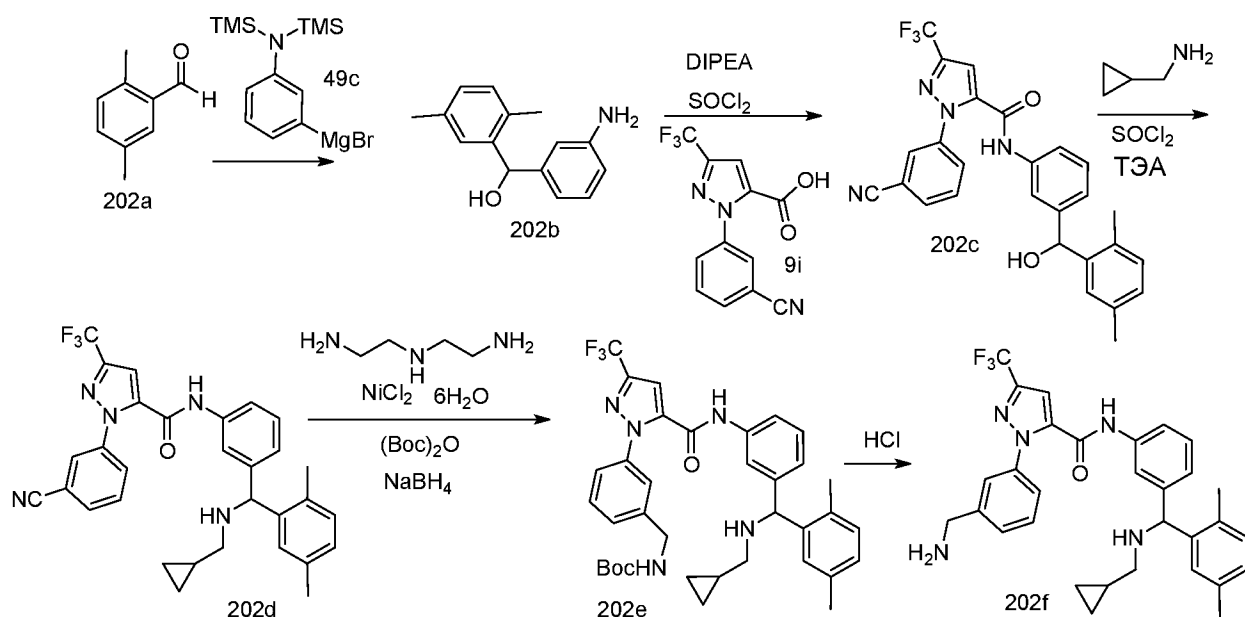
Схема 201



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,4-диметилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**201f**)

Соединение (**201f**) получали с использованием 2,4-диметилбенальдегида (**201a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 201, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,4-диметилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**201f**) (110 мг) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,78 – 7,37 (m, 10H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,32 – 2,21 (m, 6H), 1,17 – 0,96 (m, 1H), 0,64 – 0,48 (m, 2H), 0,23 (d, $J = 19,7$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80; МС (ИЭР+) 548,4 (M+1); (ИЭР-) 582,3 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$: С, 54,83; Н, 6,01; N, 10,31; эксперимент: С, 54,90; Н, 6,02; N, 9,64.

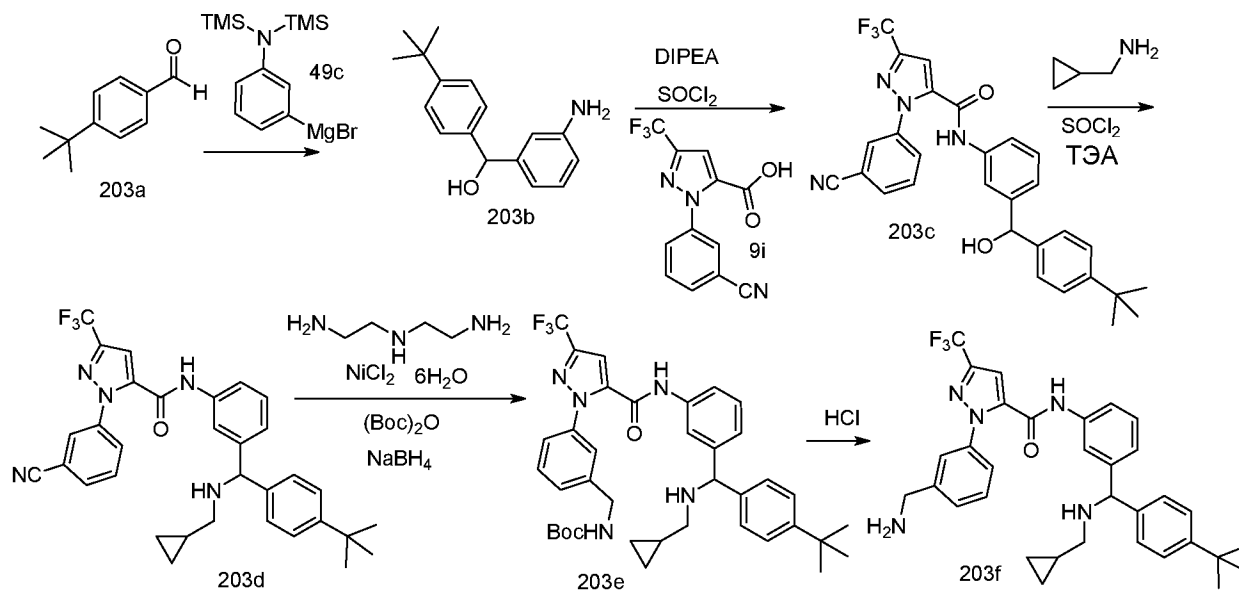
Схема 202



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,5-диметилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**202f**)

Соединение (**202f**) получали с использованием 2,5-диметилбензальдегида (**202a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 202, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(((циклопропилметил)амино)(2,5-диметилфенил)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**202f**) (60 мг) в виде светло-зеленого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,73 (s, 2H), 8,35 (d, $J = 14,1$ Гц, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 – 7,42 (m, 8H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 2,96 – 2,63 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,21 – 1,01 (m, 1H), 0,56 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,28 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80; МС (ИЭР+) 548,4 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 49,81; Н, 5,66; N, 9,37; эксперимент: С, 49,85; Н, 5,53; N, 8,86.

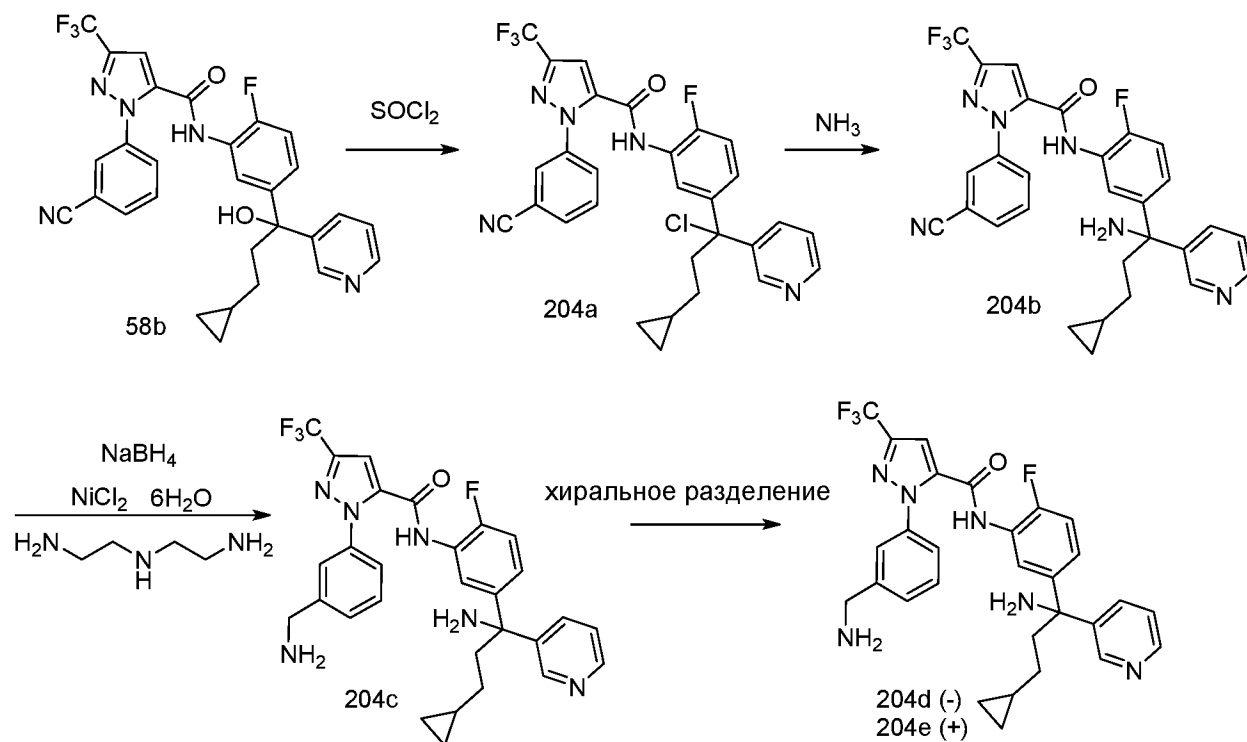
Схема 203



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-(трет-бутил)фенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**203f**)

Соединение (**203f**) получали с использованием 4-(трет-бутил)бензальдегида (**203a**) (10 ммоль) в качестве исходного вещества за пять стадий, как показано на схеме 203, при помощи способа, описанного на схеме 109, получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((4-(трет-бутил)фенил)циклопропилметил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**203f**) (20 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57 - 7,34 (m, 4H), 7,30 (s, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,27 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,02 - 0,70 (m, 1H), 0,46 - 0,29 (m, 2H), 0,08 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,77; МС (ИЭР+) 576,4 (M+1); анализ, расчет для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 64,80; Н, 6,59; N, 11,45; эксперимент: С, 65,10; Н, 6,38; N, 10,61.

Схема 204



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**204d**) и (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**204e**)

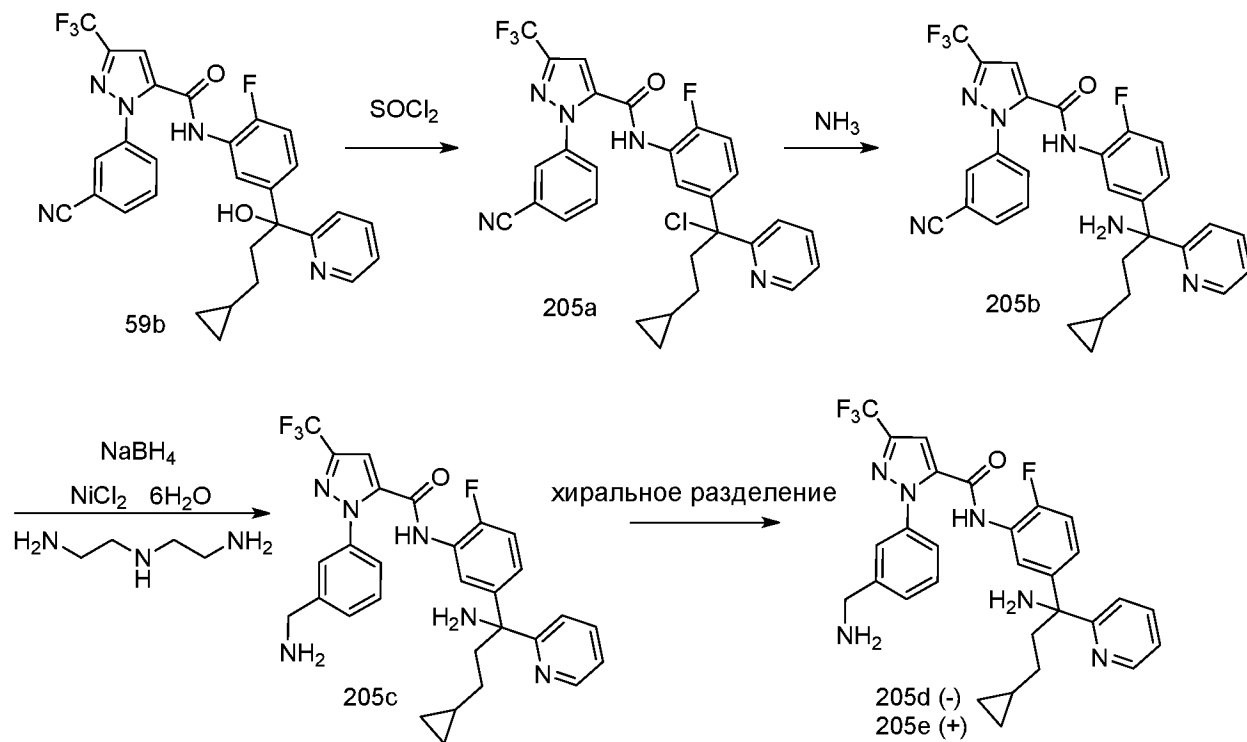
Соединения **204d** и **204e** можно получать из соединения **58b**, как показано на схеме 205.

Данные анализа свободного основания (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**204d**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (шир. s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,36 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,75 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,18 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,37 – 2,03 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,41 – 0,24 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,74, -124,19; МС (ИЭР+) 553,4 (M+1), (ИЭР-) 551,4 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 1,87$ [CH_3OH , 0,535].

Данные анализа свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**204e**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,57 (шир. s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,87 – 7,08 (m, 10H), 3,73 (s, 2H),

2,38 – 2,05 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,43, -124,00; МС (ИЭР+) 553,4 (M+1); $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 0,685$ [CH₃OH, 1,75].

Схема 205



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**205d**) и (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**205e**)

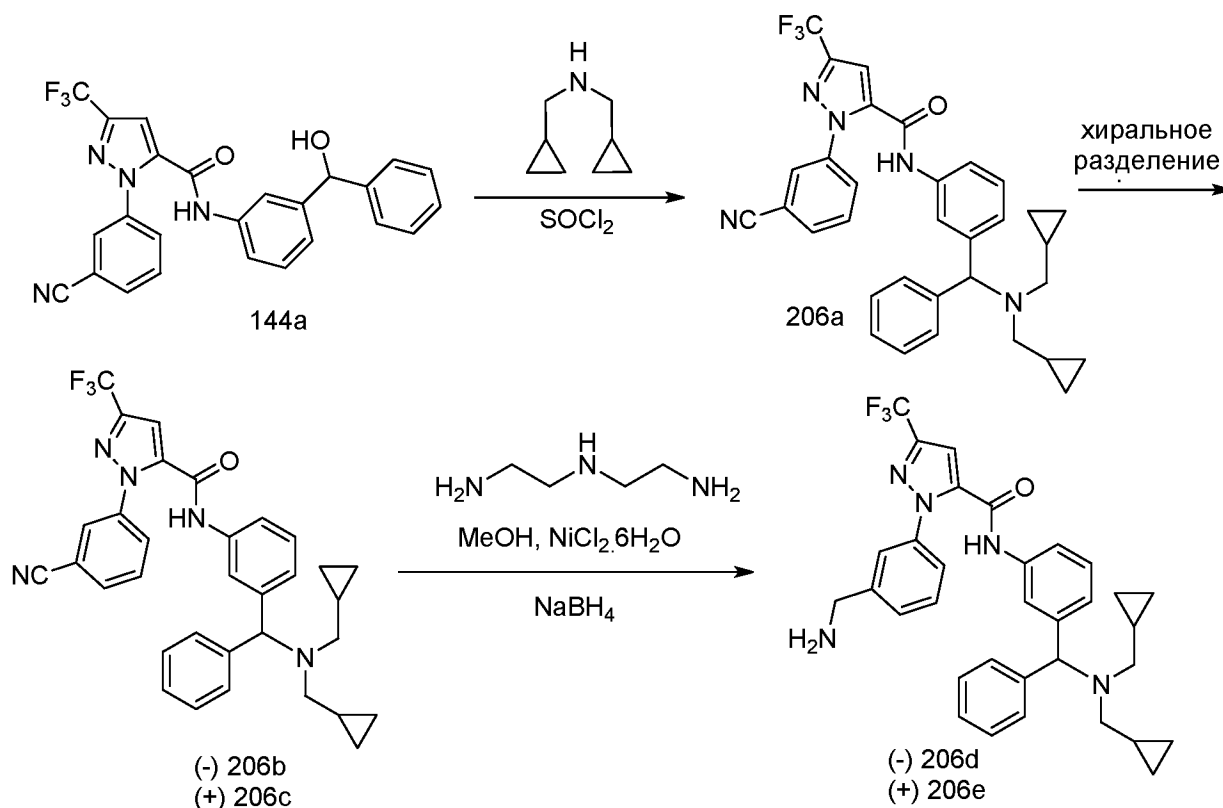
Соединения **205d** и **205e** можно получать, как показано на схеме 205. Хиральную чистоту проверяли путем хиральной ВЭЖХ: колонка AD-H, 90/10/0,2 гексан/этанол/ТЭА, 0,8 мл/мин, УФ 260 нм, цикл 45 минут (температура 40°C). Rt = 20,976 (1 пик, соответствующий **205d**); Rt = 26,044 (2 пик, соответствующий **205e**).

Данные анализа гидрохлоридной соли (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамида (**205d**) в виде белого твердого вещества; T_{пл}: 252,6°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,08 (s, 3H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,53 (s, 3H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 3,6, 1,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 4,11 (q, J = 5,5 Гц, 2H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 1H), 1,03 - 0,89 (m, 1H), 0,75 - 0,58 (m, 1H), 0,37 (m,

2H), 0,04 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,82, -120,56; МС (ИЭР+) 553,4 (M+1), (ИЭР-) 551,6 (M-1); хиральная чистота >99,9% э.и.; чистота ВЭЖХ 98,4034%; оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 19,234$ [CH₃OH, 1,175].

Данные анализа гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**205e**) в виде белого твердого вещества; $T_{\text{пл}}$: 227,9°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,02 (s, 3H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 3,9, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 4,12 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,57-2,40 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), -0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,82, -120,56; МС (ИЭР+) 553,4 (M+1), (ИЭР-) 587,2 (M+Cl); хиральная чистота >99,9% э.и.; чистота ВЭЖХ >99,9%; оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 19,43$ [CH₃OH, 0,525].

Схема 206



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(((бис(циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**206d**)

Стадия 1: Получение N-(3-(((бис(циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**206a**)

Соединение **206a** можно получать из соединения **144a** согласно описанию стадии 1 схемы 168 с использованием бис-циклопропилметиламина (получение описано в Baruah, Anima et al., Preparation of novel benzylamine derivatives as CETP inhibitors; WO 2006/073973).

Стадия 2: Получение (-)-N-(3-((бис(циклопропилметил)амино)(фенил)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**206b**)

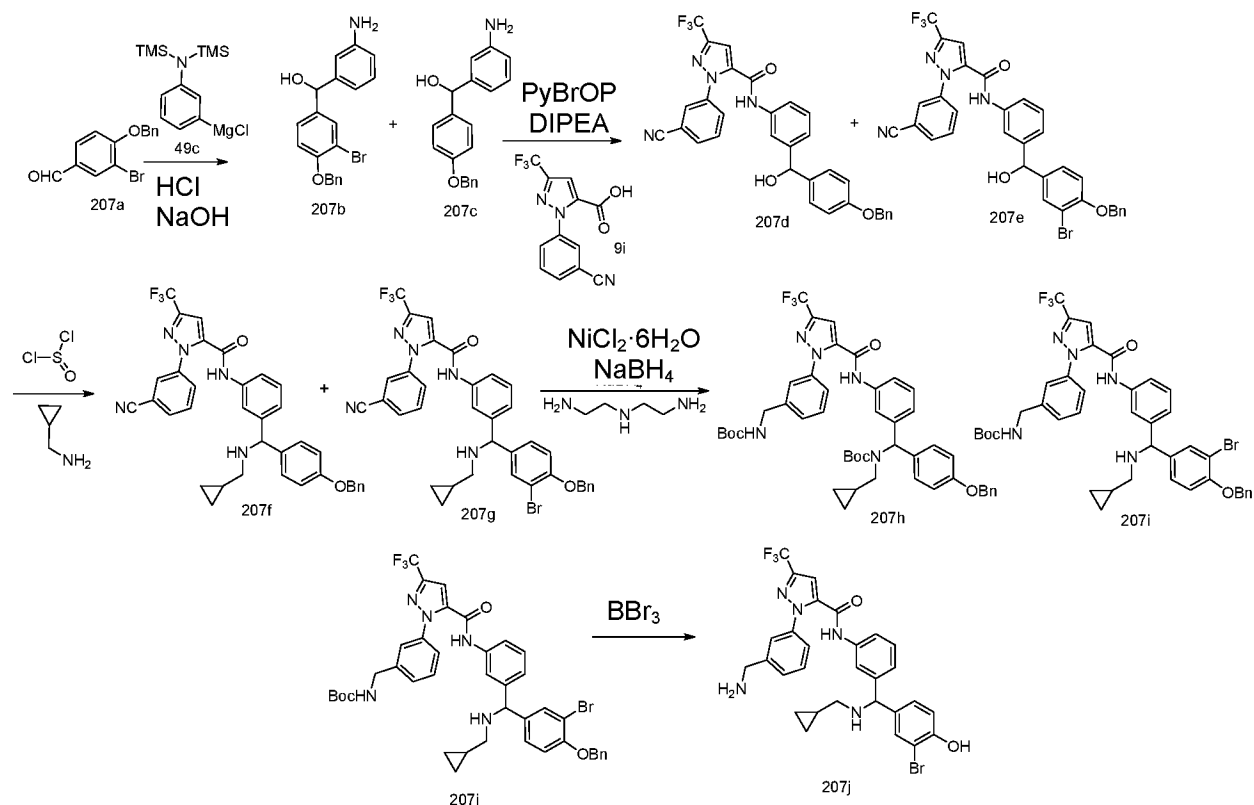
Соединение **206b** можно получать путем разделения соединения **206a**, полученного на стадии 1, посредством препаративной хиральной ВЭЖХ; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,14 (m, 7H), 4,92 (s, 1H), 2,44 (d, *J* = 3,9 Гц, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 0,47 – 0,30 (m, 4H), -0,04 – -0,14 (m, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,95, -123,40; ИКС 2237 см⁻¹ (-CN); МС (ИЭР+) 588,3 (M+1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 18,97 [CH₃OH, 2,52]; анализ, расчет для C₃₃H₂₉F₄N₅O: C, 67,45; H, 4,97; N, 11,92; эксперимент: C, 67,32; H, 5,08; N, 11,75.

Стадия 3: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((бис(циклопропилметил)амино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**206d**)

В перемешиваемый раствор (-)-N-(5-((бис(циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**206b**) (6,0 г, 10,21 ммоль) в безводном метаноле (100 мл), охлажденный до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,607 г, 2,55 ммоль), в реакционную смесь небольшими порциями добавляли боргидрид натрия (2,90 г, 77 ммоль) в течение 45 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (2,206 мл, 20,42 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток перемешивали в воде в течение ночи. Твердое вещество растворяли путем добавления конц. HCl (25,00 мл, 300 ммоль). Нерастворимое твердое вещество удаляли путем фильтрования. Фильтрат нейтрализовали твердым NaOH (12 г, 300 ммоль) и дополнительно подщелачивали до pH=12 с использованием 3н. NaOH. Розовый раствор экстрагировали хлороформом (2x100 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-25% метанола в хлороформе) с получением свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((бис(циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**206d**) (2,18 г, 3,68 ммоль,

выход 36,1%) в виде белой пены; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 8H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,45 (dd, $J = 6,2, 2,3$ Гц, 4H), 0,90 (tq, $J = 11,4, 6,5, 5,7$ Гц, 2H), 0,50 – 0,26 (m, 4H), -0,03 – -0,18 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,74, -123,73; МС (ИЭР+) 592,4 (M+1); (ИЭР-) 590,4 (M-1); ВЭЖХ ($R_t = 5,047, 98,4644$); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 1,51$ [CH₃OH, 1,565]; анализ, расчет для C₃₃H₃₃F₄N₅O·0,5H₂O: C, 65,99; H, 5,71; N, 11,66; эксперимент: C, 66,29; H, 5,75; N, 11,57. Полученное выше твердое вещество (1,68 г, 2,8 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли конц. HCl (1,17 мл, 14 ммоль), воду (5 мл), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением 1,7 г соли HCl (-)-1-(3-(аминометил)-фенил)-N-(5-((бис(циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**206d**) в виде белого твердого вещества; $T_{\text{пл}}$: 199°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 8,20 (dd, $J = 7,0, 2,3$ Гц, 1H), 8,08 – 7,92 (m, 3H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,67 – 7,51 (m, 3H), 7,46 – 7,31 (m, 4H), 5,81 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,08 (dt, $J = 17,1, 8,4, 4,5$ Гц, 4H), 1,20 (ddt, $J = 12,6, 8,5, 5,0$ Гц, 2H), 0,58 (ddq, $J = 7,4, 3,3, 1,9$ Гц, 4H), 0,36 – 0,04 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,81, -120,39; МС (ИЭР+) 592,4 (M+1); (ИЭР-) 626,4 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 11,11$ [CH₃OH, 1,17]; анализ, расчет для C₃₃H₃₃F₄N₅O·2HCl·1,75H₂O: C, 56,94; H, 5,57; Cl, 10,19; N, 10,06; эксперимент: C, 56,98; H, 5,47; Cl, 10,44; N, 9,99.

Схема 207



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-бром-4-гидроксифенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**207j**)

Стадия 1: (3-аминофенил)(4-(бензилокси)-3-бромфенил)метанол (**207b**) и (3-аминофенил)(4-(бензилокси)фенил)метанол (**207c**)

В перемешиваемый раствор 4-(бензилокси)-3-бромбензальдегида (**207a**) (3,2 г, 10 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли хлорид (3-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния (**49c**) (12,00 мл, 12,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, гасили путем добавления 2н. HCl (12,50 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали 2н. NaOH (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NH₄Cl (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексане) с получением смеси (3-аминофенил)(4-(бензилокси)-3-бромфенил)метанола (**207b**) и (3-аминофенил)(4-(бензилокси)фенил)-метанола (**207c**) (3,0 г).

Стадия 2: Получение N-(3-((4-(бензилокси)-3-бромфенил)(гидроксиметил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**207e**) и N-(3-((4-

(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207d)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (9i) (1,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли смесь (3-аминофенил)(4-(бензилокси)-3-бромфенил)метанола (207b) и (3-аминофенил)(4-(бензилокси)фенил)метанола (207c) (1 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6 экв.) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексанах] с получением смеси N-(3-((4-(бензилокси)-3-бромфенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207e) и N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207d).

Стадия 3: Получение N-(3-((3-(бензилокси)-4-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207f) и N-(3-((4-(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207g)

В раствор смеси N-(3-((4-(бензилокси)-3-бромфенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207e) и N-(3-((4-(бензилокси)фенил)(гидрокси)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207d) (1,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли циклопропилметанамин (10 ммоль). Реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексане) с получением смеси (0,77 г) N-(3-((3-(бензилокси)-4-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (207f) и N-(3-((4-

(бензилокси)фенил)-((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (207g).

Стадия 4: Получение трет-бутил-((4-(бензилокси)фенил)(3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-фенил)метил)(циклопропилметил)карбамата (207h) и трет-бутил-3-(5-((3-((4-(бензилокси)-3-бромфенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (207i)

В раствор смеси N-(3-((3-(бензилокси)-4-метоксифенил)((циклопропилметил)амино)-метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (207f) и N-(3-((4-(бензилокси)фенил)((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (207g) (0,77 г) в MeOH (10 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,25 экв.) и Вос-ангидрид (4 экв.), затем по частям добавляли боргидрид натрия (6 экв.) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (2 экв.), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в хлороформе и воде. Отделяли водный слой, снова экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетат/гексан) с получением:

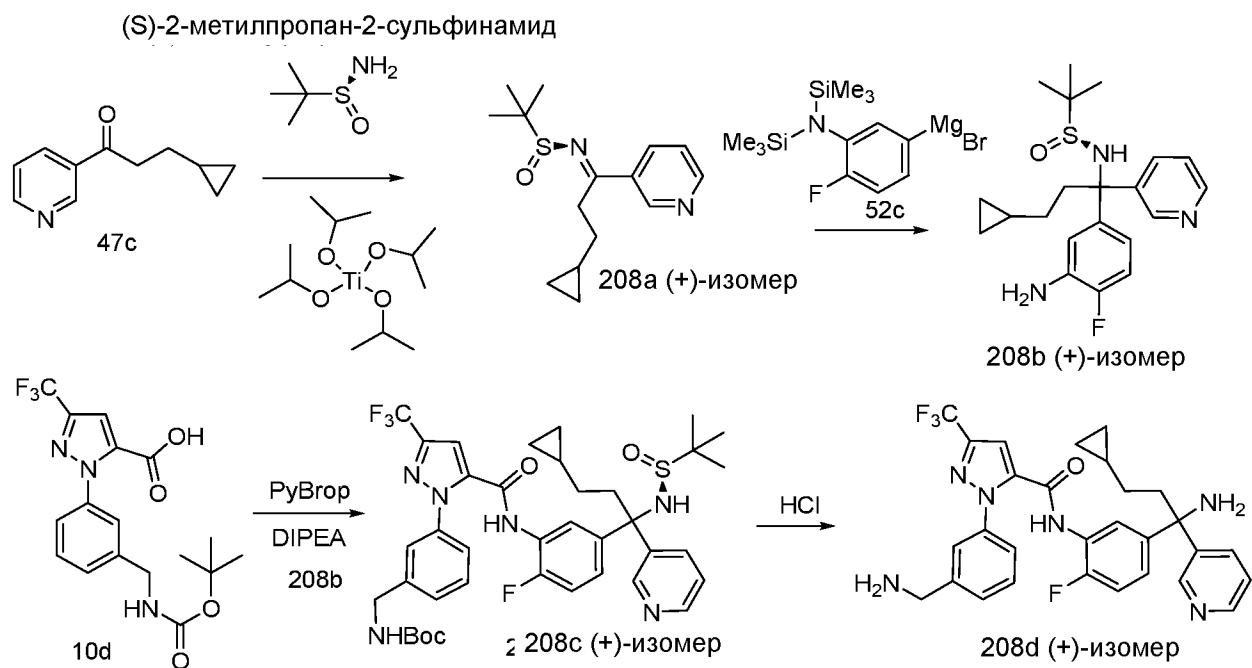
1. трет-бутил-((4-(бензилокси)фенил)(3-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенил)метил)- (циклопропилметил)карбамата (207h) (0,24 г, 22%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 9H), 7,34 (d, *J* = 7,2 Гц, 4H), 7,17 (q, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,22 – 2,91 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,30 – 1,23 (m, 9H), 0,75 – 0,56 (m, 1H), 0,23 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), -0,04 – -0,14 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,71; МС (ИЭР+) 848,8,5 (M+Na); (ИЭР-) 824,5 (M-1).
2. трет-бутил-3-(5-((3-((4-(бензилокси)-3-бромфенил)((циклопропилметил)амино)-метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (207i) (0,35 г, 39,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ

10,69 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 6H), 7,37 – 7,32 (m, 4H), 7,25 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,26 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,94 – 0,84 (m, 1H), 0,46 – 0,28 (m, 2H), 0,05 (t, $J = 4,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79; МС (ИЭР+) 804,4, 806,3 (M+1).

Стадия 5: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-бром-4-гидроксифенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (207j)

В раствор трет-бутил-3-(5-((3-((4-(бензилокси)-3-бромфенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (207i) (0,120 г, 0,149 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденный до 0°C, по каплям в атмосфере азота добавляли трибромборан (1M раствор в дихлорметане, 0,596 мл, 0,596 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили метанолом (5 мл) и концентрировали смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растирали с метанолом и сушили в вакууме, указанную стадию повторяли четыре раза с получением неочищенного продукта. Полученный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г и 4 г, элюировали смесями СМА-80 в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-((3-бром-4-гидроксифенил)-(циклопропилметиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (207j) (0,045 г, 0,073 ммоль, выход 49,1%) в виде коричневатого-оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,58 (s, 2H), 8,26 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 6H), 7,38 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,56 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 2,72 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,08 (ddt, $J = 12,7, 8,3, 4,1$ Гц, 1H), 0,56 (dt, $J = 9,4, 3,0$ Гц, 2H), 0,30 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80; МС (ИЭР+) 616,3 (M+2); (ИЭР-) 612,4 (M-2); чистота ВЭЖХ (95,8256%); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,1\text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 42,46; Н, 4,07; Br, 30,19; N, 8,54; эксперимент: С, 42,22; Н, 3,99; Br, 30,56; N, 8,35.

Схема 208



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**208d**)

Стадия 1: Получение (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**208a**)

В перемешиваемый раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**47c**) (3,98 г, 22,69 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,5 г, 20,63 ммоль), тетраизопропоксититан (12,34 мл, 41,3 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 16 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли солевым раствором (20 мл) и тетрагидрофураном (100 мл). Выделенное твердое вещество удаляли путем фильтрования и концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток суспендировали в дихлорметане (300 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах) с получением (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**208a**) (1,32 г, 4,74 ммоль, выход 22,99%) в виде желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,25 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,93 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,69 – 3,41 (m, 2H), 1,68 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H),

1,45 (s, 9H), 0,96 (m, 1H), 0,67 – 0,48 (m, 2H), 0,30 – 0,22 (m, 2H); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+) 25,77 [0,52, \text{MeOH}]$.

Стадия 2: Получение (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**208b**)

В перемешиваемый раствор (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**208a**) (4,12 г, 14,80 ммоль) в толуоле (30 мл) при -20°C по каплям добавляли свежеприготовленный раствор бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (29,6 мл, 29,6 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и гасили реакцию 1н. водным KHSO_4 (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (2x200 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 50 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**208b**) (1,15 г, 2,95 ммоль, выход 19,95%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,51 (dd, $J = 2,5, 0,8$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (ddd, $J = 8,1, 4,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,50 (ddd, $J = 8,5, 4,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 1,12 (s, 10H), 0,90 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,41 – 0,29 (m, 2H), -0,01 – -0,17 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -137,66; МС (ИЭР+) 390,4 (M+1), 412,4 (M+Na), 779,6 (2M+1), 801,6 (2M+Na), (ИЭР-) 388,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+)110,34 [0,145, \text{MeOH}]$.

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензилкарбамата (**208c**)

В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (1,251 г, 3,25 ммоль) в ДМФ (17 мл) добавляли (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**208b**) (1,15 г, 2,95 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,57 мл, 14,76 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop , 1,514 г, 3,25 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали

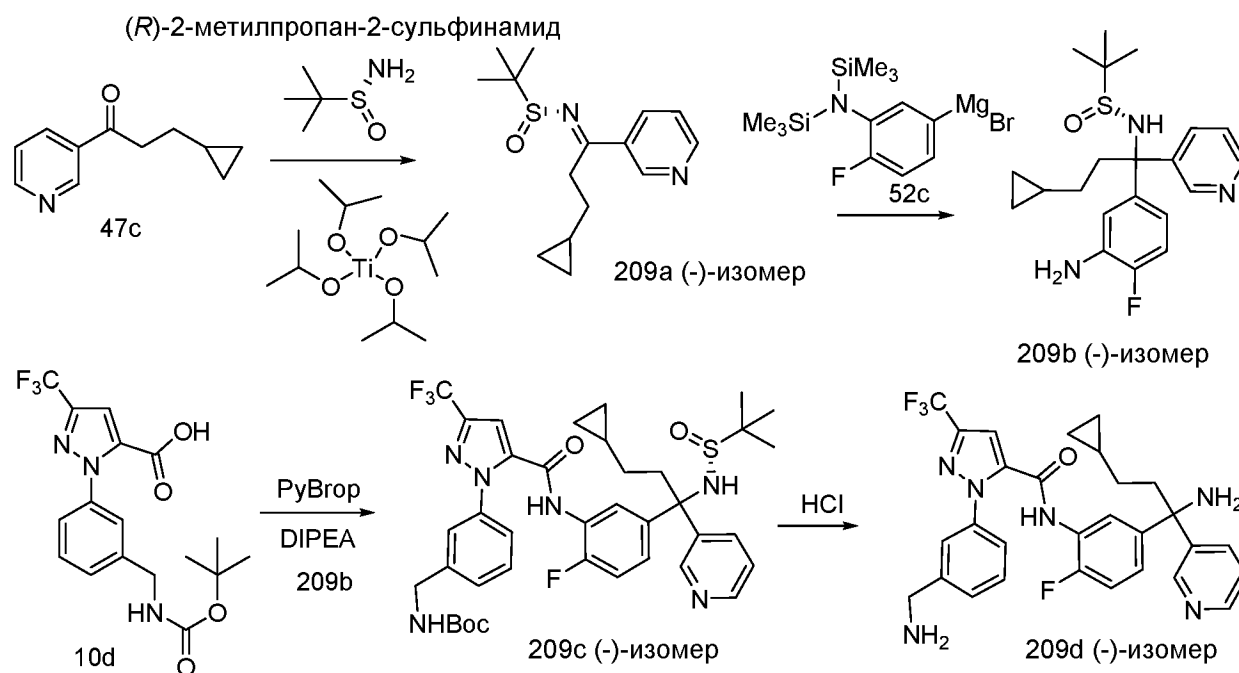
этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-3-(5-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**208c**) (1,2 г, 0,696 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,55 – 8,45 (m, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,51 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,73 – 2,54 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 10H), 0,92 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,41 – 0,24 (m, 2H), -0,02 – -0,19 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -123,10; МС (ИЭР+) 757,4 (M+1), 779,4 (M+Na), (ИЭР-) 755,4 (M-1). Оптическое вращение $[\alpha]_D = (+) 67,17$ (0,265, метанол).

Стадия 4: Получение (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**208d**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(5-(+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**208c**) (1 г, 1,321 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли конц. HCl (1,101 мл, 13,21 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением продукта, который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 50%) с получением свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**208d**) (560 мг, 1,013 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,36 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,75 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (td, $J = 8,0, 7,4, 3,6$ Гц, 3H), 7,18 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,37 – 2,03 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 0,63 (td, $J = 9,0, 8,0, 4,3$ Гц, 1H), 0,41 – 0,24 (m, 2H), -0,08 (td, $J = 5,3, 3,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73, -124,20; МС (ИЭР+) 553,4 (M+1), (ИЭР-) 551,4 (M-1).

В перемешиваемый раствор свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**208d**) (495 мг, 0,896 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли конц. HCl (0,373 мл, 4,48 ммоль), воду (3 мл), перемешивали в течение 10 минут и концентрировали досуха с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**208d**) (0,491 г, 0,785 ммоль, выход 88%, >99,99 э.и.) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,60 (s, 3H), 8,72 - 8,63 (m, 2H), 8,45 (s, 3H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 - 7,32 (m, 9H), 4,11 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 17,8, 7,7 Гц, 2H), 0,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,07- 0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80, -120,42 (d, J = 10,5 Гц); МС (ИЭР+) 553,5 (M+1), (ИЭР-) 551,5 (M-1); оптическое вращение [α]_D = (+) 2,55 [1,02, MeOH]; хиральную чистоту проверяли путем хиральной ВЭЖХ на хиральной колонке AD-H, 1 мл/мин, растворитель: 85% гексана, 20% EtOH, 0,1% ТЭА, UV = 260 нм, 20°C (>99,99 э.и.).

Схема 209



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**209d**)

Стадия 1: Получение (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**209a**)

Соединение (**209a**) получали из 3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (**47c**) (3,98 г, 22,69 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,5 г, 20,63 ммоль) согласно способу получения соединения **208a**, описанному на стадии 1 схемы 208, получали (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**209a**) (2,5 г, 8,98 ммоль, выход 43,5%) в виде желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,72 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Гц, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,47 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,82 – 0,66 (m, 1H), 0,44 – 0,29 (m, 2H), 0,12 – 0,01 (m, 2H); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 17,29$ [0,59, MeOH].

Стадия 2: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**209b**)

В перемешиваемый раствор (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**209a**) (82 г, 295 ммоль) в толуоле (1700 мл) при -20°C по каплям добавляли свежеприготовленный раствор бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (920 мл, 736 ммоль) в течение 120 минут. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и гасили реакцию 1н. водным KHSO_4 (1600 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, подщелачивали 2н. NaOH до pH~8 и экстрагировали этилацетатом (1500, 700 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x700 мл), солевым раствором (700 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями (9:1) этилацетат/метанол в гексанах, от 0 до 50%) с получением (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**209b**) (54,155 г, 139 ммоль, выход 47,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 – 8,48 (m, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,56 – 6,45 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 1,28 – 1,11 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,91 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,40 – 0,30 (m, 2H), -0,02 – -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО d_6) δ -137,67; МС (ИЭР+) 390,4 (M+1); (ИЭР-) 388,4 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 105,71$ [0,28, MeOH].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензилкарбамата (**208c**)

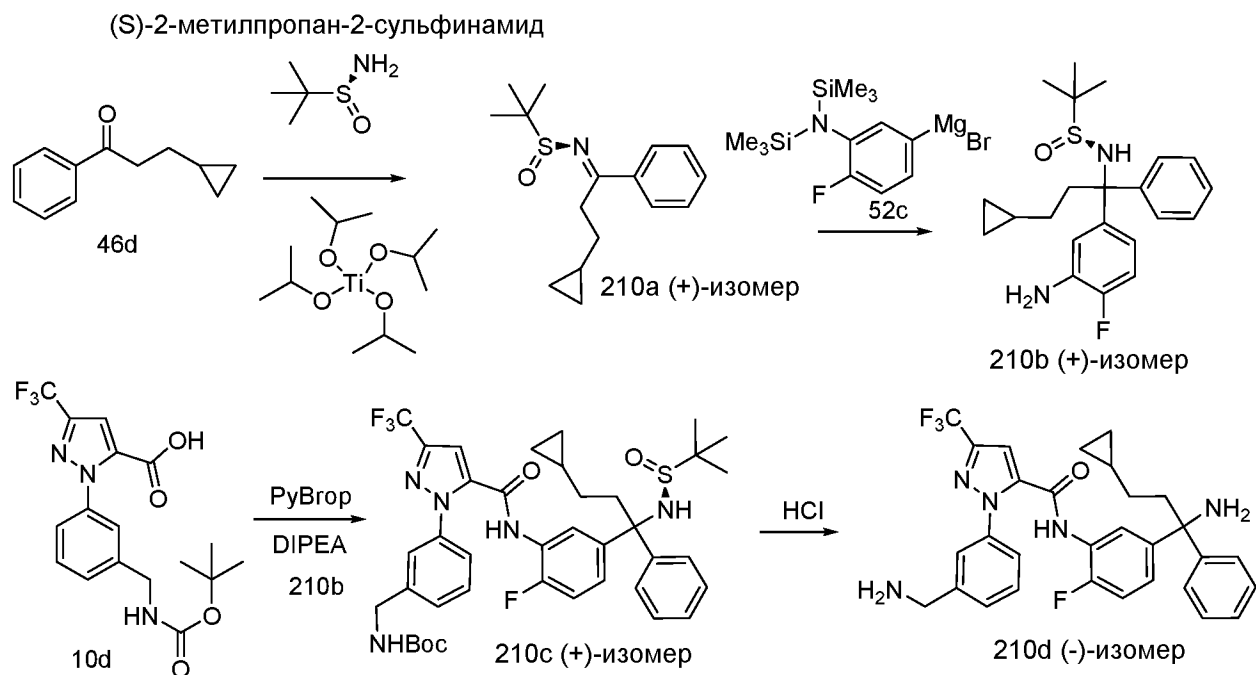
Соединение (**209c**) получали с использованием 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (21,76 г, 56,5 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**209b**) (20 г, 51,3 ммоль) при помощи способа получения соединения **208c**, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**209c**) (16 г, 21,4 ммоль, выход 41,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,63 – 7,15 (m, 10H), 5,57 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,22-1,01 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,72-0,54 (m, 1H), 0,40-0,28 (m, 2H), -0,02 – -0,16 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,61, -122,92; МС (ИЭР+) 757,6 (M+1); (ИЭР-) 755,6 (M-1); оптическое вращение [α]_D (-) 66,4 [0,25, MeOH].

Стадия 4: Получение (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**209d**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**209c**) (15,76 г, 20,82 ммоль) в этаноле (720 мл) добавляли конц. хлороводородную кислоту (17,40 мл, 209 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и растворяли полученный остаток в этаноле (50 мл), растирали с метил-*трет*-бутиловым эфиром (300 мл, 200 мл) и декантировали. Твердое вещество сушили в вакууме, растворяли в воде (100 мл) и концентрировали в вакууме. Беловатое твердое вещество снова растворяли в воде (30 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением соли HCl (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**209d**) (11,966 г) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 9,73 (s, 3H), 8,80-8,73 (m, 2H), 8,63 – 8,38 (m, 3H), 8,21 (dt, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,2, 5,2 Гц, 1H), 7,75 – 7,32 (m, 8H), 4,09 (q, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,71 – 2,37 (m, 2H), 1,22 – 1,04 (m, 2H), 0,74-0,58 (m, 1H), 0,48 – 0,25 (m, 2H), 0,08 – -0,15 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,63, -120,00; МС (ИЭР+): 553,5 (M+1); оптическое вращение [α]_D = (-) 2,82 [1,065, MeOH]; хиральную чистоту проверяли путем хиральной ВЭЖХ на

хиральной колонке AD-H, 1 мл/мин, растворитель: 85% гексана, 20% EtOH, 0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, 20°C (>99,99 э.и.).

Схема 210



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**210d**)

Стадия 1: Получение (+)-N-(3-циклопропил-1-фенилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**210a**)

Соединение (**210a**) получали из 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-она (**46d**) (3,95 г, 22,69 ммоль) с использованием (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,5 г, 20,63 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (+)-N-(3-циклопропил-1-фенилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**210a**) (1,22 г, 4,40 ммоль, выход 21,32%) в виде светло-коричневато-желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,89 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,61 - 7,42 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 1H), 1,46 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,76 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); МС (ИЭР+) 278,2 (M+1), 300,3 (M+Na), 555,4 (2M+1), 577,4 (2M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 22,22$ [0,27, MeOH].

Стадия 2: Получение (S)-N-(+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**210b**)

Соединение (**210b**) получали из (+)-N-(3-циклопропил-1-фенилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**210a**) (2 г, 7,21 ммоль) при помощи способа, описанного

на стадии 2 схемы 208, получали (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**210b**) (2,16 г, 5,56 ммоль, выход 77%) в виде светло-желтой густой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,36 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (ddd, *J* = 8,5, 4,3, 2,3 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,06 (s, 10 H), 1,05 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,45 – 0,24 (m, 2H), 0,04 – -0,19 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -138,17; МС (ИЭР+) 389,3 (M+1), 777,6 (2M+1), 799,6 (2M+23), (ИЭР-) 387,3 (M-H); оптическое вращение [α]_D = (+) 112,56 [0,215, MeOH].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**210c**)

Соединение (**210c**) получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (1,473 г, 3,82 ммоль) и (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**210b**) (1,35 г, 3,47 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**210c**) (1,532 г, 2,027 ммоль, выход 58,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,63 – 7,16 (m, 13H), 5,29 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,38 (s, 10H), 1,12 (s, 10H), 0,87 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,43 – 0,23 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79, -123,61; МС (ИЭР+) 756,6 (M+1), 778,6 (M+Na); оптическое вращение [α]_D = (+) 72,14 [0,28, MeOH].

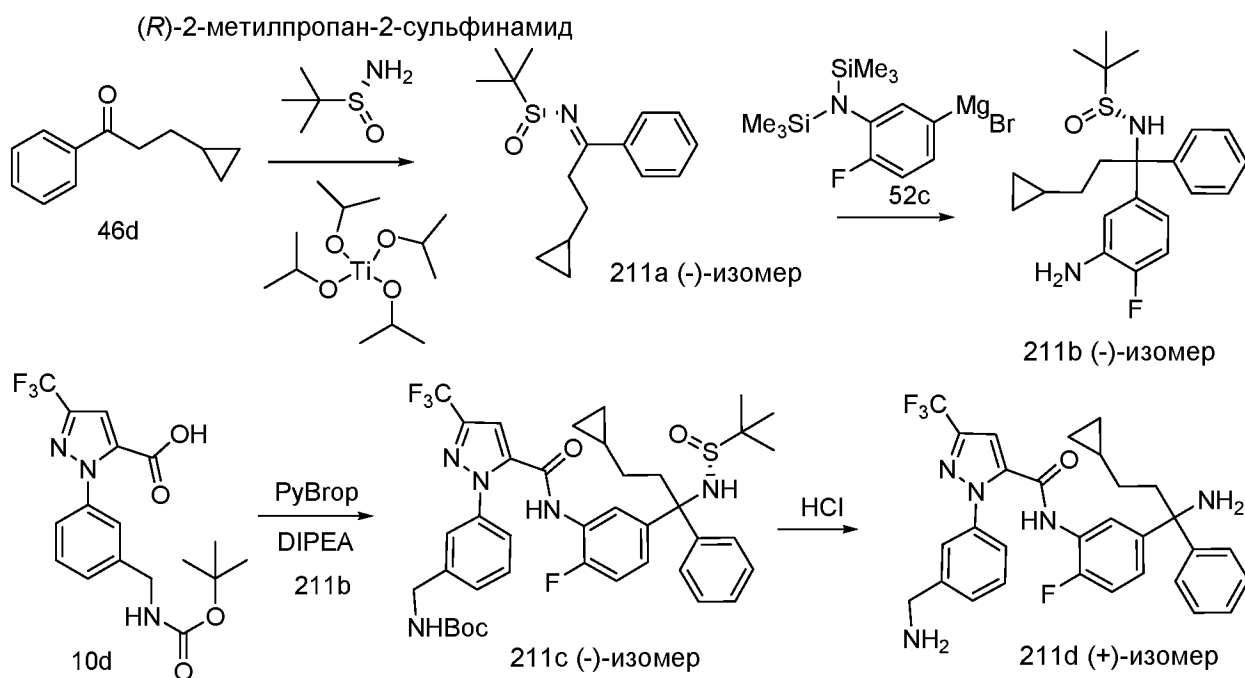
Стадия 4: Получение (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**210d**)

Свободное основание (**210d**) получали из *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**210c**) (1,454 г, 1,924 ммоль) согласно описанию стадии 4 схемы 208, получали свободное основание (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**210d**) (0,830 г, 1,505 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 14,1 Гц, 3H), 7,49 – 7,31 (m, 5H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,21 – 7,09 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,73 –

2,55 (m, 2H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,61 (m, 1H), 0,43 – 0,23 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,66, -124,51; МС (ИЭР-) 550,4 (M-1).

В перемешиваемый раствор свободного основания (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**210d**) (682 мг, 1,236 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,515 мл, 6,18 ммоль), воду (5 мл), перемешивали в течение 10 минут и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**210d**) (666 мг, 1,066 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,29 (s, 3H), 8,51 (s, 3H), 7,72 (dd, $J = 5,4, 3,6$ Гц, 2H), 7,63 (dt, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 4,11 (s, 2H), 2,41 - 2,55 (m, 2H), 1,22 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,46 - 0,28 (m, 2H), 0,01-0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,81, -120,90; МС (ИЭР+) 550,4 (M-1), 586,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 3,51$ [1,025, MeOH]; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: С: 55,36, Н: 5,27, N: 10,76, Cl: 11,68; эксперимент: С: 55,35, Н: 5,45, N: 10,63, Cl: 11,45.

Схема 211



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**211d**)

Стадия 1: Получение (-)-N-(3-циклопропил-1-фенилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**211a**)

Соединение (**211a**) получали из 3-циклопропил-1-фенилпропан-1-она (**46d**) (3,95 г, 22,69 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,5 г, 20,63 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (-)-N-(3-циклопропил-1-фенилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**211a**) (3,247 г, 11,70 ммоль, выход 56,7%) в виде светло-коричневато-желтой густой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (qd, *J* = 8,7, 7,8, 3,6 Гц, 3H), 3,45 – 3,15 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,23 (s, 9 H), 0,82 – 0,67 (m, 1H), 0,43 – 0,32 (m, 2H), 0,06 (m, 2H); МС (ИЭР+) 278,3 (M+1), 300,3 (M+Na), 577,5 (2M+Na); оптическое вращение [α]_D = (-) 36,32 [0,76, CHCl₃].

Стадия 2: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**211b**)

Соединение (**211b**) получали из (-)-N-(3-циклопропил-1-фенилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**211a**) (3,065 г, 11,05 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**211b**) (2,62 г, 6,74 ммоль, выход 61,0%) в виде светло-коричневой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,35 – 7,25 (m, 4H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 1,14 (m, 10H), 0,97 – 0,80 (m, 1H), 0,75 – 0,52 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,01 – -0,16 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -138,17; МС (ИЭР+) 389,4 (M+1), 777,6 (2M+1), 799,6 (2M+Na); оптическое вращение [α]_D = (-) 100,41 [0,245, MeOH].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**211c**)

Соединение (**211c**) получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (2,73 г, 7,08 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**211b**) (2,5 г, 6,43 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**211c**) (1,532 г, 2,027 ммоль, выход 31,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H),

7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,7, 2,8$ Гц, 2H), 7,39 – 7,15 (m, 9H), 5,29 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,05 (s, 1H), 0,96 – 0,80 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,43 – 0,26 (m, 2H), -0,02 – -0,17 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79, -123,62; МС (ИЭР+) 756,6 (M+H), 778,5 (M+Na), (ИЭР-) 754,5 (M-H), 790,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 72,94$ [0,255, MeOH].

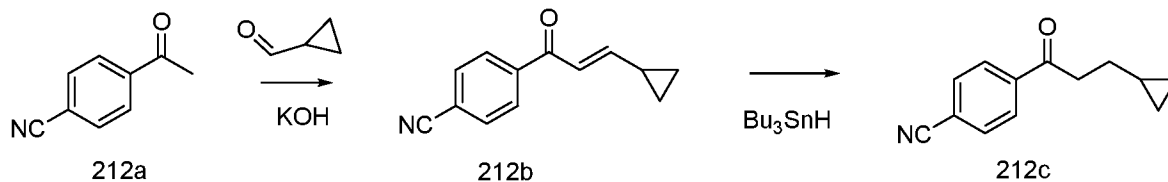
Стадия 4: Получение (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**211d**)

Свободное основание (**211d**) получали из *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**211c**) (1,49 г, 1,971 ммоль) согласно описанию стадии 4 схемы 208, получали свободное основание (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**211d**) (1,0 г, 1,813 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,29 – 1,97 (m, 4H), 1,10 – 0,94 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,39 – 0,28 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,72, -124,61; МС (ИЭР+) 552,4 (M+1), (ИЭР-) 550,4 (M-1).

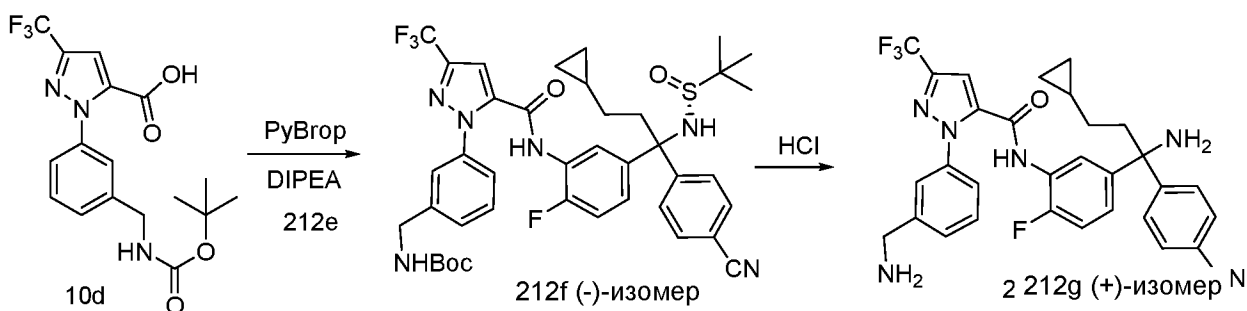
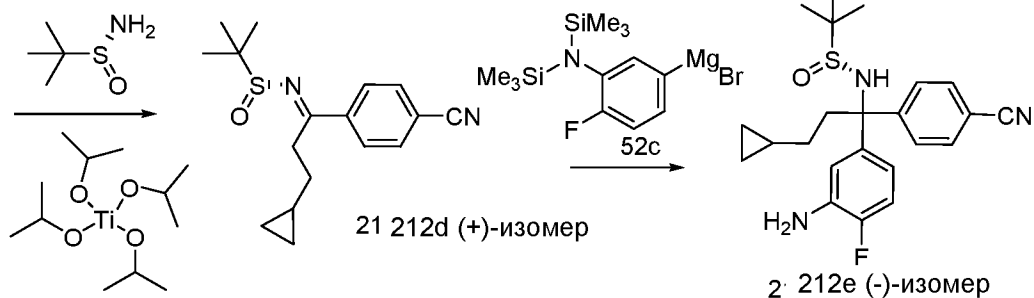
В перемешиваемый раствор свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**211d**) (0,9 г, 1,632 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,680 мл, 8,16 ммоль), воду (5 мл), перемешивали в течение 10 минут и концентрировали досуха с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**211d**) (700 мг, 1,121 ммоль, выход 68,7%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 9,38 (d, $J = 33,2$ Гц, 3H), 8,55 (s, 3H), 7,72 (dd, $J = 4,6, 2,8$ Гц, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,45 - 7,31 (m, 7H), 4,10 (s, 2H), 2,3-2,6 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,63, -120,68; МС (ИЭР-) 550,4, 586,4 (M+Cl); $[\alpha]_D = (+) 4,77$ [1,09, MeOH]; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 54,92; Н, 5,30; N, 10,68; Cl, 10,81; эксперимент: С: 54,76, Н: 5,33, N: 10,52, Cl: 11,04.

Схема 212



(R)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамиды (**212g**)

Стадия 1: Получение (E)-4-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**212b**)

В перемешиваемый раствор 4-ацетилбензонитрила (**212a**) (5 г, 34,4 ммоль) в этаноле (100 мл) при 0°C добавляли циклопропанкарбоксальдегид (4,15 мл, 55,1 ммоль), затем гидроксид калия (2М водный раствор, 3,44 мл, 6,89 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь подкисляли HCl до pH 6 и концентрировали в вакууме, поддерживая температуру бани ниже 35°C. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 20%) с получением (E)-4-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**212b**) (512 мг, 2,60 ммоль, выход 7,54%) в виде бесцветной жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,12 – 8,08 (m, 2H), 8,02 – 7,99 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 15,0$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J = 15,1, 10,4$ Гц, 1H), 1,80 (dddd, $J = 12,4, 10,4, 7,9, 4,5$ Гц, 1H), 1,08 – 0,99 (m, 2H), 0,79 (tt, $J = 4,8, 2,4$ Гц, 2H); МС (ИЭР-) 196,1 (M-1).

Стадия 2: Получение 4-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**212c**)

В перемешиваемый раствор (E)-4-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**212b**) (1,1 г, 5,58 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (1,489 мл, 5,58 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 4-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**212c**) (457 мг, 2,294 ммоль, выход 41,1%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 – 8,03 (m, 2H), 7,98 – 7,91 (m, 2H), 3,09 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,46 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,77 – 0,59 (m, 1H), 0,38 – 0,26 (m, 2H), 0,06 – -0,04 (m, 2H); МС (ИЭР-) 198,2 (M-1).

Стадия 3: Получение (+)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212d**)

Соединение (**212d**) получали из 4-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**212c**) (0,814 г, 4,08 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,45 г, 3,71 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (+)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**212d**) (720 мг, 2,38 ммоль, выход 64,1%) в виде светло-желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 – 7,93 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,24 (s, 10H), 0,73 (m, 1H), 0,45 – 0,29 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); оптическое вращение : $[\alpha]_D = (+) 16,55$ [0,29, MeOH].

Стадия 4: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212e**)

Соединение (**212e**) получали из (+)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212d**) (0,5 г, 1,653 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**212e**) (538 мг, 1,301 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,83 – 7,66 (m, 2H), 7,61 – 7,44 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 6,47 (ddd, $J = 8,6, 4,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,06 (s, 1H), 0,99 – 0,80 (m, 1H), 0,64 (s, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,02 – -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,54; МС (ИЭР+) 414,396 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 83,24$ [0,185, MeOH].

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**212f**)

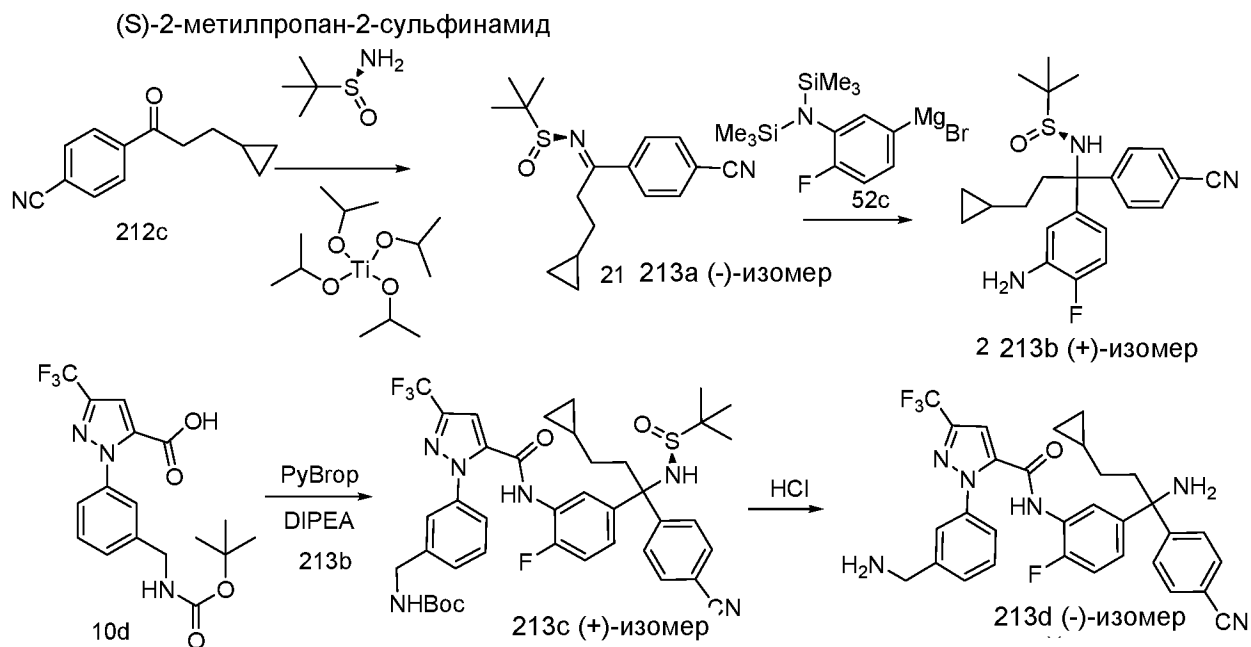
Соединение (**212f**) получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,512 г, 1,330 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212e**) (0,5 г, 1,209 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**212f**) (557 мг, 0,713 ммоль, выход 59,0%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 10H), 1,03 – 0,76 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,78, -122,98; МС (ИЭР+) 803,6 (M+Na); оптическое вращение: [α]_D = (-) 56 [0,15, MeOH].

Стадия 6: Получение (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**212g**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**212f**) (0,51 г, 0,653 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли конц. HCl (0,544 мл, 6,53 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме, растирали с диэтиловым эфиром, перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, собирали путем фильтрования и промывали диэтиловым эфиром. Полученный остаток растворяли в этаноле (20 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлорида (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**212g**) (410 мг, 0,631 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,48 (s, 3H), 8,43 (s, 3H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (d, *J* = 12,1 Гц, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 6H), 7,45 – 7,28 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 2H), 1,29 – 1,08 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,46 – 0,29 (m, 2H), 0,02-0,01 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79, -120,37; МС (ИЭР+) 577,4 (M+1), (ИЭР-) 575,5 (M-1), 611,4 (M+Cl);

оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 16,43$ $[\text{CH}_3\text{OH}, 0,28]$; анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 54,31; Н, 5,00; Cl, 10,34; N, 12,26; эксперимент: С, 53,95; Н, 5,01; Cl, 9,94; N, 12,01.

Схема 213



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**213d**)

Стадия 1: Получение (-)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**213a**)

Соединение (**213a**) получали из 4-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**212c**) (1,21 г, 6,07 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,743 г, 6,07 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (-)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**213a**) (1,252 г, 4,14 ммоль, выход 68,2%) в виде светло-желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,04 – 7,89 (m, 4H), 3,47 – 3,16 (m, 2H), 1,41 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,21 (s, 9H), 0,80-0,60 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), 0,08 – -0,10 (m, 2H); МС (ИЭР+) 303,3 (M+1); (ИЭР-) 301,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-N-(+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**213b**)

Соединение (**213b**) получали из (-)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**213a**) (1,197 г, 3,96 ммоль)

при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**213b**) (968 мг, 2,341 ммоль, выход 59,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 6,47 (ddd, $J = 8,5, 4,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,65 – 2,40 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,25-1,00 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,72-0,55 (m, 1H), 0,45-0,25 (m, 2H), 0,04 – -0,21 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,37; МС (ИЭР+); 436,3 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 104,62$ [0,295, MeOH].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**213c**)

Соединение (**213c**) получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,933 г, 2,42 ммоль) и (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**213b**) (0,91 г, 2,2 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**213c**) (1,126 г, 1,442 ммоль, выход 65,5%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 7,93 – 7,09 (m, 13H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,20-1,00 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 23,9$ Гц, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,43 – 0,26 (m, 2H), -0,01 – -0,18 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -61,16, -122,81; МС (ИЭР+) 781,6 (M+1); (ИЭР-) 779,5 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 65,38$ [0,26, MeOH].

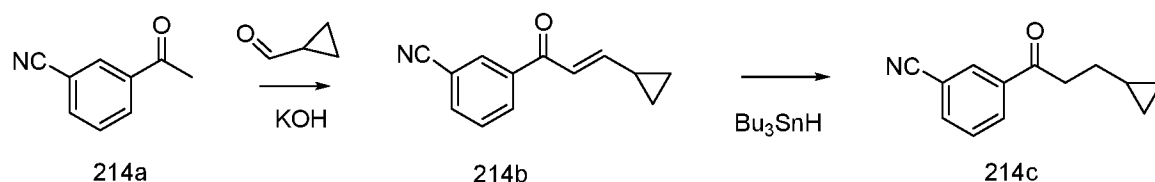
Стадия 4: Получение (-)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**213d**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**213c**) (0,609 г, 0,78 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли конц. HCl (0,65 мл, 7,8 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА-80 в хлороформе, 0-25%) с получением продукта. Продукт растворяли в метаноле

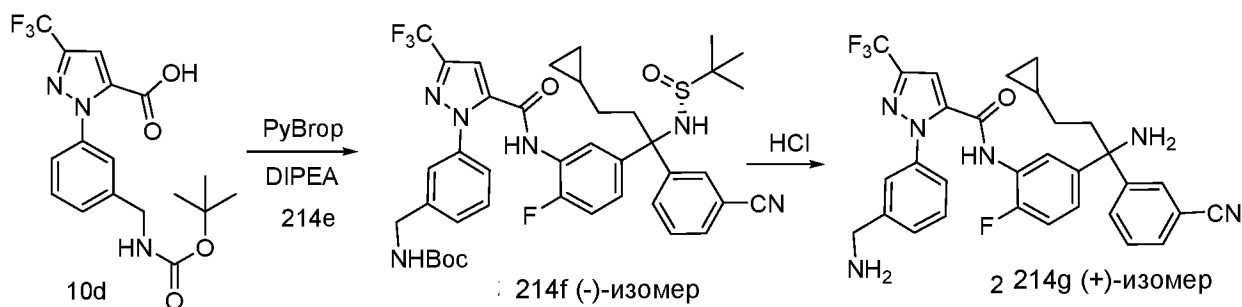
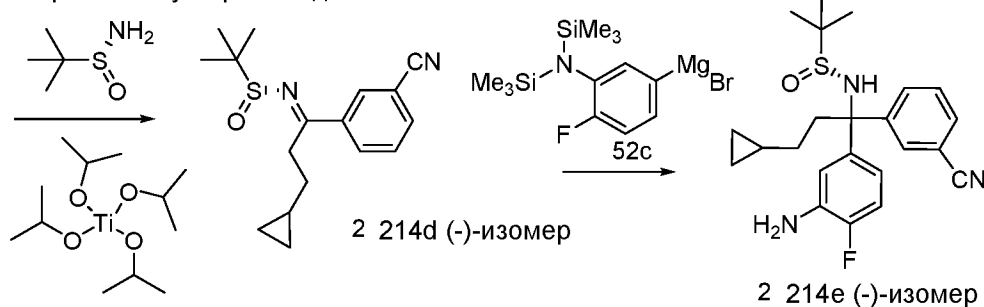
(10 мл) и добавляли 4н. водную HCl (0,52 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**213d**) (330 мг, 0,508 ммоль, выход 65,1%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,48 (s, 3H), 8,42 (s, 3H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,64-7,46 (m, 6H), 7,40 (t, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,55 (d, $J = 9,7$ Гц, 2H), 1,22-0,99 (m, 2H), 0,77-0,53 (m, 1H), 0,44-0,26 (m, 2H), -0,00 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,64, -120,16; МС (ИЭР+) 577,5 (M+1); (ИЭР-) 576,8 (M-1); ИКС 2234 cm^{-1} ; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 10,84$ [1,07, MeOH].

Схема 214



(R)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**214g**)

Стадия 1: Получение 3-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**214b**)

В перемешиваемый раствор 3-ацетилбензонитрила (**214a**) (50 г, 344 ммоль) в метаноле (800 мл) при 0°C добавляли циклопропанкарбоксальдегид (41 мл, 549 ммоль), затем гидроксид калия (1М водный раствор, 67 мл, 67 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь подкисляли HCl до pH 6 (75 мл, 1н.) и концентрировали в вакууме, поддерживая температуру бани ниже 35°C. Остаток разбавляли этилацетатом (1200 мл) и промывали водой (800 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (800 мл) и объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 3-(3-циклопропилакрилоил)-бензонитрила (**214b**) (72,42 г) в виде бесцветной жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,19 (dp, *J* = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,11 (dddt, *J* = 6,3, 3,7, 2,6, 1,4 Гц, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 15,1, 7,6 Гц, 1H), 6,60 (ddd, *J* = 15,0, 11,3, 10,4 Гц, 1H), 1,91 – 1,74 (m, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,85 – 0,75 (m, 2H).

Стадия 2: Получение 3-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**214c**)

В перемешиваемый раствор 3-(3-циклопропилакрилоил)бензонитрила (**214b**) (65,7 г, 333 ммоль) в бензоле (750 мл) добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (185 мл, 666 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 3-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**214c**) (23,3 г, 116,9 ммоль, выход 34%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,41 (td, *J* = 1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,24 (ddd, *J* = 7,9, 1,8, 1,2 Гц, 1H), 8,09 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,8, 0,6 Гц, 1H), 3,15 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,52 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 0,81 – 0,64 (m, 1H), 0,46 – 0,26 (m, 2H), 0,13 – 0,00 (m, 2H); МС (ИЭР-) 198,2 (M-1).

Стадия 3: Получение (-)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**214d**)

Соединение (**214d**) получали из 3-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**214c**) (22,8 г, 114 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (13,95 г, 114 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (-)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**214d**) (21,8 г, 72,1 ммоль, выход 63%) в виде светло-желтой густой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,21 – 8,12 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,54 – 3,13 (m,

2H), 1,44 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,82 – 0,65 (m, 1H), 0,44 – 0,29 (m, 2H), 0,11 – 0,00 (m, 2H); МС (ИЭР+) 303,3 (M+1); (ИЭР-) 301,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D$ (-) 66,92 (0,26, MeOH).

Стадия 4: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**214e**)

В перемешиваемый раствор (-)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**214d**) (17,72 г, 58,6 ммоль) в толуоле (350 мл) при -20°C по каплям добавляли свежеприготовленный раствор бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (160 мл, 120 ммоль, 0,75н.) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и гасили реакцию 1н. водным KHSO_4 (275 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, разбавляли водой (100 мл), подщелачивали 2н. NaOH до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (600 мл, 300 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x300 мл), соевым раствором (300 мл), сушили и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенный остаток растирали с этилацетатом и полученное твердое вещество собирали путем фильтрования с получением после сушки в вакууме (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**214e**) (10,4 г, выход 42,91%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 50%) с получением (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**214e**) (4,11 г, выход 16,95%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,78 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,70 (dt, $J = 7,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 6,47 (ddd, $J = 8,5, 4,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,66-2,40 (m, 2H), 1,20-1,03 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,01-0,81 (m, 1H), 0,72-0,57 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,03-0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -137,34; МС (ИЭР+): 436,4 (M+Na); ИКС (KBr) 2235 cm^{-1} ; оптическое вращение: $[\alpha]_D$ (-) 107,95 (0,78, MeOH); анализ, расчет для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{OS}$: С, 66,80; Н, 6,82; N, 10,16; эксперимент: С, 67,06; Н, 6,82; N, 10,28.

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензилкарбамата (**214f**)

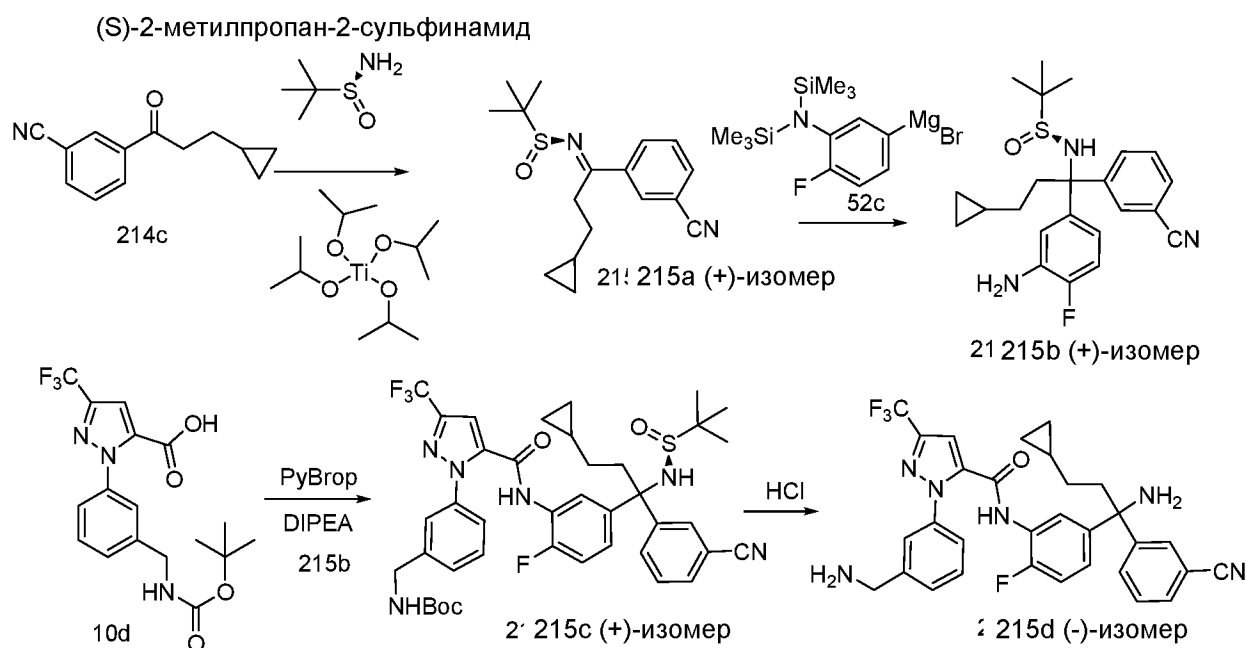
Соединение (**214f**) получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (9,74 г, 25,3 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**214e**) (9,5 г, 22,97 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**214f**) (10,00 г, 12,8 ммоль, выход 55,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,3, 1,4 Гц, 1H), 7,64 – 7,30 (m, 8H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,74 – 2,39 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,09 – 0,82 (m, 2H), 0,72 – 0,54 (m, 1H), 0,34 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), -0,01 – -0,16 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80, -122,94; МС (ИЭР+) 803,6 (M+Na), (ИЭР-) 779,6 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 75,09 (0,285, MeOH).

Стадия 6: Получение (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**214g**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**214f**) (0,75 г, 0,960 ммоль) в этаноле (7,5 мл) добавляли конц. HCl (0,8 мл, 9,6 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением продукта, который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 50%) с получением свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)-фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**214g**) (0,36 г, 0,624 ммоль, выход 65,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,55 (m, 5H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,39 (dt, *J* = 7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (ddd, *J* = 8,7, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (dd, *J* = 10,2, 8,7 Гц, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,23 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 1,08 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (qq, *J* = 7,0, 4,7, 3,5 Гц, 1H), 0,40 - 0,27 (m, 2H), -0,08 (td, *J* = 5,2, 4,6, 3,4 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,39, -123,77; МС (ИЭР+) 577,5 (M+1); (ИЭР-) 575,5 (M-1); ИКС (KBr) 2230 см⁻¹; оптическое вращение: [α]_D = (+) 9,18 [1,59, MeOH].

В перемешиваемый раствор свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**214g**) (0,3 г, 0,52 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,217 мл, 2,60 ммоль), перемешивали в течение 30 минут и концентрировали досуха с получением гидрохлорида (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**214g**) (0,31 г, 0,477 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,49 (s, 3H), 8,46 (s, 3H), 7,93 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,67 - 7,49 (m, 5H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 3,8$ Гц, 2H), 2,55 (d, $J = 10,8$ Гц, 3H), 1,37 - 1,16 (m, 1H), 0,67 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 0,47 - 0,25 (m, 2H), 0,07 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,64, -120,22; МС (ИЭР+) 577,4 (M+1); (ИЭР-) 575,5 (M-1); ИКС (KBr) 2235 cm^{-1} .

Схема 215



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**215d**)

Стадия 1: Получение (+)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**215a**)

Соединение (**215a**) получали из 3-(3-циклопропилпропаноил)бензонитрила (**212c**) (2,33 г, 11,69 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,432 г, 11,69 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (+)-N-(1-(3-цианофенил)-3-

циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**215a**) (2,186 г, 7,23 ммоль, выход 61,8%) в виде светло-желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,54 – 3,13 (m, 2H), 1,45 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,85-0,65 (m, 1H), 0,43 – 0,27 (m, 2H), 0,13 – 0,09 (m, 2H); МС (ИЭР+) 303,3 (M+1); 325,3 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 27,74$ [0,31, MeOH].

Стадия 2: Получение (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**215b**)

Соединение (**215b**) получали из (+)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**215a**) (0,93 г, 3,08 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**215b**) (370 мг, 0,895 ммоль, выход 29,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (dt, $J = 7,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,47 (ddd, $J = 8,6, 4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,30-1,00 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,00 – 0,80 (m, 1H), 0,72-0,56 (m, 1H), 0,42-0,28 (m, 2H), 0,06 – -0,14 (m, 2H); МС (ИЭР+) 414,4 (M+1); 436,4 (M+Na) (ИЭР-) 412,4 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 101,13$ [0,265, MeOH].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензилкарбамата (**215c**)

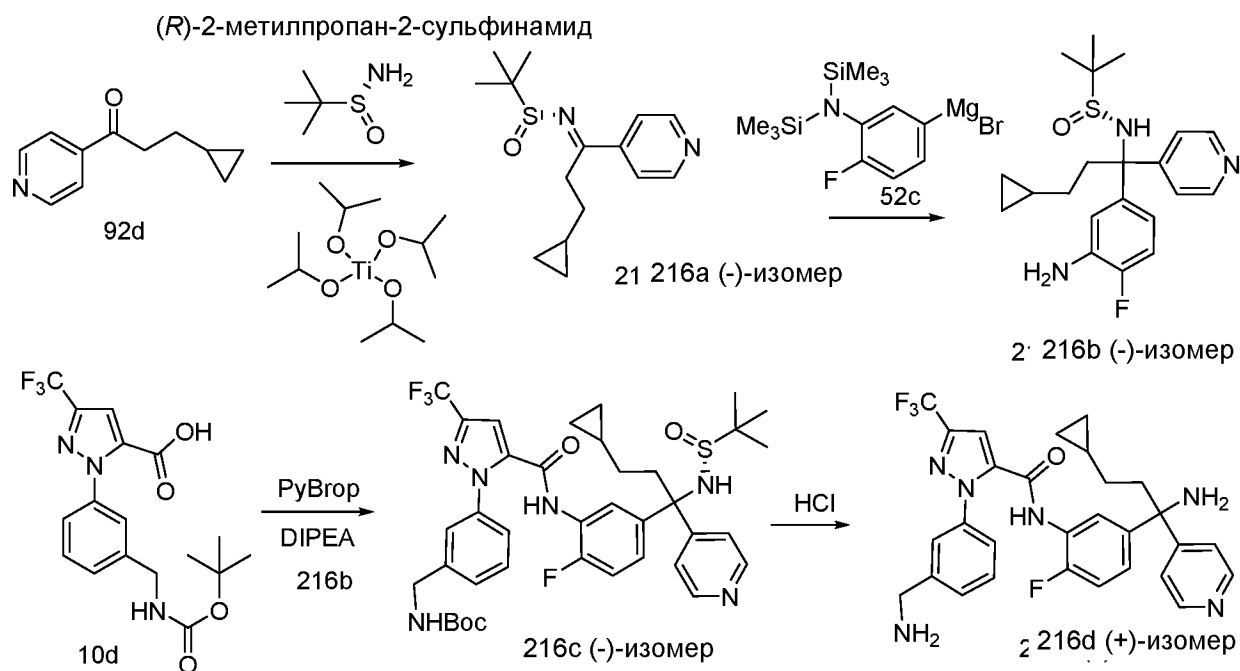
Соединение (**215c**) получали из 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (321 мг, 0,833 ммоль) и (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**215b**) (313 мг, 0,757 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)бензилкарбамат (**215c**) (358 мг, 458 ммоль, выход 60,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 7,78 (шир.s, 1H), 7,72 (dt, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,63 – 7,32 (m, 9H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20-1,00 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,97 – 0,79 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,42 – 0,24 (m, 2H), 0,01 – -0,17 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-

d_6) δ -61,11, -122,89; МС (ИЭР+) 781,6 (M+1); 803,6 (M+ Na), (ИЭР-) 779,6 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 75,29$ [0,255, MeOH].

Стадия 4: Получение (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**215d**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**215c**) (0,152 г, 0,195 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли конц. HCl (0,16 мл, 1,917 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растирали остаток с метил-трет-бутиловым эфиром (2x20 мл) и декантировали. Твердое вещество сушили в вакууме, растворяли в воде (5 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**215d**) (96 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,40 (s, 3H), 8,35 (s, 3H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,74 – 7,23 (m, 10H), 4,13 (s, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,20-0,95 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,05 – -0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,64, -120,25; МС (ИЭР+): 599,5 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 7,84$ [0,255, метанол]; анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: С, 53,61; Н, 5,08; Cl, 10,21; N, 12,10; эксперимент: С, 53,49; Н, 4,92; Cl, 10,21; N, 11,77.

Схема 216



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**216d**)

Стадия 1: Получение (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**216a**)

Соединение (**216a**) получали из 3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропан-1-она (**92d**) (1,8 г, 10,27 ммоль) и *(R)*-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,566 г, 12,84 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**216a**) (1,838 г, 6,57 ммоль, выход 63,9%) в виде желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 – 8,69 (m, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 3,49 – 3,15 (m, 2H), 1,45 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,84 – 0,65 (m, 1H), 0,43 – 0,30 (m, 2H), 0,10 – -0,03 (m, 2H); МС (ИЭР+) 301,3, (M+Na); (ИЭР-) 277,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 27,61$ [0,355, MeOH].

Стадия 2: Получение *(R)*-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**216b**)

Соединение (**216b**) получали из (-)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**216a**) (1,7 г, 6,11 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали *(R)*-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**216b**) (1,443 г, 3,7 ммоль, выход 60,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 – 8,68 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 1H),

6,77 – 6,70 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,05 (m, 1H), 0,97-0,80 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,32-0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) -137,30; МС (ИЭР+): 390,4 (M+1); хиральную чистоту проверяли путем хиральной ВЭЖХ на хиральной колонке AD-H, 1 мл/мин, растворитель: 90% гексана, 10% EtOH, 0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, 25°C (>99,99 э.и.); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 78,49$ [0,265, MeOH].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**216c**)

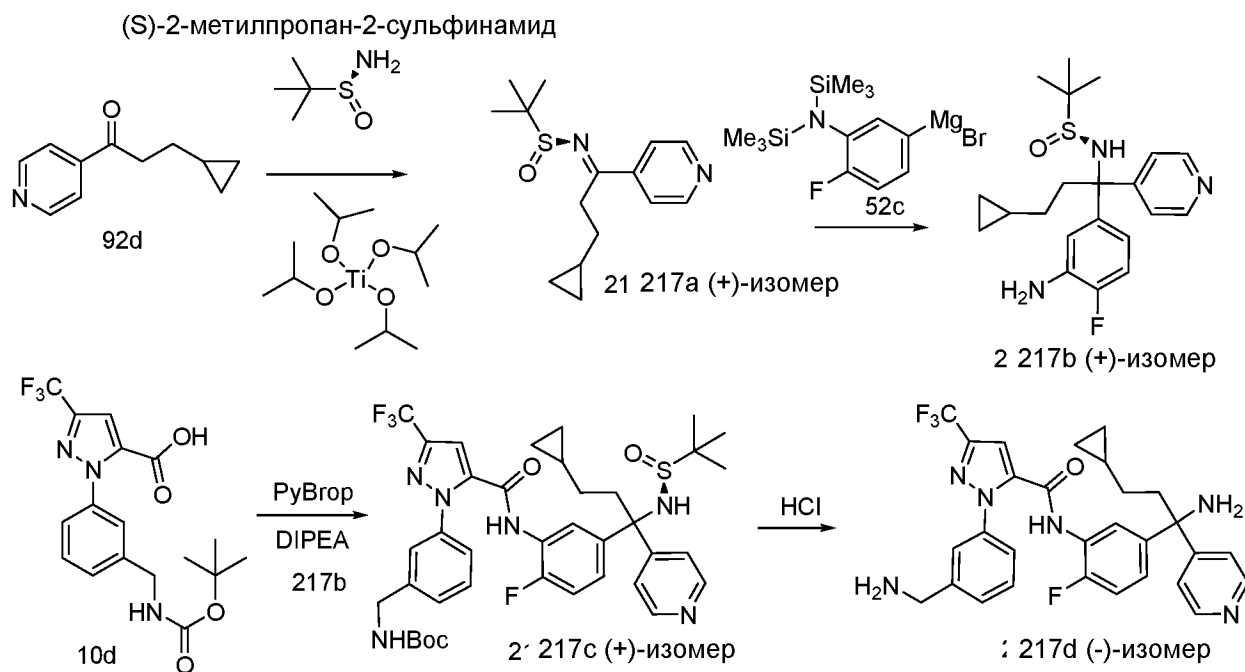
Соединение (**216c**) получали с использованием 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,866 г, 2,246 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**216b**) (700 мг, 1,797 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**216c**) (688 мг, 0,909 ммоль, выход 50,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,53 – 8,44 (m, 2H), 7,64 – 7,19 (m, 11H), 5,57 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,05-0,80 (m, 1H), 0,70-0,50 (m, 1H), 0,39-0,29 (m, 2H), -0,01 – -0,23 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,61, -122,74; МС (ИЭР+) 757,6 (M+1); 779,6 (M+Na), (ИЭР-) 755,6 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D (-) 46,92$ [0,26, MeOH].

Стадия 4: Получение (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**216d**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**216c**) (627 мг, 0,828 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли конц. HCl (0,69 мл, 8,28 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли остаток в этаноле (5 мл), растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (2x20 мл) и декантировали. Твердое вещество сушили в вакууме, растворяли в воде (20 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-

3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**216d**) (406 мг, 0,56 ммоль, выход 67,6%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,74 (s, 3H), 8,91 – 8,76 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 7,75 – 7,60 (m, 6 H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,40 (dd, $J = 6,8, 2,3$ Гц, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 2H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 1H), 1,14 – 0,96 (m, 1H), 0,78 – 0,52 (m, 1H), 0,45 – 0,30 (m, 2H), 0,09 – -0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,63, -119,70; МС (ИЭР+) 554,5 (M+1), 576,5 (M+Na), (ИЭР-) 587,5 (M+Cl); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$; С: 48,04, Н: 5,28; N: 11,59; эксперимент: С: 48,06; Н: 5,39; N: 11,66; оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 12,43$ [0,575, MeOH].

Схема 217



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**217d**)

Стадия 1: Получение (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**217a**)

Соединение (**217a**) получали из 3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропан-1-она (**92d**) (1,0 г, 5,71 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,838 г, 6,85 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**217a**) (0,973 г, 3,49 ммоль, выход

61,2%) в виде желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08 – 9,01 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 3,78 – 3,51 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,06 (m, 1H), 0,7-0,65 (m, 2H), 0,43 – 0,23 (m, 2H); МС (ИЭР+) 279,3 (M+1); 301,3 (M+Na); (ES-) 277,4 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+) 33,96$ [0,265, MeOH].

Стадия 2: Получение (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**217b**)

Соединение (**217b**) получали из (+)-N-(3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**217a**) (0,928 г, 3,33 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**217b**) (0,766 г, 1,966 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 – 8,42 (m, 2H), 7,39 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 11,3, 8,5 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (ddd, J = 8,5, 4,4, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,12 (m, 1H), 0,92 (m, 1H), 0,71 – 0,56 (m, 1H), 0,42 – 0,27 (m, 2H), -0,02 – -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,32; МС (ИЭР+) 390,4 (M+1); (ИЭР-) 388,5 (M-1); хиральную чистоту проверяли путем хиральной ВЭЖХ на хиральной колонке AD-H, 1 мл/мин, растворитель: 90% гексана, 10% EtOH, 0,1% ТЭА, УФ = 260 нм, 25°C (99,355% э.и.); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+) 82,4$ [0,25, MeOH].

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**217c**)

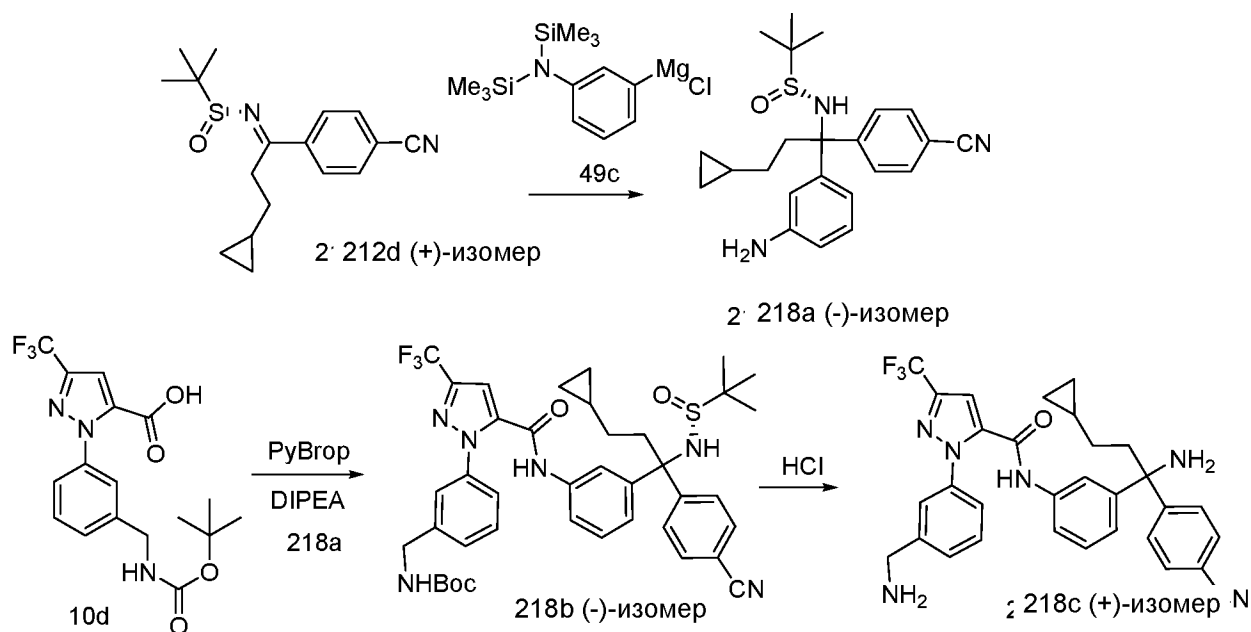
Соединение (**217c**) получали с использованием 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,61 г, 1,582 ммоль) и (S)-N-((+)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**217b**) (493 мг, 1,266 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**217c**) (637 мг, 0,841 ммоль, выход 66,48%) в виде белого полутвердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,54 – 8,44 (m, 2H), 7,63 – 7,16 (m, 11H), 5,58 (s, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30-0,80 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), -0,01 – -0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75, -122,85; МС

(ИЭР+) 757,6 (M+1); 779,6 (M+Na), (ИЭР-) 755,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$ (+) 50,37 [0,27, MeOH].

Стадия 4: Получение (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**217d**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((+)-3-циклопропил-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**217c**) (119 мг, 0,157 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,13 мл, 1,557 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и растворяли остаток в этаноле (5 мл), растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл) и декантировали. Твердое вещество сушили в вакууме, растворяли в воде (10 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлорида (-)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**217d**) (78 мг, 0,141 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,63 (s, 3H), 8,84 – 8,73 (m, 2H), 8,44 (s, 3H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,66 – 7,31 (m, 8H), 4,12 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,35 – 0,93 (m, 2H), 0,79 – 0,56 (m, 1H), 0,45 – 0,28 (m, 2H), 0,06 – 0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,63, -119,88; MS (ИЭР+): 575,5 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 10,32 [0,32, MeOH]; анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$; C, 48,34; H, 5,25; N, 11,66; эксперимент: C, 48,20; H, 5,31; N, 11,59.

Схема 218



Пример получения (+)-N-(3-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**218c**)

Стадия 1: Получение (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**218a**)

Соединение (**218a**) получали из (+)-N-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212d**) (2 г, 6,64 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**218a**) (1,65 г, 4,17 ммоль, выход 63,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,50 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,48 – 6,43 (m, 1H), 6,41 – 6,35 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,70-2,35 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,21-1,05 (m, 1H), 1,00-0,8 (m, 1H), 0,72-0,55 (s, 1H), 0,45 – 0,21 (m, 2H), 0,07 – -0,22 (m, 2H); МС (ИЭР+) 396,4 (M+1) 418,4 (M+Na); (ИЭР-) 394,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 103,57$ [0,28, MeOH].

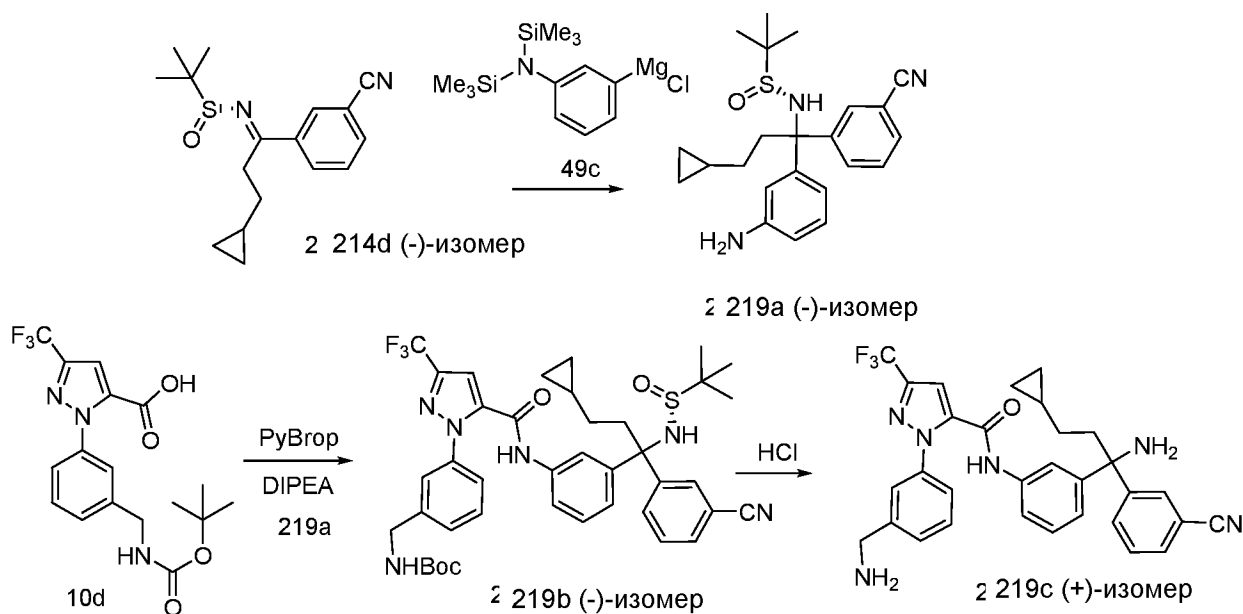
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(5-(3-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**218b**)

Соединение (**218b**) получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (1,607 г, 4,17 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**218a**) (1,5 г, 3,79 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3

схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(3-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**218b**) (1,96 г, 2,57 ммоль, выход 67,8%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 9H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,20-1,00 (m, 1H), 0,97-0,77 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), -0,01 – -0,18 (m, 2H); МС (ИЭР+) 763,5 (M+1), 785,6 (M+Na); (ИЭР-) 761,5 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 65,96 [0,285, MeOH].

Стадия 3: Получение (+)-N-(3-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**218c**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(3-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**218b**) (1,014 г, 1,329 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли конц. HCl (1,10 мл, 13,2 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и дважды очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, первую колонку элюировали смесями 0-50% СМА-80 в хлороформе, вторую колонку элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-30%) с получением свободного основания **218c** (479 мг, 0,699 ммоль, выход 52,6%) в виде белого твердого вещества. Свободное основание растворяли в этаноле (5 мл), добавляли конц. HCl (0,18 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением белого остатка, который растворяли в воде (5 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(3-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**218c**) (276 мг, 0,417 ммоль, выход 31,39%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,39 (s, 3H), 8,42 (s, 3H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,78-7,47 (m, 9H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,23-1,01 (m, 2H), 0,68 (s, 1H), 0,37 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Гц, 2H), 0,11 -0,14 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,59; МС (ИЭР+): 559,5 (M+1); ИКС (KBr) 2233 см⁻¹; оптическое вращение: [α]_D = (+) 16,72 [0,335, MeOH]; анализ, расчет для C₃₁H₂₉F₃N₆O·2HCl·3H₂O: С: 54,31; Н: 5,44; N: 12,26; эксперимент С: 54,20; Н: 5,44; N: 12,11.



Пример получения (+)-N-(3-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**219c**)

Стадия 1: Получение (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**219a**)

Соединение (**219a**) получали из (-)-N-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**214d**) (2 г, 6,64 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**219a**) (1,939 г, 4,9 ммоль, выход 74,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,52 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,46 (dt, $J = 7,9, 1,2$ Гц, 1H), 6,39 (ddd, $J = 8,0, 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,73 – 2,36 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,25-1,05 (m, 1H), 0,99 – 0,79 (m, 1H), 0,73-0,56 (m, 1H), 0,45 – 0,24 (m, 2H), 0,05 – -0,19 (m, 2H); МС (ИЭР+) 396,4 (M+1) 418,4 (M+Na); (ИЭР-) 394,6 (M-1) 430,4 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 117,6$ [0,25, MeOH].

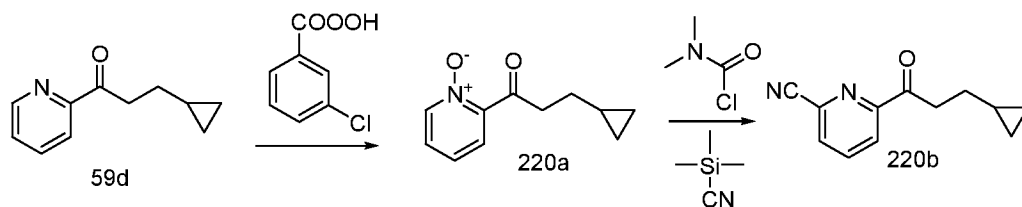
Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-(3-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-димилэтилсульфинамидо)пропил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**219b**)

Соединение (**219b**) получали из 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (1,286 г, 3,34 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-аминофенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**219a**) (1,2 г, 3,03 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3

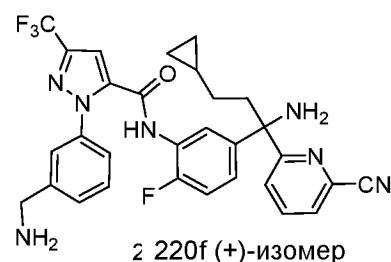
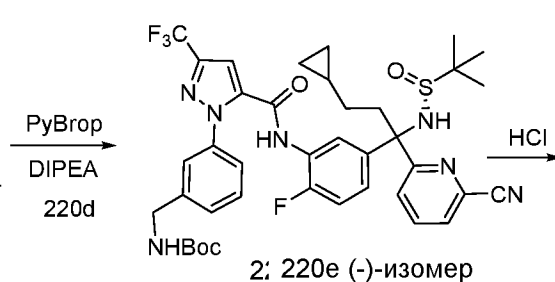
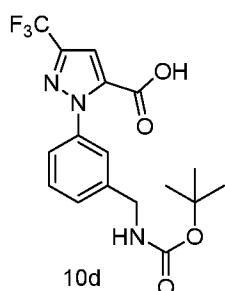
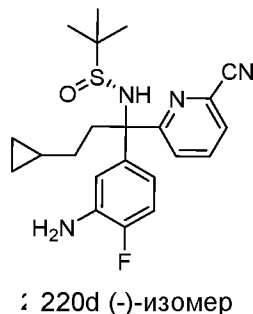
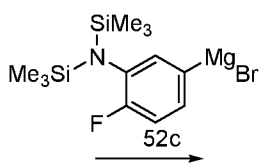
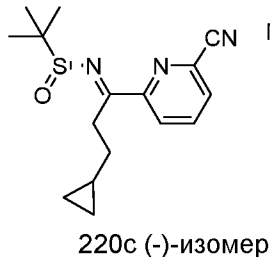
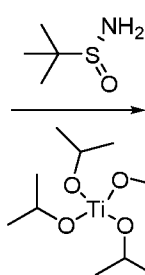
схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(3-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**219b**) (1,081 г, 1,417 ммоль, выход 46,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,32 (m, 10H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,73 – 2,36 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,12 (m, 1 H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,31 (m, 2H), -0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,58; МС (ИЭР+) 785,6 (M+Na); (ИЭР-) 761,5 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 73,68 [0,285, MeOH].

Стадия 3: Получение (+)-N-(3-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**219c**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(3-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**219b**) (0,7 г, 0,918 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли конц. HCl (0,76 мл, 9,12 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и дважды очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, первую колонку элюировали смесями 0-30% СМА-80 в хлороформе, вторую колонку элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-10%) с получением свободного основания **219c** (297 мг, 0,532 ммоль, выход 57,9%) в виде белого твердого вещества. Свободное основание (126 мг, 0,23 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли конц. HCl (0,095 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением белого остатка, который растворяли в воде (5 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(3-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**219c**) (130 мг, 0,192 ммоль, выход 83,54%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,37 (s, 3H), 8,41 (s, 3H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,76-7,48 (m, 9H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,13 (шир.s, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,19-0,99 (m, 2H), 0,77-0,60 (m, 1H), 0,46-0,30 (m, 2H), 0,14-0,12 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,60; МС (ИЭР+): 559,5 (M+1); ИКС (KBr) 2235 см⁻¹; оптическое вращение: [α]_D = (+) 7,59 [CH₃OH, 0,29]; анализ, расчет для C₃₁H₂₉F₃N₆O·2HCl·2,5H₂O: С: 55,03; Н: 5,36; N: 12,42; эксперимент С: 55,07; Н: 5,15; N: 12,30.



(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Пример получения (+)-*N*-(5-(1-амино-1-(6-циано-2-пиридинил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксиамида (**220f**)

Стадия 1: Получение 2-(3-циклопропилпропаноил)пиридин-1-оксида (**220a**)

В раствор 3-циклопропил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-она (**59d**) (2,98 г, 17,01 ммоль) в CH_2Cl_2 (120 мл), охлажденный до $\sim 0^\circ\text{C}$, добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (11,43 г, 51,0 ммоль), перемешивали при $\sim 0^\circ\text{C}$ в течение 3 часов и оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением 2-(3-циклопропилпропаноил)пиридин-1-оксида (**220a**) (1,115 г, 5,83 ммоль, выход 34,3%) в виде светло-коричневой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,30 (dt, $J = 6,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,42 (td, $J = 7,7, 1,1$ Гц, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 1,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,79 – 0,59 (m, 1H), 0,45 – 0,25 (m, 2H), 0,09 – -0,07 (m, 2H); МС (ИЭР+) 214,2 (M+Na); (ИЭР-) 190,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 6-(3-циклопропилпропаноил)пиколинитрила (**220b**)

В раствор 2-(3-циклопропилпропаноил)пиридин-1-оксида (**220a**) (1,026 г, 5,37 ммоль) и триметилсиланкарбонитрила (3,22 мл, 23,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл), охлажденный до $\sim 0^\circ\text{C}$, добавляли хлорангидрид диметилкарбаминовой кислоты (2,110 мл, 22,06 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 86 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 6-(3-циклопропилпропаноил)пиколинитрила (**220b**) (117 мг, 0,584 ммоль, выход 10,89%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,34 – 8,19 (m, 3H), 3,25 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,54 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,87 – 0,60 (m, 1H), 0,50 – 0,30 (m, 2H), 0,11 – 0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 223,2 (M+Na), (ИЭР-) 199,1 (M-1).

Стадия 3: Получение (-)-N-(1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**220c**)

Соединение (**220c**) получали из 6-(3-циклопропилпропаноил)пиколинитрила (**220b**) (1 г, 4,99 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (608 мг, 5,02 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (-)-N-(1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**220c**) (782 мг, 2,58 ммоль, выход 51,6%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,33 – 8,16 (m, 3H), 3,55-3,20 (m, 2H), 1,57 – 1,43 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 0,85 – 0,63 (m, 1H), 0,45 – 0,27 (m, 2H), 0,08 – -0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 304,3, (M+1), 326,3 (M+Na); (ИЭР-) 338,2 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 79,35$ [0,31, MeOH].

Стадия 4: Получение (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**220d**)

Соединение (**220d**) получали из (-)-N-(1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**220c**) (0,695 г, 2,291 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**220d**) (0,345 г, 0,832 ммоль, выход 36,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,49 (ddd, $J = 8,5, 4,2, 2,3$ Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,75-2,30 (m, 2H), 1,26 – 0,87 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 0,72-0,56 (m, 1H), 0,42-0,30 (m, 2H), 0,06 – -0,14 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -137,02; МС (ИЭР+): 437,4 (M+Na); (ИЭР-) 413,4 (M-1), 449,4 (M+Cl); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 7,80$ [0,205, MeOH].

Стадия 5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**220e**)

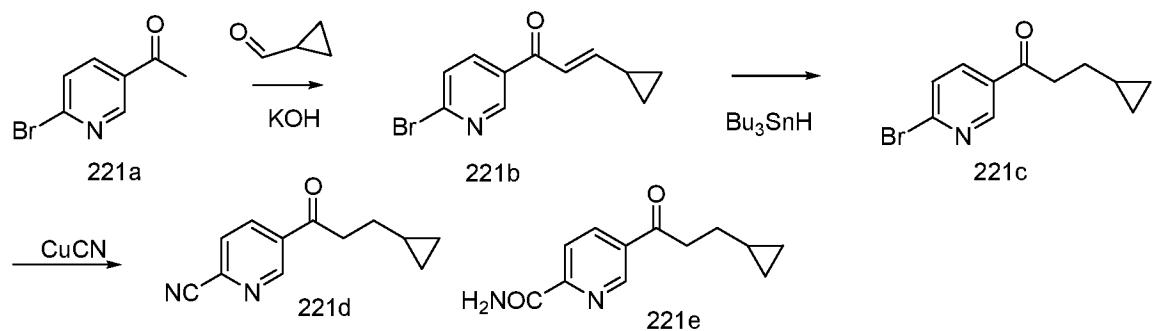
Соединение (**220e**) получали с использованием 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)-метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,34 г, 0,882 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**220d**) (323 мг, 0,779 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**220e**) (273 мг, 0,349 ммоль, выход 44,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,05 – 7,91 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,61 – 7,16 (m, 9H), 5,80 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,80 – 2,54 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,10-0,85 (m, 2H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 2H), 0,05 – -0,15 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,62, -122,28; МС (ИЭР+) 804,7 (M+Na); оптическое вращение [α]_D (-) 7,46 [0,295, MeOH].

Стадия 6: Получение (+)-N-(5-(1-амино-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**220f**)

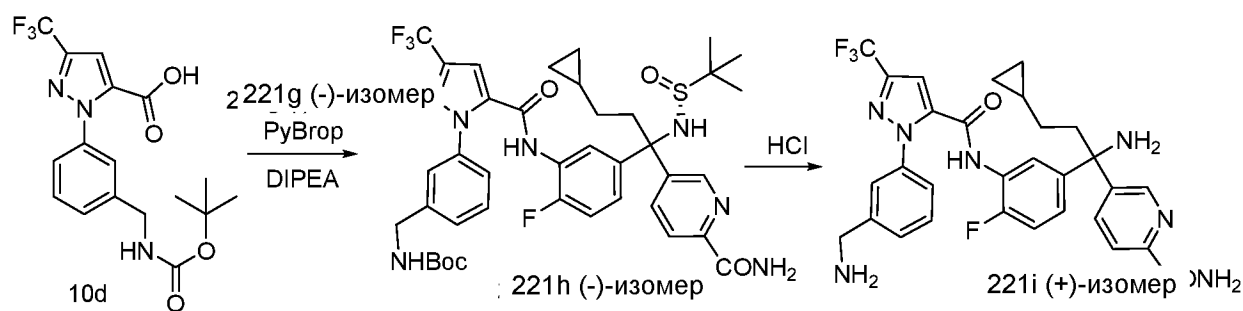
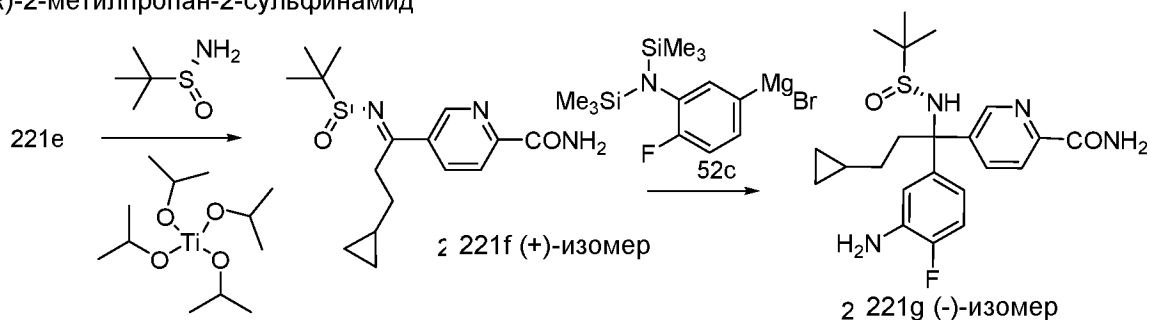
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**220e**) (144 мг, 0,184 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли конц. HCl (0,15 мл, 1,808 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и дважды очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, первую колонку элюировали смесями 0-30% СМА-80 в хлороформе, вторую колонку элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-10%) с получением свободного основания **220f** (41 мг, 0,071 ммоль, выход 38,5%) в виде белого твердого вещества. Свободное основание (41 мг, 0,071 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), добавляли конц. HCl (0,03 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением белого остатка, который растворяли в воде (2 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-1-(6-цианопиридин-2-ил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**220f**) (50 мг, 0,071 ммоль, выход 38,57%) в виде белого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,12 (s, 3H), 8,32 (s, 3H), 8,14 (s, 1H), 7,89 – 7,16 (m, 10H), 4,13 (s, 2H), 1,32-1,10 (m, 1H), 1,00-0,75 (m, 1H), 0,75-0,57 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,08 – -0,08 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,64, -119,69; МС (ИЭР+): 600,5 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+) 57,39$ [0,23, MeOH]; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_7\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С: 51,14; Н: 5,01; N: 13,92; Cl: 10,06; эксперимент: С: 51,40; Н: 4,90; N: 13,58; Cl: 10,00.

Схема 221



(R)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Пример получения (+)-5-(1-амино-1-(3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамидо)-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиколинамида (**221i**)

Стадия 1: Получение 1-(6-бромпиридин-3-ил)-3-циклопропилпроп-2-ен-1-она (**221b**)

В перемешиваемый раствор 1-(6-бромпиридин-3-ил)этанона (**221a**) (35 г, 171 ммоль) в метаноле (400 мл) при 0°C добавляли циклопропанкарбоксальдегид (21 мл, 281 ммоль), затем гидроксид калия (1М водный раствор, 35 мл, 35 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 13 часов.

Реакционную смесь подкисляли 1н. HCl (40 мл) до pH 6 и концентрировали в вакууме, поддерживая температуру бани ниже 35°C. Остаток растворяли в этилацетате (700 мл), промывали водой (300 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-(6-бромпиридин-3-ил)-3-циклопропилпроп-2-ен-1-она (**221b**) (40,45 г) в виде бесцветной жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: Получение 1-(6-бромпиридин-3-ил)-3-циклопропилпропан-1-она (**221c**)

В перемешиваемый раствор неочищенного 1-(6-бромпиридин-3-ил)-3-циклопропилпроп-2-ен-1-она (**221b**) (40,45 г), полученного на приведенной выше стадии, в ацетонитриле (300 мл) добавляли гидрид три-*n*-бутилолова (88 мл, 319 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 13 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли слои. Нижний слой экстрагировали ацетонитрилом (150 мл), объединяли оба слоя в ацетонитриле и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением 1-(6-бромпиридин-3-ил)-3-циклопропилпропан-1-она (**221c**) (11,57 г, 45,5 ммоль, выход 28,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,94 (dd, *J* = 2,6, 0,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,14 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,52 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 0,84-0,66 (m, 1H), 0,44 – 0,25 (m, 2H), 0,15 – -0,17 (m, 2H); МС (ИЭР-) 252,2 (M-1).

Стадия 3: Получение 5-(3-циклопропилпропаноил)пиколинитрила (**221d**) и 5-(3-циклопропилпропаноил)пиколинамида (**221e**)

Смесь 1-(6-бромпиридин-3-ил)-3-циклопропилпропан-1-она (**221c**) (11,23 г, 44,2 ммоль) и цианида меди (7,92 г, 88 ммоль) в ДМФ (150 мл) перемешивали при 110°C в течение 45 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и этилацетатом (500 мл). Фильтровали смесь и отделяли водный слой, экстрагировали этилацетатом. Объединяли органические слои, промывали насыщенным водным NaHCO₃ (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями этилацетата в гексанах, (от 1:0 до 4:1 до 1:1)] с получением:

1. 5-(3-циклопропилпропаноил)пиколинитрила (**221d**) (3,642 г, 18,19 ммоль, 41,2%) в виде желтой маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,23 (dd, *J* = 2,2,

0,9 Гц, 1H), 8,53 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Гц, 1H), 3,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,53 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,91 – 0,61 (m, 1H), 0,53 – 0,23 (m, 2H), 0,15 – 0,00 (m, 2H); МС (ИЭР+) 201,2 (M+1); (ИЭР-) 199,2 (M-1).

2. 5-(3-циклопропилпропаноил)пиколинамида (**221e**) (481 мг, 2,204 ммоль, выход 4,99%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Гц, 1H), 8,48 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,54 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,87 – 0,63 (m, 1H), 0,46 – 0,32 (m, 2H), 0,13 – 0,03 (m, 2H); МС (ИЭР+) 219,2 (M+1); 241,2 (M+Na).

Стадия 4: Получение (R)-(-)-5-(1-(*трет*-бутилсульфинилимино)-3-циклопропилпропил)-пиколинамида (**221f**)

Соединение **221f** получали из 5-(3-циклопропилпропаноил)пиколинамида (**221e**) (458 мг, 2,098 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (331 мг, 2,73 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 1 схемы 208, получали (R)-(-)-5-(1-(*трет*-бутилсульфинилимино)-3-циклопропилпропил)пиколинамид (**221f**) (393 мг, 1,223 ммоль, выход 58,3%) в виде светло-желтой густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,52 – 3,27 (m, 2H), 1,59 – 1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,87 – 0,62 (m, 1H), 0,50 – 0,28 (m, 2H), 0,12 – 0,00 (m, 2H); МС (ИЭР+) 344,3 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 7,27$ [0,11, MeOH].

Стадия 5: Получение 5-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)пиколинамида (**221g**)

Соединение (**221g**) получали из (R)-(-)-5-(1-(*трет*-бутилсульфинилимино)-3-циклопропилпропил)пиколинамида (**221f**) (373 мг, 1,16 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 2 схемы 208, получали 5-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)пиколинамид (**221g**) (287 мг, 0,663 ммоль, выход 57,2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 – 8,49 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 – 7,87 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,56-6,46 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,62-2,38 (m, 2H), 1,30 – 0,77 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,42-0,30 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,02 – -0,15 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,37; МС (ИЭР+) 455,4 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 78,75$ [0,16, MeOH].

Стадия 6: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(6-карбамоилпиридин-3-ил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**221h**)

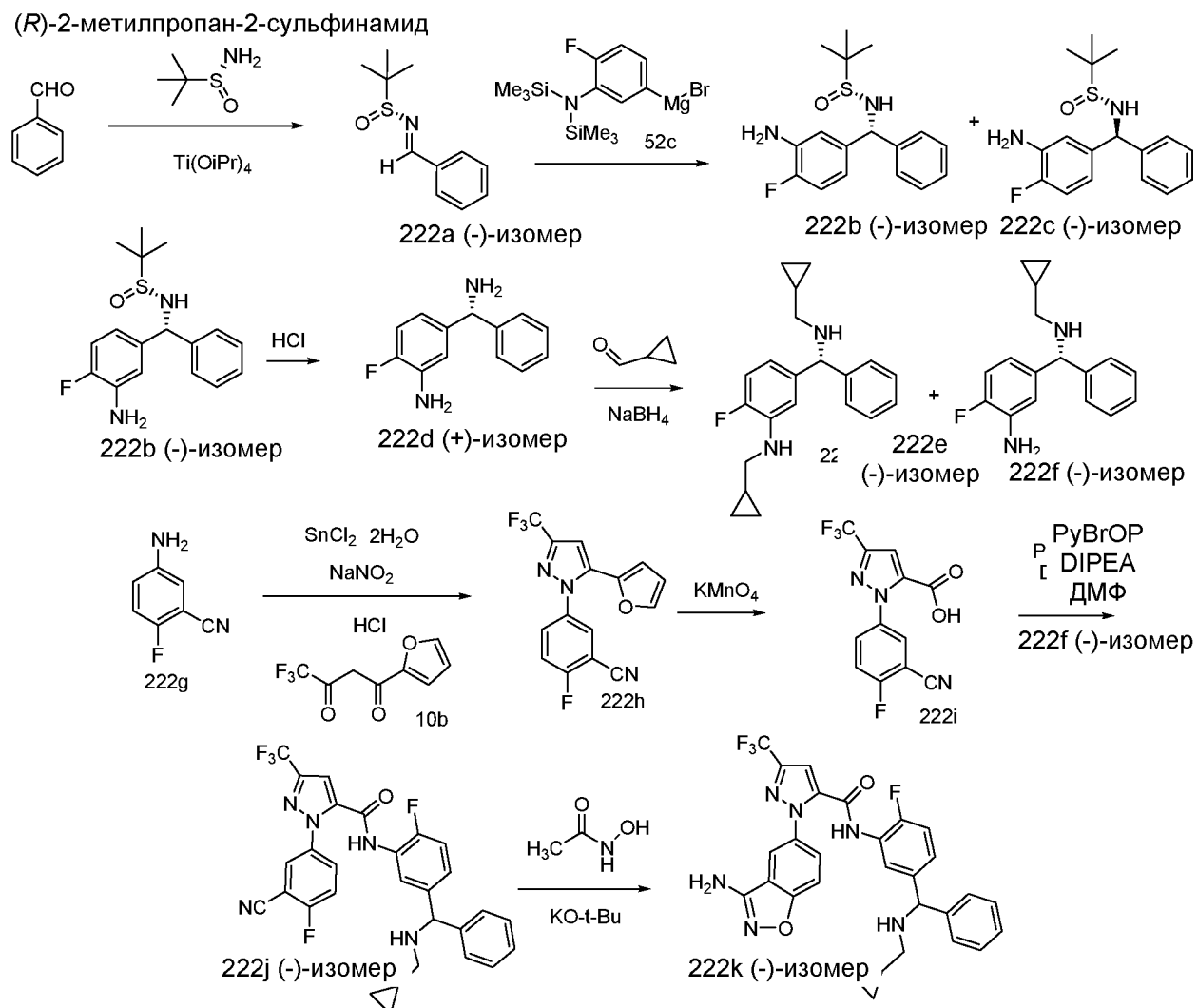
Соединение (**221h**) получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (290 мг, 0,751 ммоль) и 5-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-пиколинамида (**221g**) (260 мг, 0,601 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(6-карбамоилпиридин-3-ил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**221h**) (115 мг, 0,144 ммоль, выход 19,17%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,69 – 7,20 (m, 10H), 5,71 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,15-1,13 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), 0,00 – -0,15 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,81, -122,88; МС (ИЭР+) 822,5 (M+Na), (ИЭР-) 798,5 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 44,71 [0,085, MeOH].

Стадия 7: Получение (+)-5-(1-амино-1-(3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиколинамида (**221i**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(6-карбамоилпиридин-3-ил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**221h**) (100 мг, 0,125 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли конц. HCl (0,11 мл, 1,325 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме и суспендировали полученный остаток в этаноле (2 мл) и растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (20 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали диэтиловым эфиром. Полученный остаток растворяли в воде (1 мл) и лиофилизировали с получением гидрохлорида (+)-5-(1-амино-1-(3-(1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиколинамида (**221i**) (42 мг, 0,059 ммоль, выход 47,38%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,60 (s, 3H), 8,68 – 8,62 (m, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,18 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Гц, 2H), 4,11 (q, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 1,27 – 0,99 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,43 – 0,32 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц,

ДМСО- d_6) δ -60,83, -120,35; МС (ИЭР+) 618,462 (M+Na), (ИЭР-) 594,458 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 7,55$ [0,265, MeOH]; анализ, расчет для $C_{30}H_{29}F_4N_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 2,25H_2O$: С, 50,82; Н, 5,05; Cl, 10,00; N, 13,83; эксперимент: С, 50,87; Н, 5,41; Cl, 10,23; N, 13,44.

Схема 222



Пример получения (-)-1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоамида (**222k**)

Стадия 1: Получение (*R*)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222a**)

В перемешиваемый раствор бензальдегида (259 мл, 2541 ммоль) в тетрагидрофуране (2500 мл) добавляли (*R*)-2,4,6-триизопропилбензолсульфинамид (280 г, 2310 ммоль), тетраизопропоксититан (1382 мл, 4620 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов. Реакционную смесь разбавляли 1 л солевого раствора при

интенсивном перемешивании, затем этилацетатом (6 л) и перемешивали в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь, промывали этилацетатом (6x2 л). Объединяли органические слои, промывали раствором метабисульфита натрия (329 мл, 1733 ммоль), водой (462 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1,5 кг, элюировали смесями 20% этилацетата в гексане) с получением (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222a**) (472,51 г, 2257 ммоль, выход 98%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,57 (s, 1H), 8,03 – 7,89 (m, 2H), 7,70 – 7,48 (m, 3H), 1,19 (s, 9H); МС (ИЭР+) 232,18 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-)$ 112,11 [4,155, $CHCl_3$].

Стадия 2: Получение (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) и (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222c**)

Партия 1:

В раствор (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222a**) (475 г, 2269 ммоль) в толуоле (4 л), охлажденный до $-11^\circ C$, по каплям добавляли свежеприготовленный реактив Гриньяра бромид (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (4,75 л, 3563 ммоль) в течение 70 минут, поддерживая внутреннюю температуру от $-11,1$ до $-10^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре до завершения взаимодействия (завершение взаимодействия проверяли путем ТСХ). Реакцию гасили 1н. $KHSO_4$ при $-10^\circ C$. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x2 л). Объединяли органические слои, промывали водой (2x2 л), солевым раствором (3,5 л), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенной маслянистой жидкости, содержащей смесь диастереомеров (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) и (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222c**) [(д.и. = 72/28), 727 г, 2269 ммоль]. К неочищенному остатку в 22 л колбе добавляли IPA (2000 мл) и грели при температуре обратной конденсации при перемешивании (30 минут для полного растворения). Реакционную смесь охлаждали до $27^\circ C$ в течение 5 минут при осторожном перемешивании. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали IPA (5x100 мл), сушили на воздухе в течение 24 часов с получением (R)-N-((R)-(3-амино-

4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) (351 г, выход 48,3%, д.и. = 94,63%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Партия 2:

Указанный выше способ проводили повторно с использованием (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222a**) (0,500 кг, 2,389 моль) с получением (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) (329 г, выход 43%, д.и. = 93,58%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Партия 3:

Указанный выше способ проводили повторно с использованием (R)-(-)-N-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222a**) (409 г, 1953 ммоль) с получением (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) (264 г, выход 42%, д.и. = 94,33%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Вторая кристаллизация: Объединяли три полученные выше партии в 22 мл широкогорлой колбе для роторного испарителя, оборудованной механической мешалкой, содержащей смесь диастереомеров (**222b**) и (**222c**) (партия 1, 351 г, выход 48,3%, д.и. = 94,63%), (партия 2, 329 г, выход 43%, д.и. = 93,58%) и (партия 3, 264 г, выход 42%, д.и. = 94,33%), добавляли IPA (4000 мл) и грели при температуре обратной конденсации при перемешивании (50 минут для полного растворения). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи при осторожном перемешивании (13°C). Твердое вещество кристаллизовалось после охлаждения в течение примерно 1 часа, продолжали перемешивать в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали IPA (1x100 мл и 2x200 мл), сушили в глубоком вакууме в течение 24 часов с получением (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) (872 г, выход 92%, д.и. = 99,2852%) в виде белого кристаллического твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,40 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,4, 4,4, 2,2 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,33 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -137,36; ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 151,32, 148,19, 143,13, 139,74, 139,70, 128,22, 127,63, 126,93, 115,04, 114,98, 114,91, 114,82, 114,60, 114,35, 61,88, 55,42, 22,77; оптическое вращение: [α]_D = (-) 70,70 (MeOH, 1,065); анализ, расчет для C₁₇H₂₁FN₂OS: C, 63,72; H, 6,61; N, 8,74; эксперимент: C, 63,74; H, 6,74; N, 8,74.

Данные для (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222c**): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m,

2H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 6,51 (ddd, $J = 8,4, 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,09 (s, 2H, 1H обмен с D₂O), 1,14 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -137,32; МС (ИЭР+) 321,3 (M+1), 343,3 (M+Na), 663,5 (2M+Na); МС (ИЭР-) 319,3 (M-1), оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 73,21$ (MeOH, 2,505).

Стадия 3: Получение (+)-5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**222d**)

В механически перемешиваемую взвесь (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) (99,13 г, 309 ммоль) в МТБЭ (600 мл) добавляли 4М HCl (в диоксане) (162 мл, 650 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 11 часов. Твердое вещество начинало образовываться сразу после начала добавления HCl. Анализ ТСХ указывал на наличие непрореагировавшего исходного вещества, добавляли дополнительное количество 4М HCl (в диоксане) (162 мл, 650 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Выпаривали избыток метанола, смесь подщелачивали 3н. NaOH (455 мл) и экстрагировали соединение этилацетатом (2x750 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Твердое вещество растирали с гексанами, перемешивали в течение 1 часа и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования с получением (+)-5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**222d**) (38,0 г, выход 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 6,6, 1,2$ Гц, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,54 (ddd, $J = 8,3, 4,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H, обмен с D₂O), 4,96 (s, 1H), 2,71 (s, 2H, обмен с D₂O); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -138,12; МС (ИЭР+) 217,2 (M+1); 215,1 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 1,47$ (0,545, MeOH).

Стадия 4: Получение (-)-N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**222e**) и (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**222f**)

В перемешиваемый раствор (+)-5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**222d**) (5,312 г, 24,56 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли циклопропанкарбоксальдегид (1,944 мл, 25,8 ммоль) при 0°C в течение 10 минут и перемешивали в течение 30 минут. В полученную смесь несколькими порциями добавляли боргидрид натрия (1,859 г, 49,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Выпаривали избыток растворителя и обрабатывали остаток водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл).

Объединяли органические слои, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением

1. (-)-N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**222e**) (0,663 г, выход 8%) в виде желтой маслянистой жидкости; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,96 - 6,75 (m, 2H), 6,55 (ddd, $J = 8,3, 4,6, 2,0$ Гц, 1H), 5,26 (td, $J = 6,0, 2,3$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 4,71 (s, 1H), 2,93 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,27 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H, 1H, обмен с D_2O), 1,09 - 0,84 (m, 2H), 0,39 (m, 4H), 0,25 - 0,15 (m, 2H), 0,09 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -137,56; МС (ИЭР+) 325,4 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 6,67$ [0,27, метанол].
2. (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**222f**) (4,84 г, выход 73%) в виде желтой маслянистой жидкости; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,55 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H, обмен с D_2O), 4,67 (s, 1H), 2,25 (td, $J = 9,6, 5,3$ Гц, 3H; 1H обмен с D_2O), 1,04 - 0,80 (m, 1H), 0,50 - 0,28 (m, 2H), 0,11 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -137,92; МС (ИЭР-) 269,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 12,24$ [1,275, $CHCl_3$]; хиральную чистоту проверяли путем хиральной ВЭЖХ на хиральной колонке AD-H, 1 мл/мин, растворитель: 95% гексана, 5% изопропанола, $УФ = 260$ нм, 25°C (>99,99 э.и.).

Стадия 5: Получение 5-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**222h**)

В суспензию 5-амино-2-фторбензонитрила (**222g**) (25 г, 184 ммоль) в 12н. HCl (55,1 мл, 661 ммоль) добавляли раствор нитрита натрия (15,21 г, 220 ммоль) в воде (75 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа в смесь добавляли дигидрат хлорида олова (II) (83 г, 367 ммоль), предварительно растворенный в 12н. HCl (55,1 мл, 661 ммоль), с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C. После перемешивания в течение 2 часов добавляли раствор 4,4,4-трифтор-1-(фуран-2-ил)бутан-1,3-диона (**10b**) (37,9 г, 184 ммоль) в этаноле (305 мл) и грели при 60°C в течение 21 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме для удаления этанола. Водный слой подщелачивали насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3x500 мл). Объединяли органические слои, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 750 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-

100%] с получением 5-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**222h**) (11,5 г, 35,8 ммоль, выход 19,49%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 (dd, $J = 5,7, 2,7$ Гц, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,59 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H); МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 665,3 (2M+Na).

Стадия 6: Получение 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**222i**)

В перемешиваемый раствор 5-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила (**222h**) (11,1 г, 34,6 ммоль) в ацетоне (200 мл) по каплям добавляли раствор перманганата калия (38,2 г, 242 ммоль) в воде (100 мл) в течение 30 минут. Полученную смесь грели при 60°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию 2-пропанолом (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали через Celite, промывали смесью ацетон/вода (2x50 мл), метанолом (2x75 мл). Органический растворитель удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Реакционную смесь подщелачивали 1n. NaOH, промывали диэтиловым эфиром (2x150 мл). Водный слой выливали в колотый лед, очень осторожно подкисляли 1n. водн. HCl при постоянном перемешивании. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали гексанами (2x50 мл), сушили над P_2O_5 с получением 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**222i**) (8,384 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,03 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,36 (dd, $J = 5,7, 2,7$ Гц, 1H), 8,07 (ddd, $J = 9,0, 4,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77, -106,91; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 300,2 (M+1); МС (ИЭР $^+$) 298,2 (M-1), 597,3 (2M-1).

Стадия 7: Получение (-)-1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**222j**)

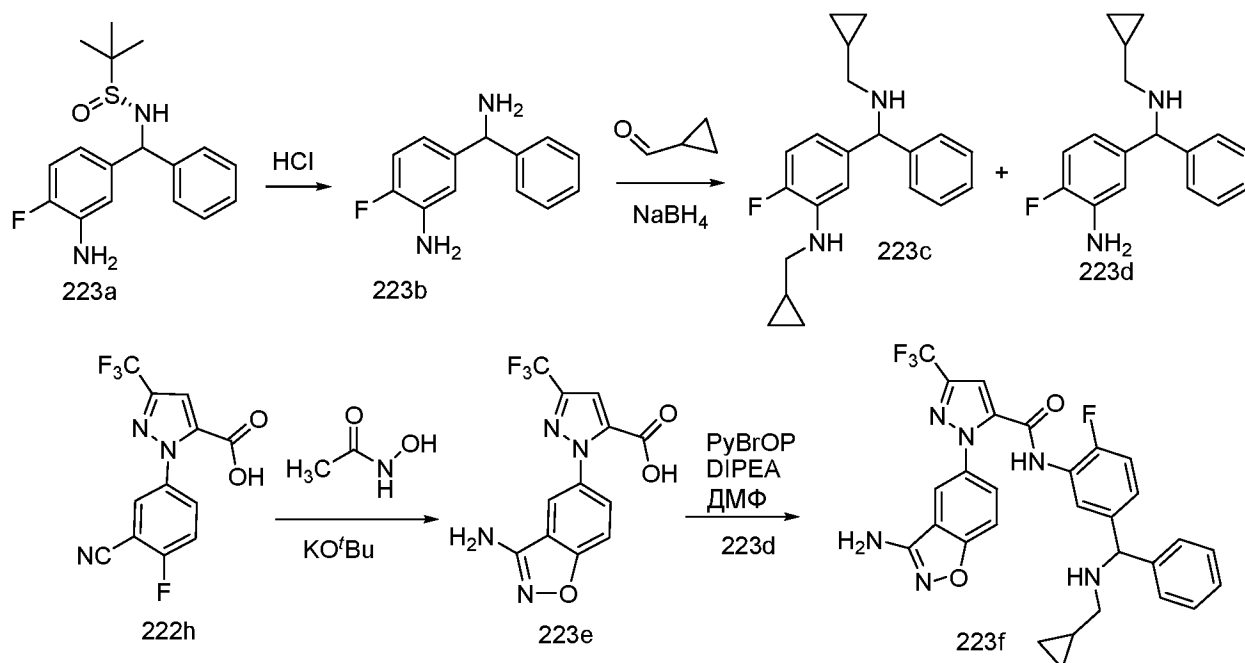
Соединение **222j** получали из 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**222i**) (1,461 г, 4,88 ммоль) и (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторанилина (**222f**) (1,1 г, 4,07 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали (-)-1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**222j**) (2,239 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,28 (dd, $J = 5,7, 2,7$ Гц, 1H), 8,00 (ddd, $J = 9,2, 4,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,55 (dd, $J = 7,5,$

2,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 1,02 - 0,84 (m, 1H), 0,47 - 0,28 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -107,26, -123,06; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^-$) 550,04 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 5,6$ [0,25, CH $_3$ OH].

Стадия 8: Получение (-)-1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**222k**)

В раствор *трет*-бутоксид калия (1,481 г, 13,20 ммоль) и ацетогидроксамовой кислоты (0,991 г, 13,20 ммоль) в ДМФ (20 мл), который перемешивали в течение 35 минут при комнатной температуре, добавляли (-)-1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**222j**) (2,206 г, 4 ммоль) в ДМФ (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл водного хлорида аммония и 100 мл EtOAc. Отделяли водный слой и экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO $_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (первая колонка: силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах; вторая колонка: силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-50% СМА80 в хлороформе; третья колонка: силикагель, 40 г) с получением (-)-1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**222k**) (0,221 г, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,49 (s, 1H, обмен с D $_2$ O), 8,07 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,71 - 7,51 (m, 4H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 6,59 (s, 2H, обмен с D $_2$ O), 4,82 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,26 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,89 (td, $J = 7,4, 3,8$ Гц, 1H), 0,45 - 0,27 (m, 2H), 0,03 (dt, $J = 5,0, 2,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,59, -123,45; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 565,5 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 8,3$ [0,265, CH $_3$ OH].

Схема 223



Пример получения 1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**223f**)

Стадия 1: Получение 5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**223b**)

(R)-N-((3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**223a**)

получали из надосадочной жидкости, полученной при кристаллизации смеси диастереомеров (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) и (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222c**), полученной на схеме 222. Соединение **223b** получали из (R)-N-((3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**223a**) (27,8 г, 87 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 222, получали 5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилин (**223b**) (14 г, 75%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 6,7, 1,2$ Гц, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,54 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 2,13 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -138,30; МС (ИЭР) 215,1 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**223c**) и 5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**223d**)

Соединения **223c** и **223d** получали из 5-(амино(фенил)метил)-2-фторанилина (**223b**) (1,081 г, 5,00 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 4 схемы 222, получали:

1. N-(циклопропилметил)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилин (**223c**) (0,194 г, 0,598 ммоль, выход 11,96%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,56 (ddd, $J = 8,2, 4,6, 2,1$ Гц, 1H), 5,29 (td, $J = 5,9, 2,3$ Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,94 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,38 – 2,20 (m, 3H), 1,10 – 0,97 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,40 (m, 4H), 0,21 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -137,78; МС (ИЭР+) 325,3 (M+1); (ИЭР-) 323,2 (M-1).
2. 5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилин (**223d**) (0,795 г, 2,94 ммоль, выход 58,8%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,27 (tt, $J = 6,6, 0,9$ Гц, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,54 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 3H), 0,91 (m, 1H), 0,44 – 0,30 (m, 2H), 0,09 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -137,95; МС (ИЭР+) 271,2 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**223e**)

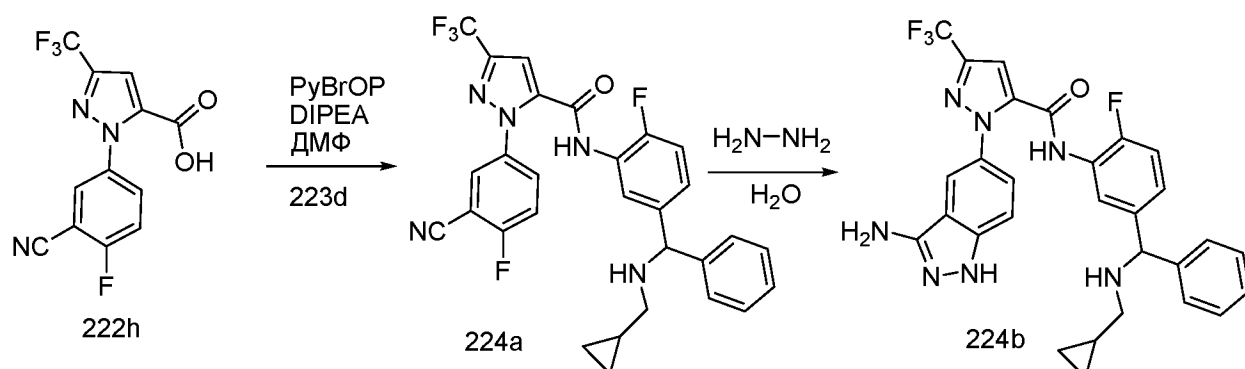
Соединение **223e** получали из 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**222h**) (2 г, 6,68 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 8 схемы 222, получали 1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**223e**) (1,823 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 6,57 (s, 2H, обмен с D_2O); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,63; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 313,2 (M+1), МС (ИЭР-) 311,1 (M-1), 623,3 (2M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**223f**)

Соединение **223f** получали из 1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**223e**) (0,577 г, 1,849 ммоль) и 5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**223d**) (0,5 г, 1,849 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 3 схемы 208, получали 1-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**223f**) (0,171 г, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,37 (t, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,03 – 7,80 (m, 4H), 7,72 – 7,42 (m, 7H), 6,88 (s, 2H), 5,12 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 2,73

(m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,53 (d, $J = 2,4$ Гц), -123,40; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 565,4 (M+1).

Схема 224



Пример получения 1-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**224b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**224a**)

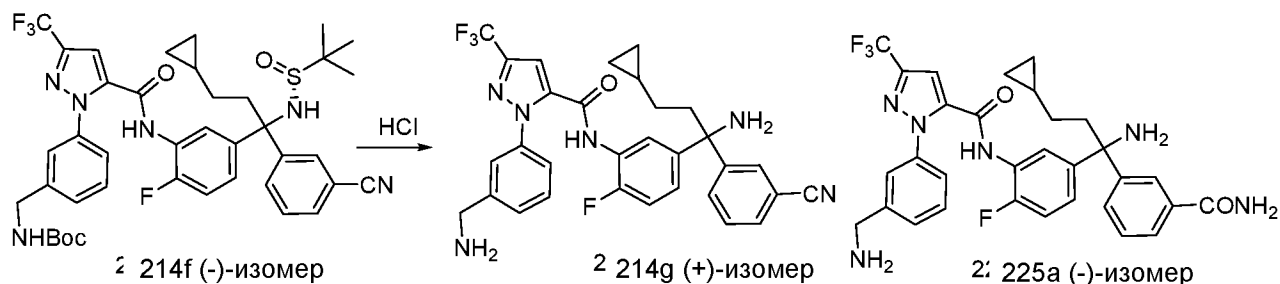
Соединение **224a** получали из 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**222h**) (1,217 г, 4,07 ммоль) и 5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторанилина (**223d**) (1,1 г, 4,07 ммоль) согласно описанию стадии 3 схемы 208, получали 1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**224a**) (1,38 г, 2,502 ммоль, выход 61,5%) в виде белого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР $^+$) 552,4 (M+1); МС (ИЭР $^-$) 550,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)- (фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**224b**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)- (фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**224a**) (0,7 г, 1,269 ммоль) в н-бутаноле (20 мл) добавляли гидрат гидразина (1,539 мл, 31,7 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 24 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%] с получением 1-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**224b**) (0,197 г, выход 27%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,90 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 5H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,25 (m, 2H), 0,97 - 0,80 (m, 1H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), 0,02 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,62, -123,79; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 564,4 (M+1); МС (ИЭР⁻) 562,3 (M-1).

Схема 225



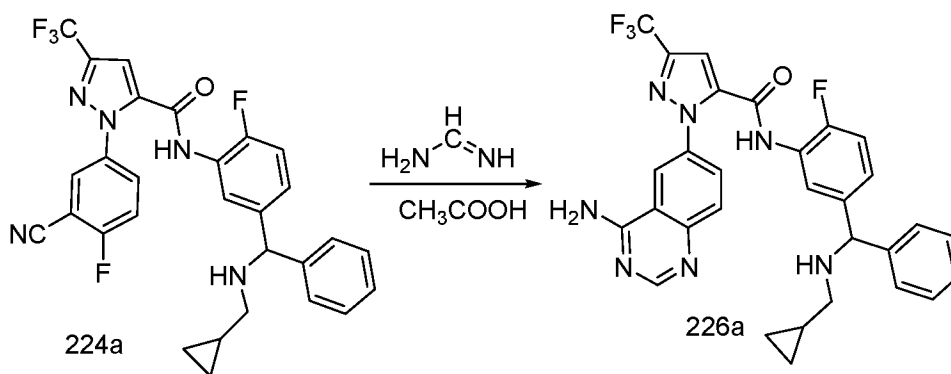
Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-карбамоилфенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**225a**)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**214f**) (7,268 г, 9,31 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляли конц. HCl (7,80 мл, 94 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме с получением белого твердого вещества (7,173 г). Белое твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**214g**), содержащего примесь NH₄Cl, который повторно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 50%) с получением свободного основания **214g** (4,567 г) в виде белого твердого вещества.

Свободное основание **214g** (4,45 г) растворяли в метаноле (150 мл) и добавляли 4н. HCl (водн., 8,0 мл), затем концентрировали досуха в вакууме с получением соли HCl **214g** (4,622 г) в виде белого твердого вещества, содержащего примесь (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-карбамоилфенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**225a**), что было связано с применением

разбавленной HCl; твердое вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением свободного основания **214g** (3,8 г), затем **225a** (150 мг, 0,252 ммоль, выход 3,64%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,05 - 7,84 (m, 2H), 7,66 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,02 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,04 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,72, -124,42; МС (ИЭР+) 595,5 (M+1), 617,5 (M+Na), (ИЭР-) 593,4 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 61,23; Н, 5,22; N, 13,82; эксперимент: С, 61,29; Н, 5,40; N, 13,82; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 0,54$ [1,15, метанол].

Схема 226

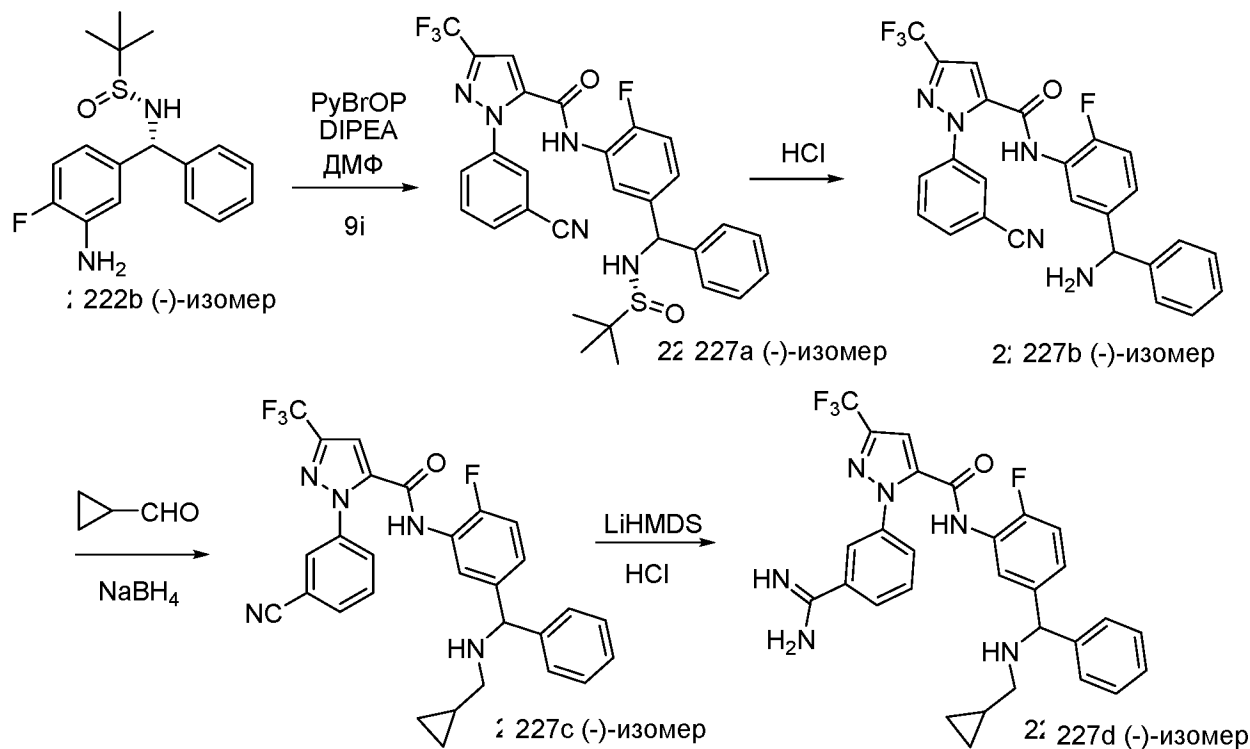


Пример получения 1-(4-аминохиназолин-6-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**226a**)

В перемешиваемый раствор 1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**224a**) (0,7 г, 1,269 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (20 мл) добавляли ацетат формимидамида (1,321 г, 12,69 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [первая колонка: силикагель, 24 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%; вторая колонка: силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетат/метанол (9:1) в гексанах, 0-100%] с получением 1-(4-аминохиназолин-6-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**226a**) (0,113 г, выход 15%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,52 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,47 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 7,97 (s, 2H, обмен с D_2O), 7,83 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц,

1H), 7,73 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,57 (dd, $J = 7,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,38 (dt, $J = 6,5, 1,4$ Гц, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,25 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,45 - 0,25 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76, -123,39; МС (ИЭР+) 576,4 (M+1); МС (ИЭР-) 574,4 (M-1).

Схема 227



Пример получения (-)-1-(3-карбамимидаилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227d**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианфенил)-N-(5-((-)-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227a**)

В раствор (-)-N-((R)-3-амино-4-фторфенил)(фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**222b**) (0,872 кг, 2,72 моль) в ДМФ (10 мл) добавляли 1-(3-цианфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**9i**) (0,765 кг, 2,72 моль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,37 л, 13,61 моль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 1,4 кг, 2,99 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество **9i** (153 г, 0,54 моль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (470 мл) и гексафторфосфата бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 280 г), ДМФ (500 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество **9i** (77 г, 0,274 моль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (470 мл) и гексафторфосфата бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 140 г), (ДМФ 500 мл) и перемешивали при комнатной

температуре в течение 24 часов. После перемешивания в течение 72 часов при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом (8 л), промывали водой (14 л), соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали досуха с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-((-)-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227a**) (3108,6 г) в виде беловатого твердого вещества, который был достаточно чистым для применения на следующей стадии. Образец для анализа готовили путем растворения 1,6 г неочищенного вещества в изопропанол (24 мл) при нагревании. Смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи при перемешивании и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования, промывали изопропанолом и сушили в вакууме в течение ночи с получением 0,6 г соединения **227a** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 6,9, 2,2 Гц, 1H), 7,41 - 7,18 (m, 7H), 6,08 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 1,12 (s, 9H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 156,11, 152,88, 142,57, 140,13, 140,09, 139,81, 138,41, 132,99, 130,48, 130,35, 129,27, 127,66, 127,18, 126,71, 126,61, 125,31, 123,85, 123,68, 117,76, 115,93, 115,66, 111,83, 108,09, 61,71, 55,55, 22,75; ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,99, -122,46; МС (ИЭР+) 584,1 (M+1); (ИЭР-) 582,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-)$ 49,20 (1,065, метанол); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: С, 59,68; Н, 4,32; N, 12,00; эксперимент: С, 59,37; Н, 4,61; N, 11,96.

Стадия 2: Получение гидрохлорида (-)-N-(5-(амино(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227b**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((-)-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227a**) (550 г, 942 ммоль) в MeOH (6 л) по каплям при комнатной температуре добавляли хлороводород (0,415 л, 1659 ммоль, 4н. в 1,4-диоксане) в течение 30 минут и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество хлороводорода (70 мл, 4н. в 1,4-диоксане) и (65 мл, 4н. в 1,4-диоксане) с 30 минутным интервалом, перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (1 ч) концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Полученный остаток растирали с гексанами (2 л) и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования, промывали гексанами и сушили в вакууме с получением гидрохлорида (-)-N-(5-(амино(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227b**) (489,3 г). Образец для анализа готовили путем перекристаллизации из изопропанола, получали **227b** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,02 (s, 3H), 8,13

(d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 7H), 5,70 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,99, -120,98; МС (ИЭР+) 480,2 (M+1); (ИЭР-) 478,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 3,60$ [1,11, CH_3OH], анализ, расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 55,77; Н, 3,84; Cl, 6,58; N, 13,01; эксперимент: С, 55,87; Н, 3,98; Cl, 6,46; N, 12,91.

Стадия 3: Получение (-)-1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**227c**)

В перемешиваемый раствор (-)-N-(5-(амино(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**227b**) [(50,52 г, 105 ммоль), который превращали в свободное основание с использованием водного NaHCO_3 и путем экстракции в этилацетате и сушки в вакууме перед применением для взаимодействия] в метаноле (530 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (9,84 мл, 132 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакцию осторожно гасили боргидридом натрия (8,14 г, 211 ммоль) при охлаждении в смеси лед/вода (внутренняя температура во время добавления составляла от 6°C до 10°C), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Выпаривали метанол в вакууме и обрабатывали остаток водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (2x1 л, 0,5 л). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2 кг, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-60%) с получением (-)-1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**227c**) (39,85 г, выход 71%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,97 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 7,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,45 - 7,12 (m, 7H), 4,83 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,26 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,45 - 0,28 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,86, -123,17; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 534,2 (M+1); 532,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 7,83$ [0,23, MeOH].

Стадия 4: Получение (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**227d**)

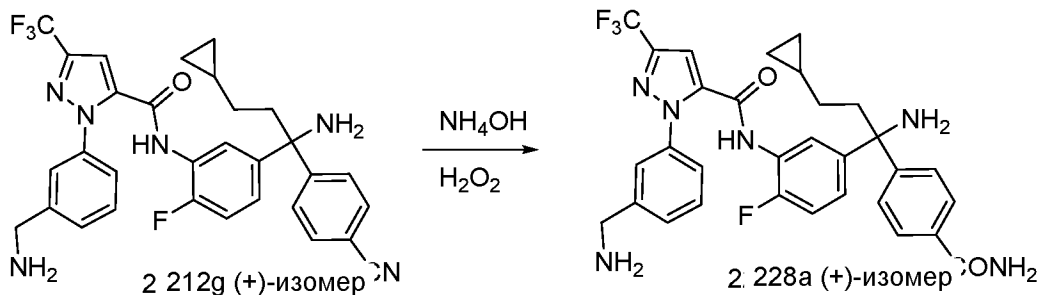
В раствор (-)-1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**227c**) (1,0 г, 1,874 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли LiHMDS (1M в ТГФ, 4,00 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество LiHMDS (1M в ТГФ, 4,00 мл, 4,00 ммоль) и грели реакционную смесь при температуре обратной конденсации в течение 5,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток подкисляли 1н. KHSO_4 (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями CMA80 в CHCl_3 , от 0 до 100%) с получением свободного основания (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227d**) (0,205 г, выход 20%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 7,97 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,91 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 15,0, 7,7$ Гц, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 2,26 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+): 551,4 (M+1); 549,4 (M-1).

Получение соли HCl (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227d**)

В перемешиваемый раствор свободного основания **227d** (0,152 г, 0,276 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли конц. HCl (0,115 мл, 1,380 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Выпаривали раствор досуха с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227d**) (0,165 г, 0,248 ммоль, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.

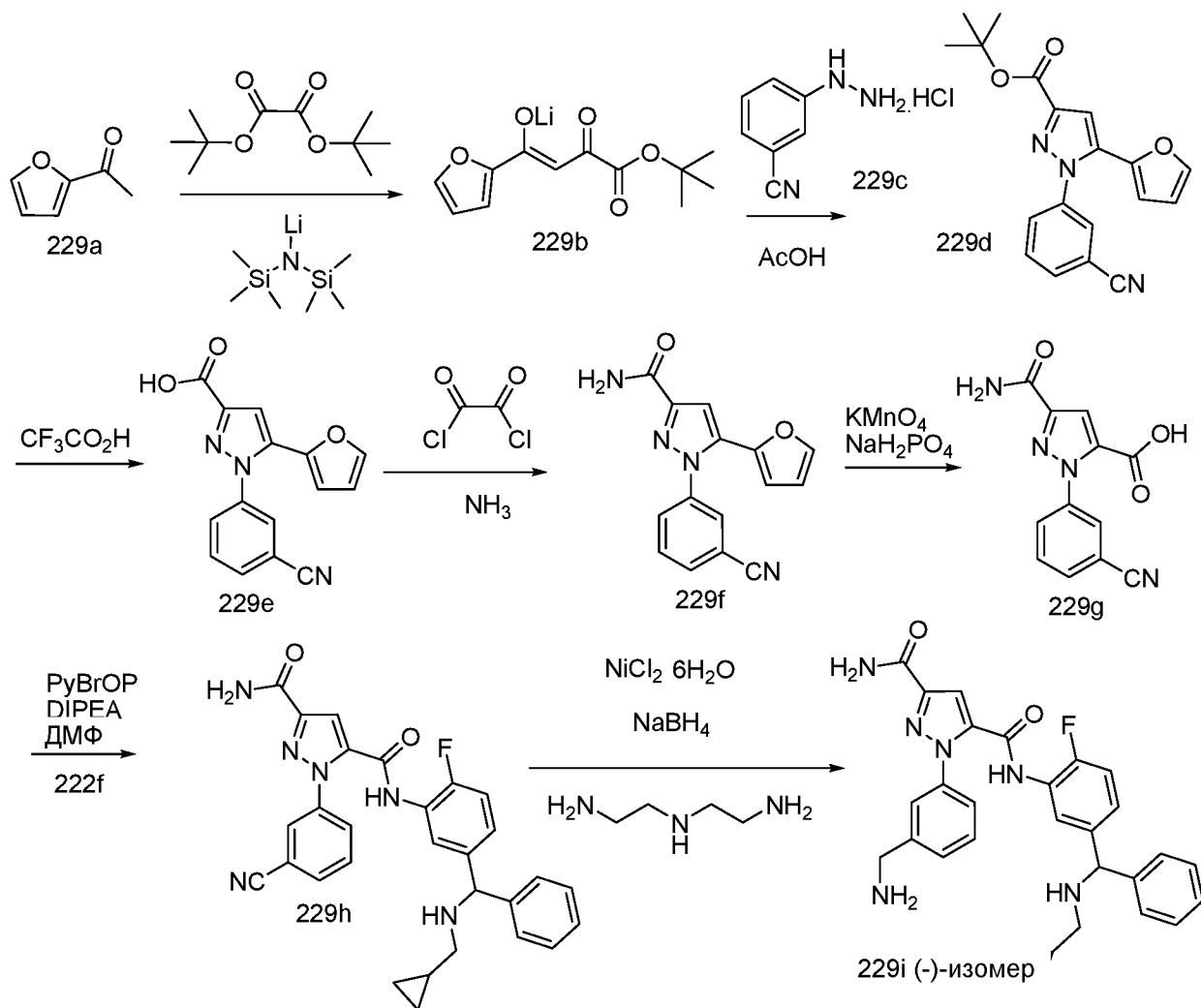
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 10,84 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,20 (s, 2H, обмен с D_2O), 9,53 (s, 2H, обмен с D_2O), 9,29 (s, 2H, обмен с D_2O), 8,03 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,97 (dt, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J = 9,2, 7,3, 2,1$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 4H), 7,50 - 7,32 (m, 4H), 5,65 (t, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,71 (d, $J = 11,3$ Гц, 2H), 1,18 - 1,13 (m, 1H), 0,65 - 0,45 (m, 2H), 0,30 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -60,87, -120,21; МС (ИЭР+) 551,4 (M+1); МС (ИЭР-) 549,34 (M-1), 585,36 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 1,57$ [0,51, CH_3OH]; анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: С, 52,46; Н, 4,93; N, 12,66; эксперимент: С, 52,62; Н, 4,89; N, 12,27.



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**228a**)

В перемешиваемый раствор (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**212g**) (80 мг, 0,123 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксид аммония (10 мл, 257 ммоль), пероксид водорода (1 мл, 32,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество пероксида водорода (1 мл, 32,6 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 24 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме; удаляли оставшуюся воду путем перегонки в виде азеотропа с этанолом (50 мл). Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**228a**) (32 мг, 0,054 ммоль, выход 43,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 7,9, 2,6 Гц, 4H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 7,16 (t, J = 9,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,32 - 2,11 (m, 4H), 1,13 - 0,90 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,42 - 0,25 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,72, -124,35 (q, J = 9,8, 7,8 Гц); МС (ИЭР+) 595,5 (M+1), 617,5 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 8,57$ [0,21, CH_3OH].

Схема 229



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N5-(5-((циклопропилметиламино)фенил)-метил)-2-фторфенил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (**229i**)

Стадия 1: Получение (Z)-4-трет-бутоксид-1-(фуран-2-ил)-3,4-диоксобут-1-ен-1-олата лития (**229b**)

К LiHMDS (134 мл, 134 ммоль, 1М раствор в ТГФ) в диэтиловом эфире (410 мл), охлажденному до -78°C , за один раз добавляли 1-(фуран-2-ил)этанон (**229a**) (14 г, 127 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. В полученную смесь добавляли раствор ди-трет-бутилоксалата (25,7 г, 127 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Фильтровали смесь и промывали полученное желтое твердое вещество диэтиловым эфиром (100 мл), сушили в вакууме с получением (Z)-4-трет-бутоксид-1-(фуран-2-ил)-3,4-диоксобут-1-ен-1-олата лития (**229b**) (23,6 г, 97 ммоль, выход 76%), который использовали в таком виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,75 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,95 (dd, J

= 3,4, 0,9 Гц, 1H), 6,56 (dd, $J = 3,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 1,46 (s, 9H); МС (ИЭР-) 237,059 (M-1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**229d**)

К (Z)-4-трет-бутокси-1-(фуран-2-ил)-3,4-диоксобут-1-ен-1-олату лития (**229b**) (21,59 г, 88 ммоль) и гидрохлориду 3-гидразинилбензонитрила (**229c**) (15 г, 88 ммоль) добавляли АсОН (400 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 300 г, элюировали 25% смесью этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**229d**) (24,658 г, 73,5 ммоль, выход 83%) в виде желтой маслянистой жидкости, которая отверждалась при стоянии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,10 – 7,98 (m, 2H), 7,88 – 7,72 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,56 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Гц, 1H), 6,41 (dd, $J = 3,4, 0,8$ Гц, 1H), 1,55 (s, 9H); МС (ИЭР+) 358,3 (M+Na).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**229e**)

В раствор трет-бутил-1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**229d**) (23 г, 68,6 ммоль) в дихлорметане (250 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (211 мл, 2743 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме с получением 1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**229e**) (19,0 г, 68,0 ммоль, выход 99%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 – 8,00 (m, 2H), 7,87 – 7,71 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,58 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Гц, 1H), 6,46 (dd, $J = 3,5, 0,8$ Гц, 1H); МС (ИЭР+) 280,3 (M+1); 302,2 (M+Na).

Стадия 4: Получение 1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамиды (**229f**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**229e**) (13 г, 46,6 ммоль) в дихлорметане (75 мл) добавляли оксалилхлорид (2M раствор в дихлорметане, 46,6 мл, 93 ммоль), затем ДМФ (10 капель). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (250 мл), добавляли аммиак в диоксане (0,5M раствор, 233 мл, 116 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакцию смесь в вакууме и выливали остаток в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединяли органические

слои, промывали соевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**229f**) (10,2 г, 36,7 ммоль, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,08 (ddd, *J* = 2,2, 1,6, 0,6 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 4H), 7,52 – 7,40 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,58 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,44 (dd, *J* = 3,5, 0,8 Гц, 1H); МС (ИЭР+) 279,3 (M+1); 301,3 (M+Na); (ИЭР-) 277,4 (M-1).

Стадия 5: Получение 3-карбамоил-1-(3-цианофенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**229g**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**229f**) (7,5 г, 27,0 ммоль) в воде (150 мл) и *t*-BuOH (150 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (5% водный, 105 мл, 53,6 ммоль). Полученный раствор нагревали до 60°C и небольшими порциями добавляли перманганат калия (20,31 г, 129 ммоль) в течение 30 минут. Взвесь перемешивали в течение 30 минут, охлаждали до 0°C, и гасили реакцию насыщенным водным бисульфитом натрия (428 мл, 2142 ммоль). Фильтровали полученную смесь, промывали водой (300 мл) и подкисляли фильтрат конц. HCl. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования с получением после сушки 3-карбамоил-1-(3-цианофенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**229g**) (2,48 г, 9,68 ммоль, выход 45,2%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали водный слой в вакууме примерно до 50 мл и экстрагировали этилацетатом (5x50 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-карбамоил-1-(3-цианофенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**229g**) (2,9 г, 11,32 ммоль, выход 52,8%) в виде второй фракции, которая была достаточно чистой для применения на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,01 – 7,86 (m, 3H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H); МС (ИЭР-) 255,1 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-цианофенил)-N5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (**229h**)

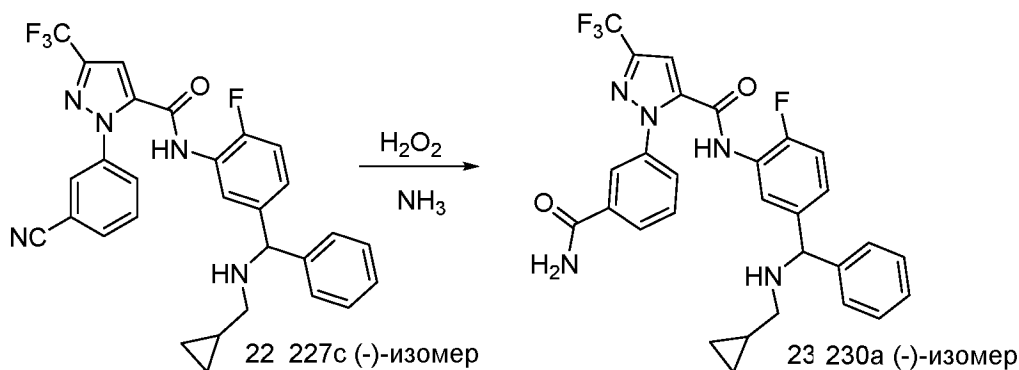
Соединение **229h** получали из 3-карбамоил-1-(3-цианофенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**229g**) (0,606 г, 2,364 ммоль) и (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**222f**) (0,581 г, 2,149 ммоль) согласно описанию стадии 3 схемы 208, получали 1-(3-цианофенил)-N5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (**229h**) (0,706 г, выход 65%) в виде желтой густой жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (d, *J* =

7,1 Гц, 2H), 7,70 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,44 - 7,13 (m, 7H), 4,84 (s, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 1,02 - 0,85 (m, 1H), 0,51 - 0,28 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,18; МС (ИЭР+): 509,4.

Стадия 7: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N5-(5-((циклопропилметиламино)-фенил)метил)-2-фторфенил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (**229i**)

Соединение **229i** получали из 1-(3-цианофенил)-N5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторфенил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (**229h**) (0,681 г, 1,339 ммоль) согласно способу получения соединения **15g**, описанному на стадии 6 схемы 15, получали (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N5-(5-((циклопропилметиламино)фенил)метил)-2-фторфенил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (**229i**) (89 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,42 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,79 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 5H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,18 (td, J = 8,5, 2,3 Гц, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,27 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,47 - 0,27 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,40; МС (ИЭР+) 513,4 (M+1); МС (ИЭР-) 511,5 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 4,17$ [0,24, CH_3OH]; анализ, расчет для: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: С, 64,55; Н, 5,98; F, 3,52; N, 15,57; эксперимент: С, 64,34; Н, 5,95; F, 4,40; N, 15,62.

Схема 230

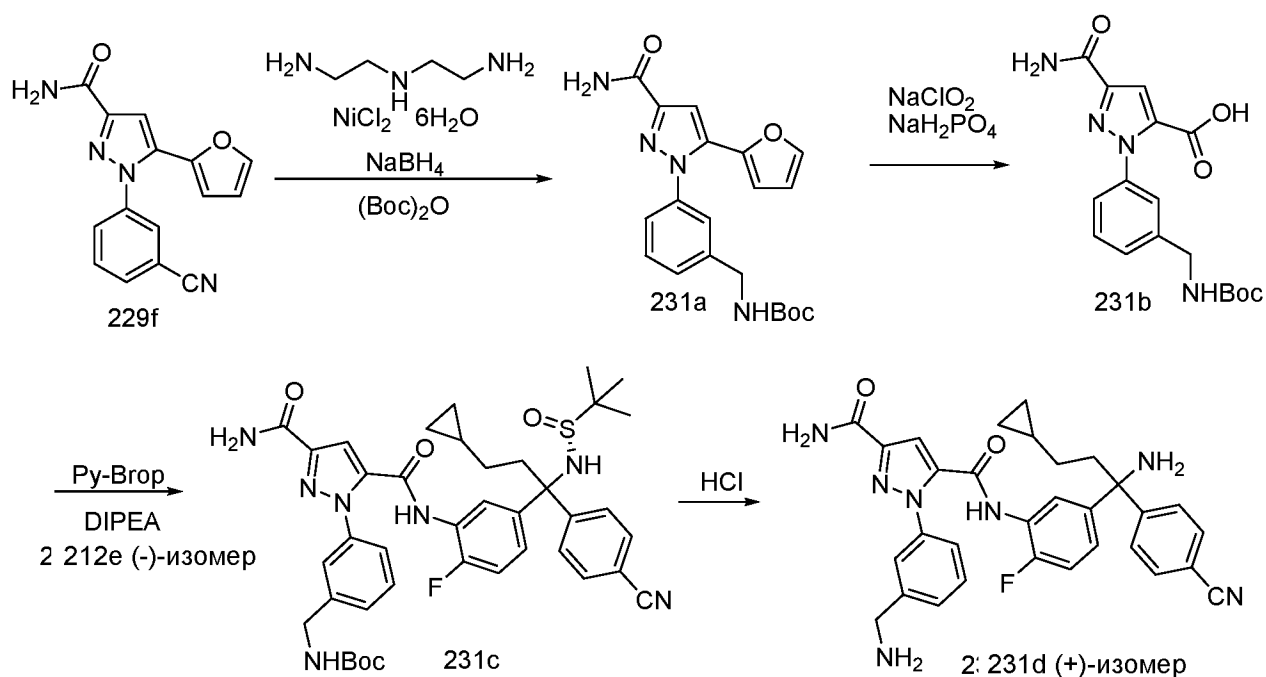


Пример получения (-)-1-(3-карбамоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**230a**)

В перемешиваемый раствор (-)-1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1-пиразол-5-карбоксамида (**227c**) (1,067 г, 2,0 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидроксид аммония (19 мл, 257 ммоль), пероксид водорода (0,700 мл, 7,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г,

элюировали смесями СМА 80 в хлороформе) с получением (-)-1-(3-карбамоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**230a**) (108 мг, 0,196 ммоль, выход 9,79%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 2H), 7,70-7,52 (m, 5H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,13 (m, 5H), 4,83 (s, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H), 0,97 – 0,78 (m, 1H), 0,44 – 0,29 (m, 2H), 0,07-0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ - 60,63, -123,40; МС (ИЭР+): 552,4 (М + Н); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-)$ 6,51 (0,215, метанол); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$: С, 63,15; Н, 4,57; N, 12,70, эксперимент: С, 62,97; Н, 4,57; N, 12,72.

Схема 231



Пример получения (+)-N⁵-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксиамида (**231d**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**231a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксиамида (**229f**) в метаноле (100 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,322 г, 1,353 ммоль) и Вос-ангидрид (3,14 мл, 13,53 ммоль), затем по частям добавляли боргидрид натрия (2,56 г, 67,6 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили N1-(2-аминоэтил)-этан-1,2-диамином (4,38 мл, 40,6 ммоль), затем перемешивали в течение еще 0,5 часа.

Концентрировали реакционную смесь досуха в вакууме. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, от 0 до 25%) с получением *трет*-бутил-3-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**231a**) (1,8 г, 4,71 ммоль, выход 69,6%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,73 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Гц, 2H), 7,49 (dd, *J* = 9,0, 6,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,13 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 2: Получение 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-карбамоил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**231b**)

В раствор *трет*-бутил-3-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**231a**) (0,65 г, 1,70 ммоль), дигидрофосфата натрия (1,02 г, 8,50 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и воде (2 мл) добавляли раствор хлорита натрия (1,537 г, 17,00 ммоль) в воде (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривали реакционную смесь досуха. Остаток обрабатывали нас. NaHCO₃, экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Сушили объединенные органические слои, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%) с получением 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-карбамоил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**231b**) (225 мг, 0,624 ммоль, выход 36,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,49 (td, *J* = 18,8, 17,7, 8,7 Гц, 3H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H); МС (ИЭР+) 383,3 (M+Na), (ИЭР-) 359,3 (M-1).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(3-карбамоил-5-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**231c**)

В раствор 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-карбамоил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**231b**) (210 мг, 0,582 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4,10 мл, 52,9 ммоль) добавляли (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**212e**) (219 мг, 0,529 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,461 мл, 2,65 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-

пирролидинофосфония (PyBop) (296 мг, 0,635 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями 0-100% этилацетата в гексанах) с получением *трет*-бутил-3-(3-карбамоил-5-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**231c**) (78 мг, 0,103 ммоль, выход 19,49%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,64 – 7,46 (m, 2H), 7,48 – 7,27 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,71 – 2,39 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,35 – 1,13 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,98 – 0,77 (m, 1H), 0,72 – 0,51 (m, 1H), 0,42 – 0,25 (m, 2H), -0,03 – -0,19 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -122,74; МС (ИЭР+) 778,6 (M+Na).

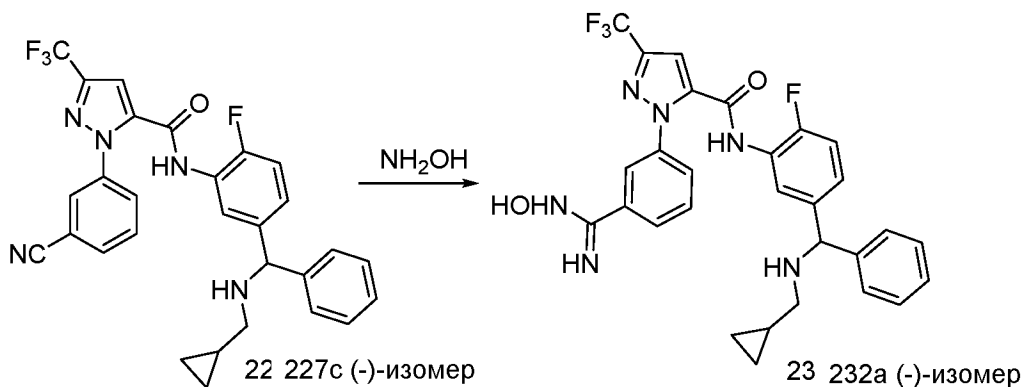
Стадия 4: Получение (+)-N⁵-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (**231d**)

В раствор *трет*-бутил-3-(3-карбамоил-5-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**231c**) (70 мг, 0,093 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли конц. HCl (0,077 мл, 0,924 ммоль), перемешивали в течение 1 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель) с получением свободного основания **231d** (50 мг, 0,091 ммоль, выход 98%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,41 (s, 1H), 7,86 – 7,69 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Гц, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,40 (dd, *J* = 6,3, 4,1 Гц, 3H), 7,27 (ddt, *J* = 15,5, 4,7, 2,4 Гц, 2H), 7,17 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,06 – 0,89 (m, 2H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,44 – 0,28 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -123,86; МС (ИЭР-) 550,4, 551,5 (M-1).

В раствор свободного основания в этаноле (5 мл) добавляли конц. HCl (0,077 мл, 0,924 ммоль), перемешивали в течение 5 минут и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в воде (1 мл) и сушили в вакууме с получением гидрохлорида (+)-N⁵-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)-фенил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамида (**231d**) (0,046 г, 0,074 ммоль, выход 80%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,48 (s, 3H), 8,48 (s, 3H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,45 (m,

8H), 7,43 - 7,26 (m, 2H), 4,09 (q, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 1,26 - 0,95 (m, 2H), 0,77 - 0,60 (m, 1H), 0,47 - 0,27 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,20; МС (ИЭР+) 552,5 (M+1); (ИЭР-) 550,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+)18,67$ [0,225, MeOH].

Схема 232



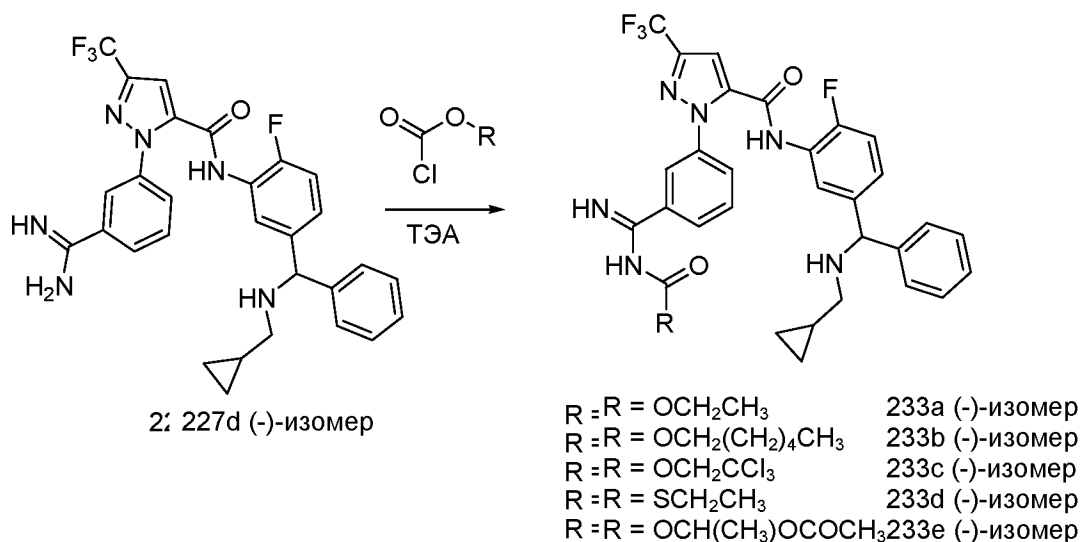
Пример получения (-)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**232a**)

В перемешиваемый раствор (-)-1-(3-цианофенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227c**) (1 г, 1,874 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли гидроксилламин (1,10 мл, 18,65 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь в вакууме и очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением свободного основания **232a** (873 мг, 1,1541 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,80 (td, $J = 4,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,13 (m, 7H), 5,93 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 0,98-0,80 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), 0,10 - -0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,61, -123,51; МС (ИЭР+) 567,4 (M+1), 565,3 (M-1).

В раствор свободного основания **232a** (400 мг, 0,71 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 4н. водную HCl (0,71 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (-)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**232a**) (427 мг, 89,53%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 10,14 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 7,94 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,80 - 7,66 (m, 5H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 2H), 1,23 -

1,09 (m, 1H), 0,62 – 0,47 (m, 2H), 0,37 – 0,23 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,70, -120,13; МС (ИЭР-) 565,4 (M-1), 601,3 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 0,38$ (0,52, метанол); анализ, расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С: 51,56; Н: 4,77; N: 12,44; эксперимент С: 51,21; Н: 4,82; N: 12,00.

Схема 233



Пример получения (-)-этил-(3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**233a**)

В раствор (-)-1-(3-карбамимидаоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**227d**) (200 мг, 0,363 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триэтиламин (0,160 мл, 1,148 ммоль), этилкарбонхлоридат (0,036 мл, 0,363 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (60 мл). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением свободного основания **233a** (130 мг, 0,209 ммоль, 57,5%) в виде беловатого твердого вещества. Твердое вещество (55 мг, 0,088 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл), добавляли 4н. водную HCl (0,088 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением (-)-этил-(3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**233a**) (60 мг, 92,23%) в виде беловатого

твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,29 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 10,67 – 10,36 (m, 2H), 10,18 (d, 2H), 8,05 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,3, 2,2$ Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 4H), 7,48 – 7,31 (m, 4H), 5,68 – 5,62 (m, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,76–2,63 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,22 – 1,02 (m, 1H), 0,66 – 0,45 (m, 2H), 0,30 (dt, $J = 6,1, 4,4$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,86, -120,22; МС (ИЭР+): 623,5 (M + 1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 13$ [0,2, CH₃OH]; анализ, расчет для C₃₂H₃₀F₄N₆O₃·2HCl·2,25H₂O: C, 52,22; H, 5,00; Cl, 9,63; N, 11,42; эксперимент C: 52,29; H: 4,85 N: 11,66; Cl 9,27.

Пример получения (-)-гексил-(3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**233b**)

В раствор (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227d**) (150 мг, 0,27 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляли триэтиламин (88 мг, 0,87 ммоль), затем раствор гексилхлорформиата (45 мг, 0,27 ммоль) в безводном ацетонитриле (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 11 часов при комнатной температуре, разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали водой (20 мл). Водный слой снова экстрагировали EtOAc (20 мл) и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% (этилацетат/MeOH (9:1, об./об.)) в гексанах] с получением свободного основания **233b**. Свободное основание растворяли в MeOH, добавляли 3н. HCl в MeOH (5,0 мл), перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре и концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида (-)-гексил-(3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**233b**) (126 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 10,23 (d, $J = 23,1$ Гц, 2H), 8,05 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,98 – 7,69 (m, 7H), 7,53 – 7,27 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,46 – 1,22 (m, 6H), 0,93 – 0,79 (m, 3H), 0,62 – 0,47 (m, 2H), 0,30 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 0,00 (s, 2H); МС (ИЭР+) 304,9 (M/2-2H₂O), 340,4 (M/2+1), 679,5 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 7,77$ [0,515, CH₃OH]; анализ, расчет для C₃₆H₃₈F₄N₆O₃·2HCl·2H₂O: C, 54,89; H, 5,63; Cl, 9,00; N, 10,67; эксперимент: C, 54,92; H, 5,51; Cl, 8,80; N, 10,60.

Пример получения (-)-2,2,2-трихлорэтил-(3-(5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**233c**)

В раствор (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227d**) (150 мг, 0,27 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляли триэтиламин (88 мг, 0,87 ммоль), затем раствор 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата (57,6 мг, 0,27 ммоль) в безводном ацетонитриле (3,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 11 часов при комнатной температуре. Обработка, очистка и превращение в гидрохлоридную соль, которые проводили согласно описанию способа получения соединения **233b**, приводили к получению гидрохлоридной соли (-)-2,2,2-трихлорэтил-((3-(5-((5-((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метил)карбамата (**233c**) (106 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, одна капля D₂O) δ 8,22 – 7,96 (m, 2H), 7,87 (dq, *J* = 6,1, 3,0 Гц, 1H), 7,83 – 7,60 (m, 6H), 7,40 (dt, *J* = 13,3, 7,7 Гц, 4H), 5,64 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,19 – 1,02 (m, 1H), 0,67 – 0,41 (m, 2H), 0,37 – 0,15 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,63, -60,65, -120,48; МС (ИЭР+) 727,4 (M+1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 12,63 [0,285, CH₃OH]; анализ, расчет для C₃₂H₂₇Cl₃F₄N₆O₃·1,8HCl·2H₂O: C, 46,44; H, 3,99; Cl, 20,56; N, 10,15; эксперимент: C, 46,39; H, 4,0; Cl, 20,60; N, 10,16.

Пример получения (-)-*S*-этил-((3-(5-((5-((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метил)карбамотиоата (**233d**)

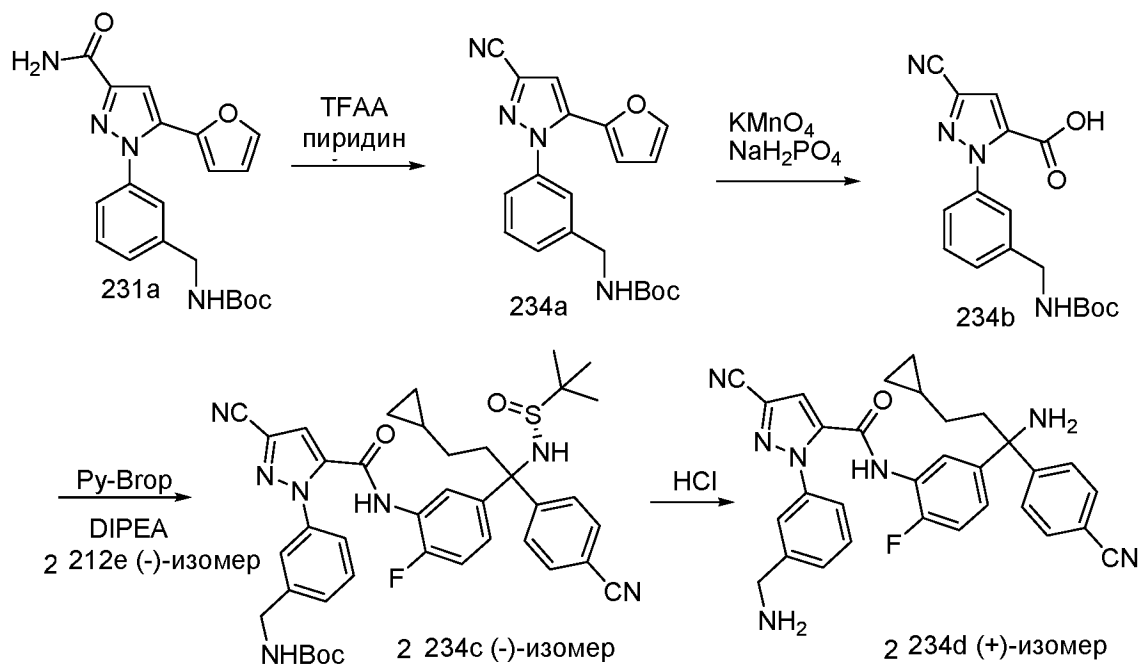
Соединение **233d** получали из (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**227d**) (220,0 мг, 0,40 ммоль) и этилхлортиоформиата (49,8 мг, 0,40 ммоль) согласно способу, описанному для получения соединения **233b**, получали гидрохлоридную соль (-)-*S*-этил-((3-(5-((5-((циклопропилметил)амино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метил)карбамотиоата (**233d**) (120 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 10,29 (шир.s, 2H), 8,13 – 7,98 (m, 2H), 7,92 – 7,62 (m, 7H), 7,49 – 7,30 (m, 4H), 5,77 – 5,52 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,59 (m, 2H), 1,29 – 1,22 (m, 3H), 1,22 – 1,11 (m, 1H), 0,64 – 0,42 (m, 2H), 0,40 – 0,17 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,66, -60,68, -120,13; МС (ИЭР+) 639,4 (M+1);

оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 5,44$ [0,515, CH_3OH]; анализ, расчет для $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 51,41; Н, 4,85; Cl, 9,48; N, 11,24; S, 4,29; эксперимент: С, 51,33; Н, 4,76; Cl, 9,21; N, 11,41; S, 4,15.

Пример получения (-)-1-((3-(5-(5-((-)-циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)-метилкарбамоилокси)этилацетата (**233e**)

К (-)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**227d**) (245 мг, 0,445 ммоль) добавляли NaOH (0,1н., 5,3 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 10 минут при комнатной температуре. Концентрировали реакцию смесь в вакууме и растворяли полученный остаток в НМРА (10 мл). В раствор добавляли 1-((4-нитрофеноксид)-карбонилкси)этилацетат [получали согласно описанию Rahmathullah, Syed M. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 42(19), 3994-4000; 1999, 240 мг, 0,89 ммоль] и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь EtOAc (3x30 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (20 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями 0-100% EtOAc в гексане) с получением (-)-1-((3-(5-(5-((-)-циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)-метилкарбамоилокси)этилацетата (**233e**) (212 мг, 0,311 ммоль, выход 70,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSCO}-d_6$) δ 10,54 (s, 1H), 9,47 - 9,34 (m, 2H), 8,21 - 8,08 (m, 2H), 7,82 - 7,54 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,77 (q, J = 5,4 Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,43 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 0,88 (m, 1H), 0,43 - 0,26 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSCO) δ -60,64, -123,32; MS (ИЭР+) 681,5 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 5,37$ [0,335, MeOH].

Схема 234



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**234d**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(3-циано-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**234a**)

В раствор трет-бутил-3-(3-карбамоил-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**231a**) (200 мг, 0,523 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли пиридин (0,085 мл, 1,046 ммоль), ангидрид 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,089 мл, 0,628 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили водой (1 мл) и концентрировали смесь досуха в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали хлороформом (2x30 мл). Объединенные слои в хлороформе промывали солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексане, от 0 до 100%) с получением трет-бутил-3-(3-циано-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**234a**) (120 мг, 0,329 ммоль, 63,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,57-7,42 (m, 4H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 6,53 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); МС (ИЭР+): 387,3 (M+Na).

Стадия 2: Получение 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**234b**)

Соединение **234b** получали из *трет*-бутил-3-(3-циано-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**234a**) (115 мг, 0,316 ммоль) согласно описанию стадии 5 схемы 229, получали 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**234b**) (135 мг) в виде желтого твердого вещества, которую использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР-) 341,3 (M-1), 683,3 (2M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(3-циано-5-(5-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**234c**)

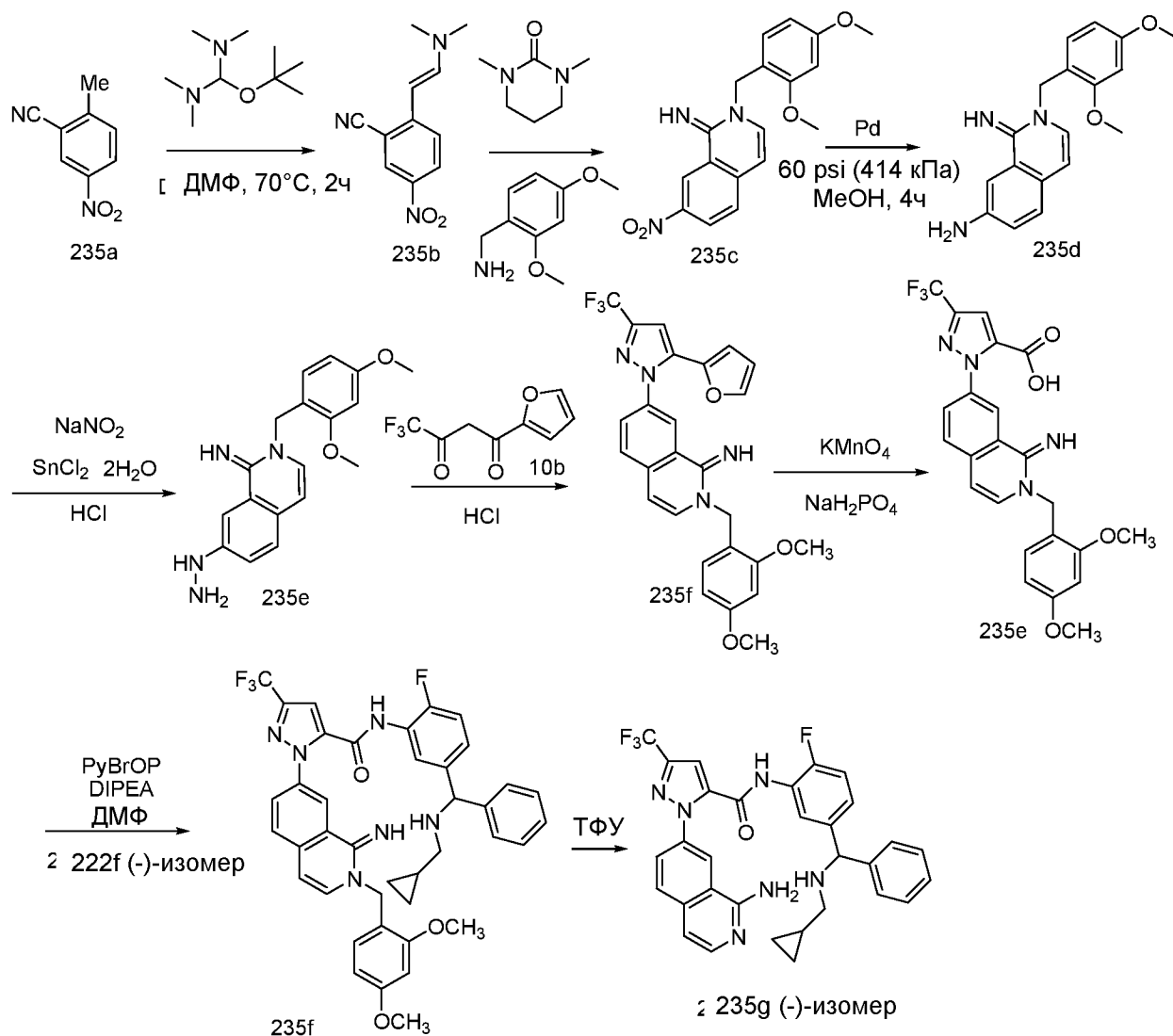
Соединение **234c** получали из 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**234b**) (0,117 г, 0,341 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212e**) (0,103 г, 0,249 ммоль) согласно описанию стадии 3 схемы 208, получали трет-бутил-3-(3-циано-5-(5-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**234c**) (90 мг, 0,122 ммоль, 49,0%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,81 – 7,32 (m, 11H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,08 – 0,76 (m, 2H), 0,63 (s, 1H), 0,39-0,30 (m, 2H), -0,02 – -0,21 (m, 2H); МС (ИЭР+): 760,6 (M+Na); оптическое вращение: [α]_D = (-) 43,81 [0,105, MeOH].

Стадия 4: Получение (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**234d**)

В раствор *трет*-бутил-3-(3-циано-5-(5-((-)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**234c**) (78 мг, 0,106 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли конц. HCl (0,090 мл, 1,078 ммоль), грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа и концентрировали досуха в вакууме. Остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, первую колонку элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 3:1), вторую колонку элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением свободного основания **234d** (25 мг, 0,047 ммоль, выход 44,3%) в виде беловатого твердого вещества; свободное основание (25 мг, 0,047 ммоль) растворяли в этаноле (3 мл), добавляли конц. HCl (водн., 0,020 мл) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в 3 мл воды и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-

циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоксамида (**234d**) (28 мг, 95,69%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 9,33 (s, 3H), 8,31 (s, 3H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,90 – 7,20 (m, 10H), 4,17-4,07 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,35 – 0,93 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,42-0,32 (m, 2H), 0,04- -0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -120,21; МС (ИЭР+): 534,5 (M +1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+)15,85$ [0,265, MeOH].

Схема 235



Пример получения (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**235g**)

Стадия 1: Получение (E)-2-(2-(диметиламино)винил)-5-нитробензонитрила (**235b**)

Смесь 2-метил-5-нитробензонитрила (**235a**) (5 г, 30,8 ммоль) и 1-трет-бутоксидиметилметанамина (реактив Бредерека) (10,19 мл, 49,3 ммоль) в сухом

ДМФ (10 мл) грели при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме; неочищенный продукт растирали с 120 мл смеси гексаны/этилацетат (5:1) и перемешивали в течение 10 минут. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали гексанами (2x75 мл), сушили в вакууме с получением (Е)-2-(2-(диметиламино)винил)-5-нитробензонитрила (**235b**) (6,07 г, выход 91%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 9,2, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 5,29 (d, *J* = 12,9 Гц, 1H), 3,04 (s, 6H); МС (ИЭР-) 252,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение 2-(2,4-диметоксибензил)-7-нитроизохинолин-1(2H)-имина (**235c**)

Смесь (Е)-2-(2-(диметиламино)винил)-5-нитробензонитрила (**235b**) (6,01 г, 27,7 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (5,45 мл, 34,6 ммоль) в 1,3-диметилтетрагидропиримидин-2(1H)-оне (DMPU) (10 мг, 80 ммоль) грели при 140°C в течение 3 часов. Удаляли растворитель путем вакуумной перегонки и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением 2-(2,4-диметоксибензил)-7-нитроизохинолин-1(2H)-имина (**235c**) (4,26 г, выход 45%) в виде коричневого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,07 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,22 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 340,27 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-амин (**235d**)

В раствор 2-(2,4-диметоксибензил)-7-нитроизохинолин-1(2H)-имина (**235c**) (4,18 г, 12,32 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли палладий (10% Pd на углеродной подложке; 0,787 г). Реакционную смесь гидрировали при 60 psi (414 кПа) в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через небольшую подложку с Celite, промывали метанолом (2x75 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-амин (**235d**) (3,786 г, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,97 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H, обмен с D₂O), 4,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 310,3 (M+1).

Стадия 4: Получение гидрохлорида 2-(2,4-диметоксибензил)-7-гидразинилизохинолин-1(2H)-имина (**235e**)

В суспензию 2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-амина (**235d**) (3,21 г, 10,38 ммоль) в конц. HCl (9,51 мл, 114 ммоль) при 0°C по каплям добавляли раствор нитрита натрия (0,716 г, 10,38 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C и добавляли при 0°C раствор дигидрата хлорида олова (II) (7,02 г, 31,1 ммоль) в 12н. HCl (6,05 мл, 72,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и помещали в холодильник на ночь. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали холодным соевым раствором, холодной водой и гексанами. Твердое вещество сушили над P₂O₅ с получением гидрохлорида 2-(2,4-диметоксибензил)-7-гидразинилизохинолин-1(2H)-имина (**235e**) в виде светло-коричневого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,30 (s, 3H, обмен с D₂O), 9,15 (d, *J* = 29,9 Гц, 3H, обмен с D₂O), 8,32 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 325,3 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(2,4-диметоксибензил)-7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1(2H)-имина (**235f**)

В раствор гидрохлорида 2-(2,4-диметоксибензил)-7-гидразинилизохинолин-1(2H)-имина (**235e**) (3,59 г, 11,07 ммоль) в этаноле (50 мл) и конц. HCl (2,77 мл, 33,2 ммоль) добавляли 4,4,4-трифтор-1-(фуран-2-ил)бутан-1,3-дион (2,509 г, 12,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакцию в вакууме и обрабатывали остаток нас. NaHCO₃, экстрагировали хлороформом (2x150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха с получением 2-(2,4-диметоксибензил)-7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1(2H)-имина (**235f**) (2,582 г, выход 47%) в виде темно-желтого воскообразного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,3 Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,53 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,32 - 6,19 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,60; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 495,3 (M+1).

Стадия 6: Получение 1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**235e**)

В суспензию 2-(2,4-диметоксибензил)-7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1(2H)-имина (**235f**) (15,13 г, 30,6 ммоль) в *tert*-BuOH (200 мл), содержащую 5% водный дигидрофосфат натрия (6,98 г, 58,2 ммоль) в воде (140 мл), медленно по частям добавляли твердый перманганат калия (4,84 г, 30,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество перманганата калия (4,84 г, 30,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Реакцию гасили 2-пропанолом (250 мл), перемешивали в течение 6 часов, фильтровали через подложку с Celite, промывали 2-пропанолом и ацетоном. Выпаривали избыток растворителей и подкисляли водн. слой 1M KHSO₄, неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (2x300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями CMA80 в хлороформе, 0-100%] с получением **235e** (1,103 г, 2,335 ммоль, выход 7,63%) в виде желтого твердого вещества. Соединение **235e** растворяли в хлороформе (50 мл) и обрабатывали 30 мл 1M KHSO₄, полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением 1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**235e**) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,39 (s, 2H, обмен с D₂O), 8,83 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,19 - 7,96 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,67; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 473,3 (M+1); МС (ИЭР⁻) 471,3 (M-1); анализ, расчет для: C₂₃H₁₉F₃N₄O₄·0,5KHSO₄·1,5H₂O: C, 48,68; H, 4,00; N, 9,87; эксперимент: C, 48,96; H, 4,09; N, 9,91.

Стадия 7: Получение N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**235f**)

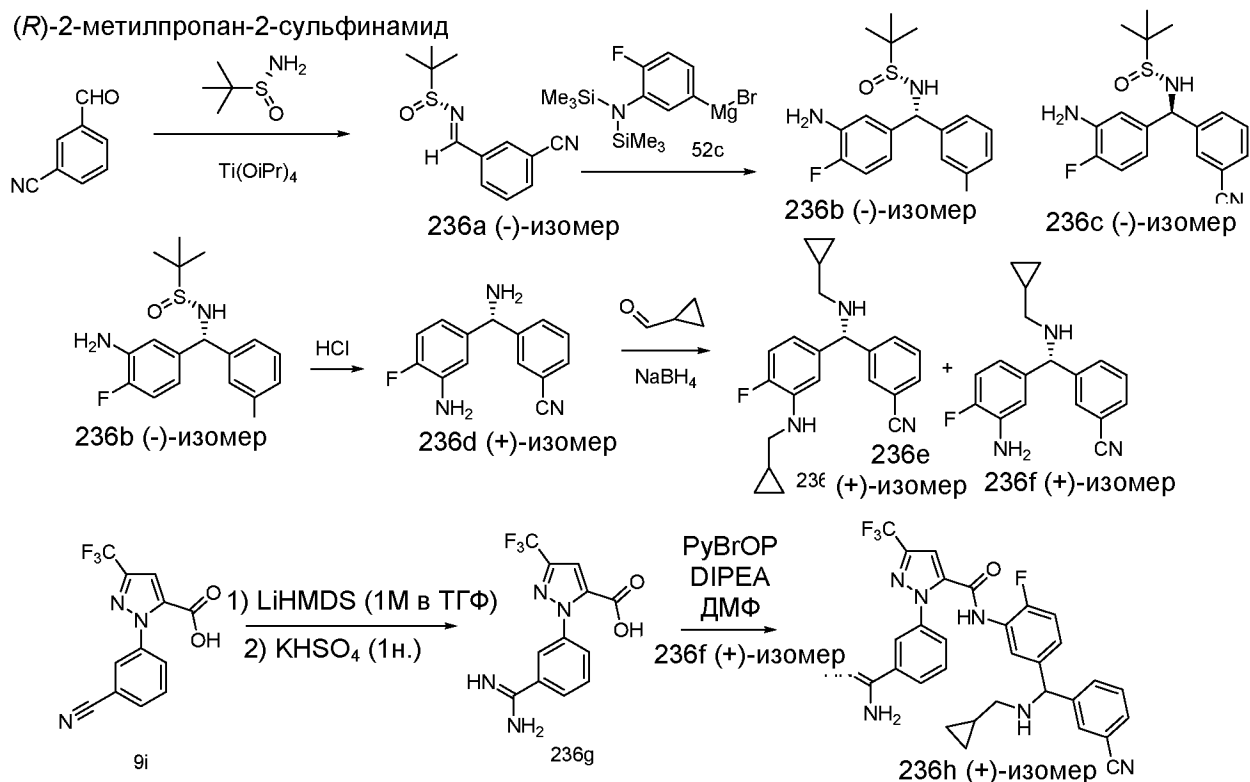
Соединение **235f** получали из 1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**235e**) (0,269 г, 0,569 ммоль) и (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**222f**) (0,185 г, 0,683 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, получали N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(2-(2,4-

диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**235f**) (0,118 г, 0,163 ммоль, выход 28,6%) в виде желтого воскообразного твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+): 725,5 (M+1); МС (ИЭР-): 723,3 (M-1).

Стадия 8: Получение (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**235g**)

В раствор N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**235f**) (0,113 г, 0,156 ммоль) в анизоле (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,120 мл, 1,559 ммоль) и грели при 90°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток суспендировали в воде (50 мл), подщелачивали нас. водным NaHCO₃ до pH 8,0 и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [первая колонка: силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе; вторая колонка: силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/метанол (9:1) в гексанах, 0-100%] с получением (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**235g**) (4 мг, выход 4%) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,22 - 7,02 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 2,34 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 1,03 - 0,84 (m, 1H), 0,53 - 0,35 (m, 2H), 0,04 (m, 2H), ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -64,53, -128,12; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 575,4 (M+1); МС (ИЭР-) 573,3 (M-1), 609,3 (M+Cl); оптическое вращение: [α]_D = (-) 0,21 [0,095, MeOH].

Схема 236



Пример получения (+)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**236h**)

Стадия 1: Получение (-)-N-(3-цианобензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236a**)

В перемешиваемый раствор 3-формилбензонитрила (45,4 г, 347 ммоль) в тетрагидрофуране (460 мл) добавляли (R)-2,4,6-триизопропилбензосульфинамид (35 г, 289 ммоль), тетраизопропоксититан (173 мл, 578 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 10 часов. Проводили обработку согласно описанию стадии 1 схемы 222 с получением после колоночной хроматографии (силикагель, 1,5 кг, элюировали смесями 20% этилацетата в гексане) (-)-N-(3-цианобензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236a**) (37,4 г, 160 ммоль, выход 55,3%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 1,9, 1,3$ Гц, 1H), 8,28 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 8,07 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 1,21 (s, 9H); МС (ИЭР+) 257,2 ($\text{M}+\text{Na}$); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 83,21$ [2,55, CHCl_3].

Стадия 2: Получение (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236b**) и (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236c**)

Соединение **236b** получали из (-)-N-(3-цианобензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236a**) (72 г, 307 ммоль) и бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (430 мл, 430 ммоль) согласно описанию получения соединений **222d** и **222e** на стадии 2 схемы 222, получали смесь диастереомеров **236b** и **236c**. Неочищенную смесь очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 4,5 кг, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-60%] с получением:

1. (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236b**) (47,32 г, выход 45%), который выделяли в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,83 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J = 11,4, 8,3$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,57 (ddd, $J = 8,4, 4,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,01 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -136,86; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 346,3 (M+1), 368,3 (M+Na); МС (ИЭР $^-$) 725,3 (M+Cl); способ хиральной ВЭЖХ: колонка AD-H; растворитель 90:10:1,0 гексан/изопропанол/ТЭА, 25°C, 1,0 мл/мин, УФ=260 нм; $R_t = 26,207$ (пик 1, соответствующий соединению **236b**) >99,99% э.и.; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 52,31$ [0,845, MeOH]; анализ, расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{OS}$: С, 62,59; Н, 5,84; N, 12,16; эксперимент: С, 62,44; Н, 5,90; N, 11,93.
2. (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236c**) (13,51 г, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 6,50 (ddd, $J = 8,4, 4,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,07 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 5,44 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 1,15 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -136,88; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 346,3 (M+1), 368,2 (M+Na), МС (ИЭР $^-$) 344,2 (M-1); ВЭЖХ: способ хиральной ВЭЖХ: колонка AD-H; растворитель 90:10:1,0 гексан/изопропанол/ТЭА, 25°C, 1,0 мл/мин, УФ=260 нм; $R_t = 26,497$ (пик 1, соответствующий соединению **236b**, 2,5953%), $R_t = 28,253$ (пик 2, соответствующий соединению **236c**, 97,4047%); 94,8094% э.и. Оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 77,82$ [1,19, MeOH]; анализ, расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{OS}$: С, 62,59; Н, 5,84; N, 12,16; S, 9,28; эксперимент: С, 62,58; Н, 5,71; N, 12,15; S, 9,20.

Стадия 3: Получение (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**236d**)

Соединение (**236d**) получали из (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(3-цианофенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**236b**) согласно способу получения соединения **222d**, описанному на стадии 3 схемы 222, получали гидрохлоридную соль (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**236d**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 – 9,10 (m, 3H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 5,58 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -129,75; МС (ИЭР-) 240,2 (M-1). Полученное выше твердое вещество растворяли в воде, подщелачивали путем добавления NaOH (3н.), экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением свободного основания (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**236d**) в виде коричневой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,84 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,66 (ddt, $J = 7,7, 6,2, 1,4$ Гц, 2H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,55 (ddd, $J = 8,4, 4,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 2,27 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -138,23; ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,59; чистота согласно хиральной ВЭЖХ 99,8838% э.и.; МС (ИЭР-) 240,3 (M-1), 276,1 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 27,99$ [1,665, MeOH].

Стадия 4: Получение (+)-3-((циклопропилметиламино)(3-(циклопропилметиламино)-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**236e**) и (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)-(циклопропилметиламино)метил)бензонитрила (**236f**)

В перемешиваемый раствор свободного основания (+)-3-(амино(3-амино-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**236d**) (8,321 г, 34,5 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли циклопропанкарбоксальдегид (3,25 мл, 43,1 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут. В полученную смесь добавляли боргидрид натрия (2,61 г, 69,0 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь в вакууме для удаления метанола и растворяли остаток в этилацетате (200 мл), промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%) с получением

1. (+)-3-((циклопропилметиламино)(3-(циклопропилметиламино)-4-фторфенил)метил)бензонитрила (**236e**) (1,087 г, 3,11 ммоль, выход 9,02%) в виде бесцветной густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,75 (dt, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,64 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,9, 8,2$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 6,57 (ddd, $J = 8,2, 4,5, 2,0$ Гц, 1H), 5,34 (td, $J = 6,0, 2,4$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 2,96 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,98 - 0,84 (m, 1H), 0,40 (m, 4H), 0,26 - 0,17 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,04; МС (ИЭР-) 348,4 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 17,96$ [0,245, MeOH].

2. (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)(циклопропилметиламино)метил)бензонитрила (**236f**) (7,891 г, 26,7 ммоль, выход 77%) в виде бесцветной густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,84 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,56 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,76 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,42 – 0,34 (m, 2H), 0,09 – 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,18; МС (ИЭР+) 296,3 (M+1), (ИЭР-) 294,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 22,05 [0,88, \text{CHCl}_3]$.

Стадия 5: Получение 1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**236g**)

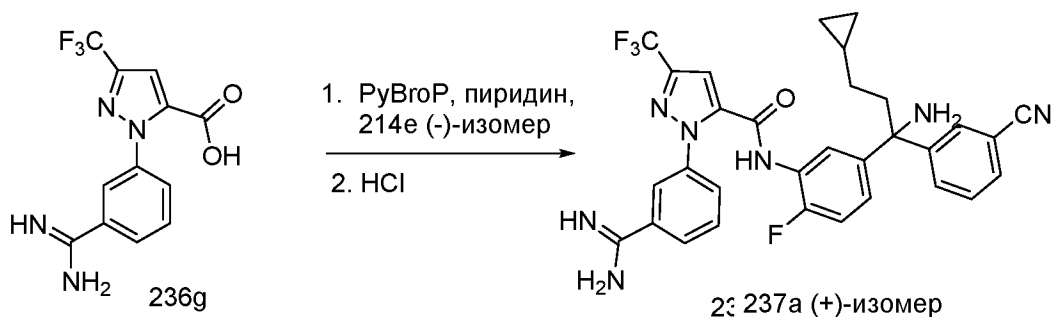
В перемешиваемый раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (1,0 г, 3,55 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiHMDS (14 мл, 1M в ТГФ) и грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и доводили pH до 2~3 при помощи KHSO_4 (1н. водный раствор). Органический растворитель удаляли в вакууме и экстрагировали водный слой EtOAc (5x50 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями СМА-80 в хлороформе, 0-100%, затем 0-100% смесями хлороформа в СМА 50) с получением 1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**236g**) (250 мг, 23%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 – 8,88 (m, 4H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,87 (dt, $J = 8,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 0,6$ Гц, 1H); МС (ИЭР+) 299,3 (M+1); 297,3 (M-1).

Стадия 6: Получение (+)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**236h**)

В раствор гидрохлорида 1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**236g**) (200 мг, 0,671 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP , 375 мг, 0,805 ммоль), пиридин (265 мг, 3,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)-(циклопропилметиламино)метил)бензонитрил (**236f**) (198 мг, 0,671 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакцию

гасили водной HCl (бн., 20 мл) и промывали этилацетатом (4x50 мл). Водный слой подщелачивали до pH 9 при помощи 1н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (4x40 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением свободного основания **236h**. Свободное основание растворяли в диоксане (5 мл), добавляли HCl (4н. в диоксане, 4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали раствор и сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((3-цианофенил)(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**236h**) (74 мг, 0,129 ммоль, выход 19,17%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 10,43 (s, 2H), 9,51 (s, 2H), 9,31 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,01 – 7,69 (m, 6H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,41 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 5,97 – 5,59 (m, 1H), 2,80 – 2,60 (m, 2H), 1,32 – 1,01 (m, 2H), 0,99 – 0,72 (m, 1H), 0,66 – 0,43 (m, 2H), 0,41 – 0,16 (m, 2H); МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 576,4 (M+1); оптическое вращение: [α]_D = (+) 2,31 [0,26, MeOH].

Схема 237

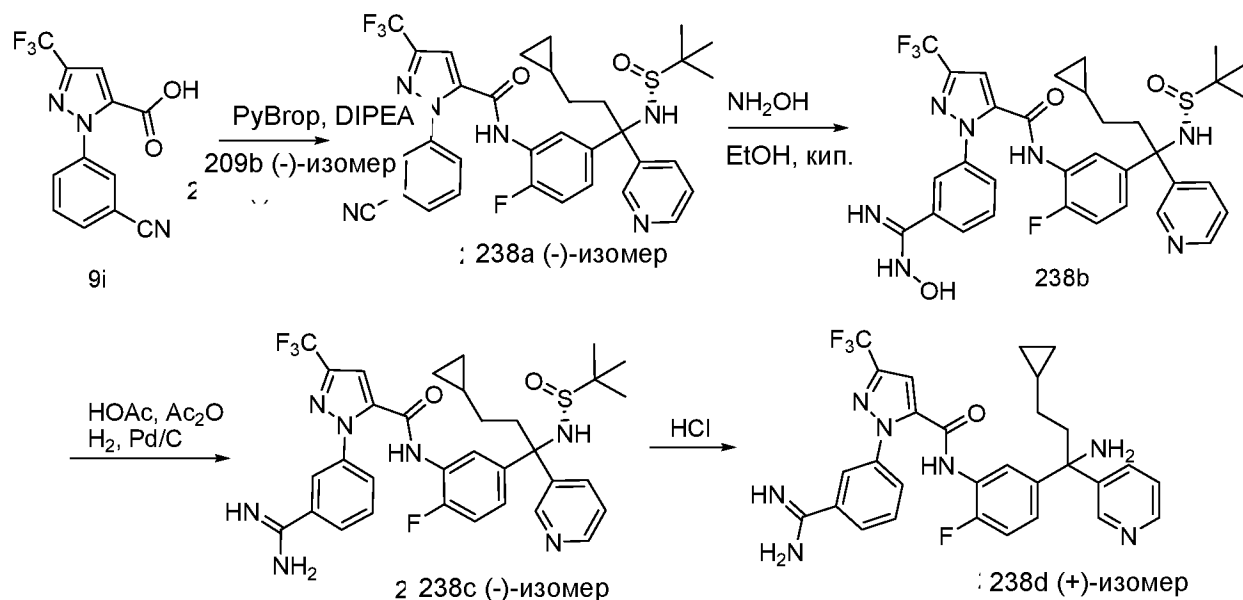


Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**237a**)

В раствор 1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (**236g**) (300 мг, 1,006 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 563 мг, 1,207 ммоль), пиридин (398 мг, 5,03 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и добавляли (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**214e**) (416 мг, 1,006 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, гасили водной HCl (бн., 20 мл) и промывали

этилацетатом (4x30 мл). Водный слой подщелачивали до pH 9 при помощи 1н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (4x40 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением свободного основания **237a** в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,64 – 9,38 (m, 2H), 9,22 (s, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,79 – 7,64 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,37 – 7,16 (m, 2H), 2,39 – 2,19 (m, 2H), 1,15 – 0,90 (m, 2H), 0,72 – 0,55 (m, 1H), 0,41 – 0,28 (m, 2H), -0,01 – -0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,84, -123,70; МС (ИЭР+) 590,5 (M+1); ИКС (KBr) 2235 cm^{-1} ; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 6,53$ (0,245, метанол); свободное основание растворяли в диоксане (5 мл), добавляли HCl (4н. в диоксане, 10 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали раствор и сушили в вакууме с получением (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**237a**) (60 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,54 (s, 5H), 9,33 (s, 3H), 8,12 – 7,06 (m, 12H), 3,77 – 3,58 (m, 2H), 2,74 – 2,21 (m, 2H), 0,78 – 0,51 (m, 1H), 0,47 – 0,22 (m, 2H), -0,00 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,84, -123,62; МС (ИЭР+) 590,5 (M+1), (ИЭР-) 624,5 (M+Cl); ИКС (KBr) 2232 cm^{-1} .

Схема 238



Пример получения 1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**238c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238a**)

Соединение **238a** получали из 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**209b**) (3 г, 7,70 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 3 схемы 208, после колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 80 г, элюировали смесями 0-50% этилацетат/метанол (9:1) в гексанах] получали 1-(3-цианофенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**238a**) (3,518 г, выход 69,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 – 8,45 (m, 1H), 8,40 (td, $J = 5,0, 1,5$ Гц, 2H), 10,58 (s, 1H), 8,11 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,39 – 7,18 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 2,70 – 2,50 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 0,98 – 0,78 (m, 1H), 0,73 – 0,51 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), -0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,78, -122,81; МС (ИЭР+) 653,5 (M+1); (ИЭР-) 651,5 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 21,82$ [0,55, MeOH].

Стадия 2: Получение 1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238c**)

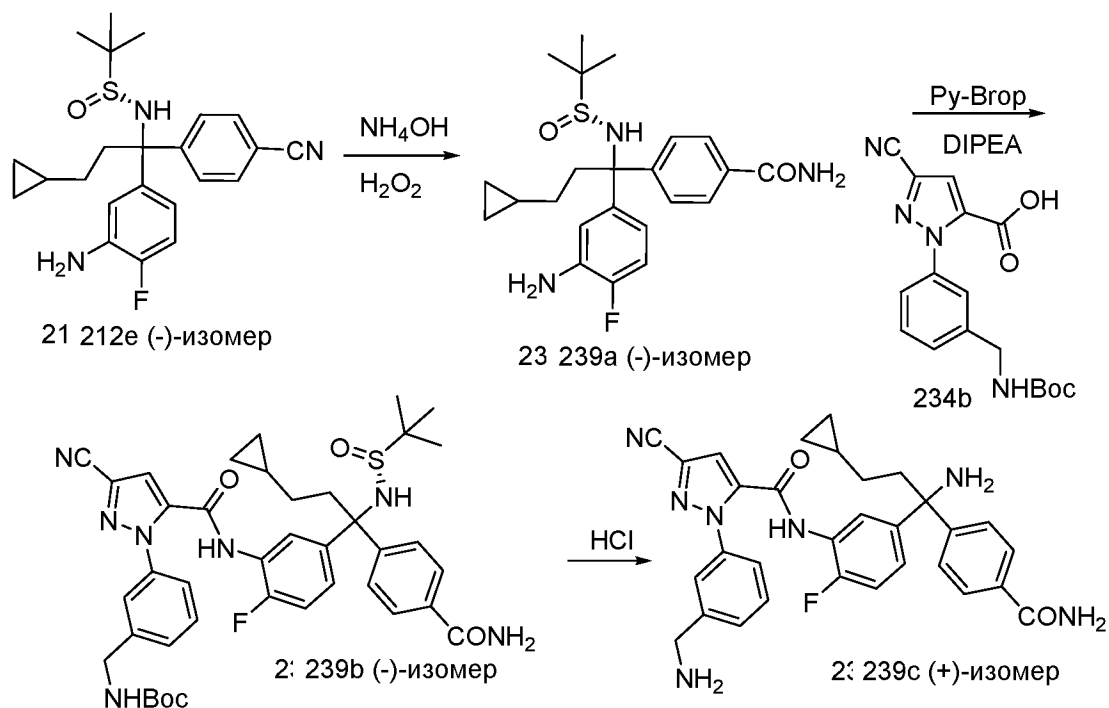
В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238a**) (490 мг, 0,751 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидроксилламин (124 мг, 3,75 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток N-(5-(3-циклопропил-1-((-)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238b**) растворяли в уксусной кислоте (50 мл) и добавляли As_2O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли Pd/C (200 мг) и гидрировали при 65 psi (448 кПа) в течение 12 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакцию смесь через подложку с Celite и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями CMA80/ CHCl_3 , 0-100%) с получением 1-(3-

карбамимидоилфенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238c**) (256 мг, 0,382 ммоль, выход 50,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,78 (s, 4H), 8,48 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 2,76 - 2,54 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,09 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,65, -122,63; МС (ИЭР+) 670,5 (M+1), (ИЭР-) 668,5 (M-1); оптическое вращение [α]_D = (-) 63,85 [0,26, MeOH].

Получение (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238d**)

В раствор 1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238c**) (100 мг, 0,149 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (0,070 мл, 0,280 ммоль, 4н. в 1,4-диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество HCl (4н. в 1,4-диоксане, 0,12 мл) и продолжали перемешивать до завершения взаимодействия. Концентрировали реакционную смесь досуха и дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 0:1)] с получением свободного основания **238d** (30 мг, 0,053 ммоль, 35,5%) в виде маслянистой жидкости. Свободное основание (30 мг, 0,053 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл), добавляли 4н. HCl (водн., 0,053 мл) и концентрировали в вакууме с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238d**) (35 мг, 92,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,58 (s, 3H), 9,52 (s, 3H), 9,27 (s, 2H), 8,70-8,60 (m, 2H), 8,06 - 7,93 (m, 3H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,77-0,57 (m, 1H), 0,44-0,30 (m, 2H), 0,08 - -0,08 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,50, -119,76; МС (ИЭР-): 564,5 (M-1); оптическое вращение [α]_D = (+) 2,22 [0,18, MeOH].

Схема 239



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоксамид (**239c**)

Стадия 1: Получение 4-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)бензамида (**239a**)

В раствор (**(R)-N-((-)-3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212e**) (1,41 г, 3,41 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляли конц. NH_4OH (30 мл), пероксид водорода (1,200 мл, 13,59 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Концентрировали реакцию смесь досуха в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением 4-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-бензамида (**239a**) (335 мг, 22,77%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (s, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,48 (ddd, $J = 8,5, 4,2, 2,3$ Гц, 1H), 5,14-4,98 (m, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 0,97-0,80 (m, 1H), 0,72-0,55 (m, 1H), 0,42-0,29 (m, 2H), 0,07 – -0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,75; МС (ИЭР+): 432,4 (M + 1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 77,82$ [0,275, MeOH].**

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-циано-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**239b**)

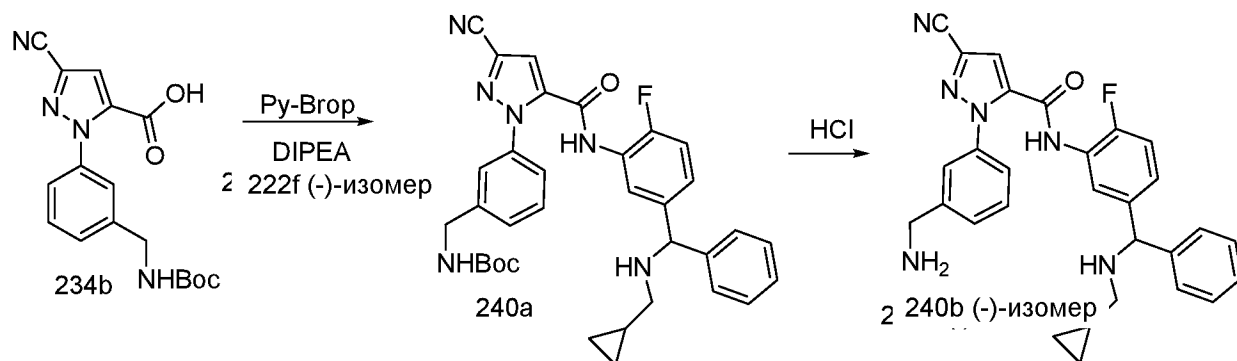
Соединение **239b** получали из 4-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)бензамида (**239a**) (275 мг, 0,636 ммоль) и 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**234d**) (240 мг, 0,7 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] получали *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-циано-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**239b**) (188 мг, 39,1%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 3H), 7,61 – 7,14 (m, 11H), 5,39 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,18-1,02 (m, 1H), 0,98-0,78 (m, 1H), 0,72-0,55 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), 0,08 – -0,20 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -123,20; МС (ИЭР+): 756,6 (M + 1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 62,04 [0,245, MeOH].

Стадия 3: (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоксамид (**239c**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-циано-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**239b**) (161 мг, 0,213 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли конц. HCl (0,180 мл, 2,162 ммоль), грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток дважды очищали путем колоночной хроматографии [силикагель, первую колонку элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1), вторую колонку элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 3:1)] с получением свободного основания **239c** (50 мг, 33,7%) в виде белого твердого вещества. Свободное основание (46 мг, 0,083 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли конц. HCl (водная, 0,035 мл) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в 5 мл воды и концентрировали с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-карбамоилфенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоксамид (**239c**) (58 мг, 91,85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,25 (s, 3H), 8,36 (s, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 – 7,25 (m, 9H), 4,12 (q, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,20-0,95

(m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,49 – 0,28 (m, 2H), 0,03- -0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -120,45; МС (ИЭР+): 574,5 (M+Na); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 12,5$ [0,24, MeOH].

Схема 240



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**240b**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(3-циано-5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**240a**)

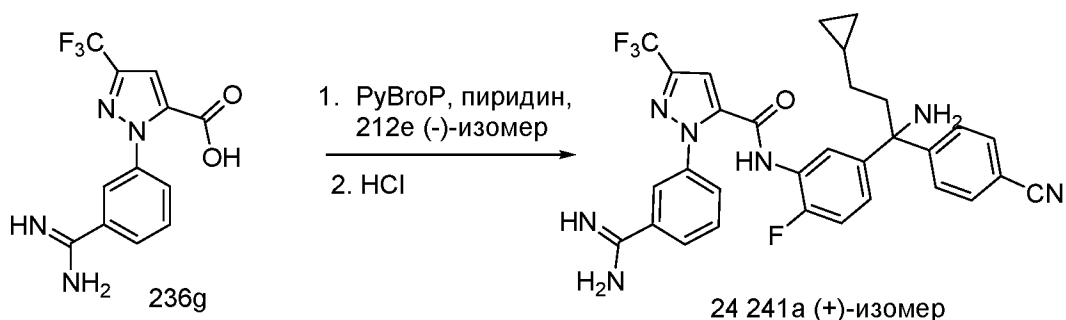
Соединение **240a** получали из (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторанилина (**222f**) (147 мг, 0,545 ммоль) и 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)-фенил)-3-циано-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**234b**) (205 мг, 0,6 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] получали *трет*-бутил-3-(3-циано-5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**240a**) (161 мг, 49,6%) в виде желтого вязкого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,53 – 7,12 (m, 12H), 4,83 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97-0,83 (m, 1H), 0,44 – 0,29 (m, 2H), 0,08 – -0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,61; МС (ИЭР+): 595,5 (M+1).

Стадия 2: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**240b**)

В раствор *трет*-бутил-3-(3-циано-5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**240a**) (150 мг, 0,252 ммоль) в

этаноле (15 мл) добавляли конц. HCl (0,210 мл, 2,52 ммоль), грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток дважды очищали путем колоночной хроматографии [силикагель, первую колонку элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1), вторую колонку элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением свободного основания (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-циано-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**240b**) (44 мг, 35,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,65 – 7,12 (m, 12H), 4,83 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 0,90 (s, 1H), 0,44 – 0,29 (m, 2H), 0,12 – -0,06 (m, 2H); (ИЭР+): 517,5 (M+Na); ИКС 2244 см⁻¹; оптическое вращение: [α]_D = (-) 7,62 [0,105, CH₃OH].

Схема 241

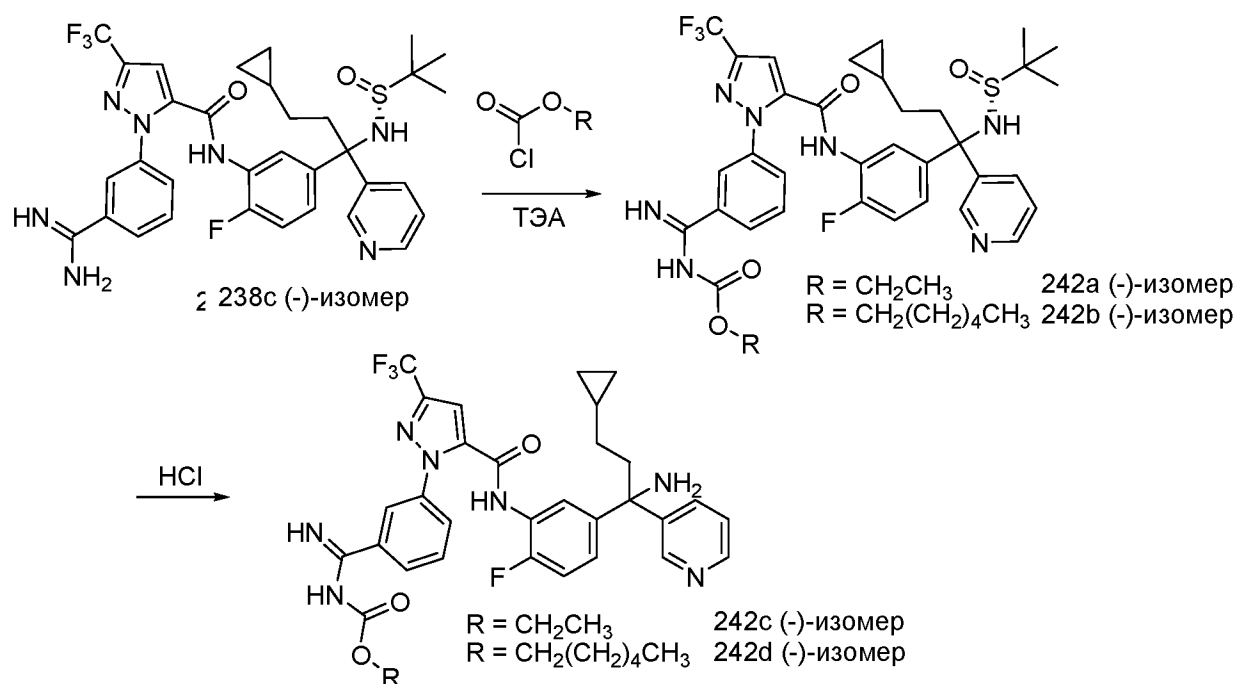


Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**241a**)

Соединение **241a** получали из гидрохлорида 1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**236g**) (500 мг, 1,677 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212e**) (693 мг, 1,677 ммоль) согласно способу получения соединения **237a**, описанному на схеме 237, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) получали свободное основание соединения **241a** (235 мг, 0,399 ммоль, выход 23,77%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,91 (s, 4H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,81 (m, 8H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 1,42 – 1,19 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,70 – 0,46 (m, 2H), 0,19 (m, 2H). Свободное основание растворяли в диоксане (5 мл), добавляли HCl (4н. в диоксане, 0,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали раствор и сушили в вакууме с

получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**241a**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,50 (s, 3H), 9,22 (s, 2H), 8,10 - 7,68 (m, 7H), 7,54 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H), 7,33 (s, 2H), 1,20 - 0,94 (m, 2H), 0,71 - 0,57 (m, 1H), 0,36 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), -0,00 - -0,14 (m, 2H); МС (ИЭР+): 590,5 (M+1); ИКС (KBr) 2233 cm^{-1} ; оптическое вращение (+) 14,81 (0,27, метанол).

Схема 242



Пример получения (-)-этил-(3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**242c**)

Стадия 1: Получение этил-(3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**242a**)

Соединение **242a** получали из 1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**238c**) (109 мг, 0,163 ммоль) и этилкарбонохлоридата (0,016 мл, 0,163 ммоль) согласно способу получения соединения **233a**, описанному на схеме 233, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)]

получали этил-(3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамат (**242a**) (50 мг, 0,067 ммоль, 41,4%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,51 – 8,47 (m, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,15 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,74 – 7,53 (m, 5H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 – 0,81 (m, 1H), 0,70-0,52 (m, 1H), 0,40 – 0,22 (m, 2H), -0,02 – -0,18 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,62, -122,82; МС (ИЭР+): 742,6 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 68,09$ [0,235, MeOH].

Стадия 2: Получение (-)-этил-(3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)-метилкарбамата (**242c**)

В раствор этил-(3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**242a**) (48 мг, 0,065 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (0,065 мл, 0,259 ммоль, 4н. в 1,4-диоксане), перемешивали при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 2:1)] с получением свободного основания соединения **242c** (24 мг, 0,038 ммоль) в виде белой густой жидкости. Свободное основание растворяли в метаноле (8 мл), добавляли 4н. HCl (водн., 0,038 мл) и концентрировали досуха в вакууме с получением гидрохлорида (-)-этил-(3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**242c**) (38 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,44 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,61 (s, 3H), 8,73 – 8,56 (m, 2H), 8,06 – 7,85 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,05 – -0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71, -119,86; МС (ИЭР+): 638,5 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 9,78$ [0,225, MeOH].

Пример получения (-)-гексил-(3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)-метилкарбамата (**242d**)

Стадия 1: Получение гексил-(3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**242b**)

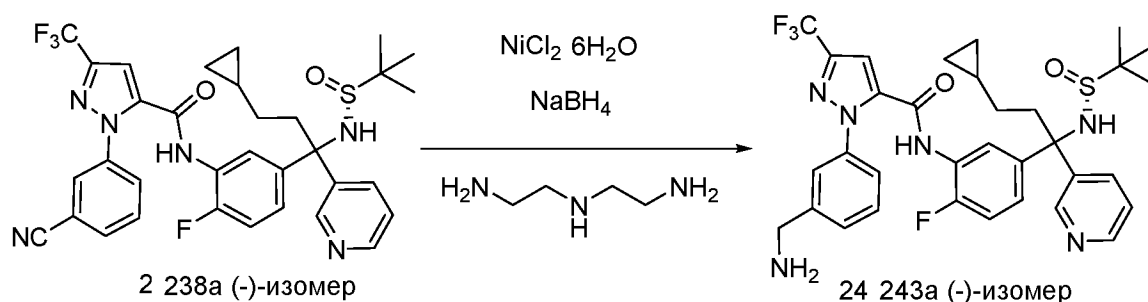
Соединение **242b** получали из 1-(3-карбамимидоилфенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**238c**) (80 мг, 0,119 ммоль) и гексилхлорформиата (19,7 мг, 0,119 ммоль) согласно способу получения соединения **233b**, описанному на схеме 233, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80/CHCl₃, 0-60%) получали гексил-(3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамат (**242b**) (88 мг, выход 92,68%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (s, 3H), 8,33 – 8,15 (m, 1H), 8,16 – 7,88 (m, 2H), 7,86 – 7,62 (m, 2H), 7,20 – 6,99 (m, 2H), 4,24 (td, J = 7,0, 5,1 Гц, 2H), 4,17 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 2H), 1,50 – 1,22 (m, 16H), 1,07 – 0,92 (m, 6H), 0,80 – 0,63 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), -0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -62,20, -129,62; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 798,6 (M+1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 59,59 [0,245, CH₃OH].

Стадия 2: Получение (-)-гексил-(3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)-метилкарбамата (**242d**)

В раствор гексил-(3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**242b**) (70,0 мг, 0,09 ммоль) в безводном диоксане (3,0 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (0,1 мл, 4н. в диоксане). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Полученный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, первую колонку (12 г) элюировали смесями СМА-80 в CHCl₃, 0-100%, вторую колонку (4 г) элюировали смесями MeOH в хлороформе, 0-40%) с получением свободного основания **242b**. Свободное основание растворяли в МТБЭ (4 мл), добавляли HCl (4н. HCl в диоксане, 0,5 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Концентрировали взвесь в вакууме и сушили с получением (-)-гексил-(3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**242d**) (45 мг, 74%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 10,59 (s,

1H), 9,60 (s, 3H), 8,66 (m, 2H), 8,06 – 7,96 (m, 3H), 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,44 – 1,21 (m, 8H), 1,20 – 1,03 (m, 3H), 0,68 (s, 1H), 0,49 – 0,31 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,63, -119,82; МС (ИЭР+) 694,6 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-)10,0$ [0,26, MeOH].

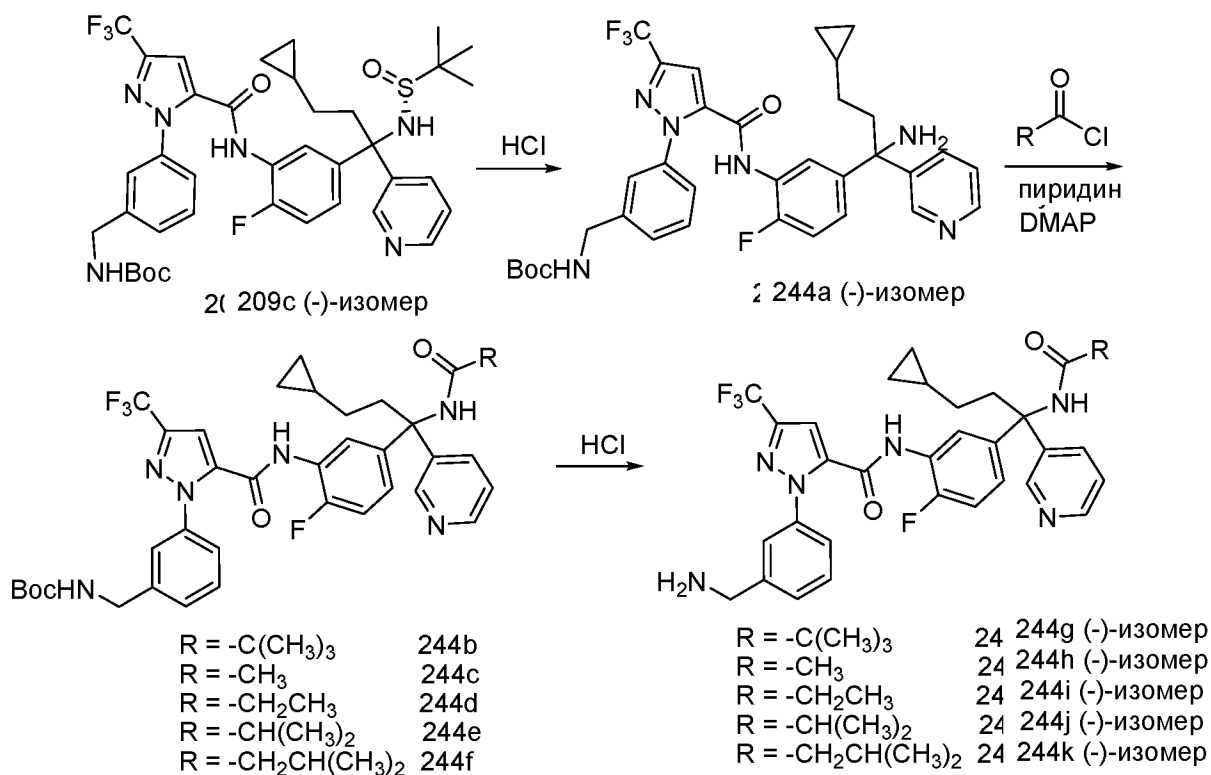
Схема 243



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметиэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**243a**)

Соединение **243a** получали из 1-(3-цианофенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметиэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**238a**) (40 мг, 0,061 ммоль) согласно способу получения соединения **15g**, описанному на стадии 6 схемы 15, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметиэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**243a**) (13 мг, 32,3%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,62 – 7,18 (m, 9H), 5,57 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,75-2,40 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,98 – 0,79 (m, 1H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,28 (m, 2H), 0,02 – -0,20 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,54, -122,96; МС (ИЭР+): 679,7 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D = (-) 81,90$ [0,105, MeOH].

Схема 244



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-пиваламидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (244g)

Стадия 1: Получение (-)-трет-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (244a)

В перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (209с) (1,603 г, 2,118 ммоль) в метаноле (18 мл), охлажденный до 0°C, добавляли 4н. хлороводородную кислоту в диоксане (1,60 мл, 6,40 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2,5 часа. Реакцию гасили триэтиламиноом (1,10 мл, 7,89 ммоль) и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением (-)-трет-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (244a) (658 мг, 47,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,46 – 8,38 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,59 – 7,32 (m, 8H), 7,25 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,37 – 2,22 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,19

– 1,02 (m, 2H), 0,78 – 0,61 (m, 1H), 0,50 – 0,34 (m, 2H), 0,04 – -0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,60, -123,99; МС (ИЭР+) 653,3 (M+1), (ИЭР-) 651,5 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 1,45$ [0,275, CH_3OH].

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-пиваламидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244b**)

В раствор (-)-*трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244a**) (132 мг, 0,202 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (30,0 мг, 0,246 ммоль), пивалоилхлорид (0,030 мл, 0,243 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли дополнительное количество пивалоилхлорида (0,060 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Добавляли дополнительное количество пивалоилхлорида (0,060 мл) и грели при 70°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили метанолом (5 мл) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-пиваламидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244b**) (29 мг, 19,5%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,67 – 7,16 (m, 12H), 4,18 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,11 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 2H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), -0,05 – -0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,60, -123,86; МС (ИЭР+) 759,7 (M+Na).

Стадия 3: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-пиваламидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**244g**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-пиваламидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244b**) (26 мг, 0,035 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли конц. HCl (0,030 мл, 0,360 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме с получением (-)-1-(3-

(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-пиваламидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**244g**) (24 мг, 0,034 ммоль, 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,65-8,58 (s, 2H), 8,33 (s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,75 – 7,45 (m, 8H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,11 (s, 9H), 1,02-0,84 (m, 2H), 0,70-0,56 (m, 1H), 0,40 – 0,28 (m, 2H), -0,06 – -0,16 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,62, -123,06; МС (ИЭР+): 637,5 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 0,39$ [1,55, CH₃OH].

Пример получения (-)-N-(5-(1-ацетамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**244h**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-ацетамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244c**)

В раствор (-)-*трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244a**) (170 мг, 0,260 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (38,0 мг, 0,311 ммоль), ангидрид уксусной кислоты (0,030 мл, 0,313 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли дополнительное количество ангидрида уксусной кислоты (0,060 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Добавляли дополнительное количество ангидрида уксусной кислоты (0,060 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакцию гасили метанолом (5 мл) и концентрировали смесь досуха в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-ацетамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244c**) (53 мг, 29,3%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 – 7,17 (m, 11H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,05-0,80 (m, 2H), 0,70-0,50 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), -0,05 – -0,17 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,62, -123,29; МС (ИЭР-): 693,6 (M-1).

Стадия 2: Получение (-)-N-(5-(1-ацетиамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**244h**)

Соединение **244h** получали из *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-ацетиамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244c**) (45 мг, 0,065 ммоль) и конц. HCl (0,054 мл, 0,648 ммоль) при помощи способа получения соединения **244g**, описанного на стадии 3 схемы 244, получали гидрохлоридную соль (-)-N-(5-(1-ацетиамидо-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**244h**) (44 мг) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,70 – 8,62 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (шир.s, 3H), 8,22 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,83 – 7,21 (m, 9H), 4,12 (q, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,11 – 0,77 (m, 2H), 0,70--0,54 (m, 1H), 0,41 – 0,23 (m, 2H), -0,04 – -0,12 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,63, -122,26; МС (ИЭР+): 595,4 (M+1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 1,51 [0,265, CH₃OH].

Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-пропионамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**244i**)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-пропионамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244d**)

В раствор (-)-*трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244a**) (175 мг, 0,27 ммоль) в смеси безводный пиридин/ТГФ (10 мл, 1:1, об./об.) добавляли DMAP (33,0 мг, 0,27 ммоль), затем изобутирилхлорид (142,8 мг, 1,34 ммоль, 5,0 экв.) в безводном ТГФ (2,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 11 часов при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (2x50 мл), солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями EtOAc/MeOH (9:1) и гексана, 0-50%) с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-пропионамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244d**) (150 мг, выход 78,47%) в виде белого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,36 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,81 (dt, $J = 7,8, 2,2$ Гц, 2H), 7,48 – 7,29 (m, 5H), 7,26 – 7,10 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 2,74 – 2,53 (m, 2H), 2,28 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,05 (m, 3H), 0,95 – 0,82 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 1H), 0,42 – 0,34 (m, 2H), -0,03 – -0,12 (m, 2H); МС (ИЭР+) 709,5 (M+1).

Стадия 2: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-пропионамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (244i)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-пропионамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (244d) (150 мг, 0,211 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли HCl (4н. в диоксане, 0,35 мл, 10 экв.) и грели при температуре обратной конденсации в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями CHCl_3 в СМА-80, 0-60%) с получением свободного основания 244i (71 мг) в виде белого твердого вещества. Свободное основание растворяли в метаноле (5 мл), добавляли HCl (0,2 мл, 4н. в диоксане) при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в воде (2 мл) и двух каплях ацетонитрила, лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-пропионамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (244i) (72 мг, 84%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,82 (s, 1H), 8,80 – 8,66 (шир.s, 2H), 8,60 (шир.s, 3H), 8,39 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 4H), 7,35 – 7,20 (m, 3H), 4,10 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,24 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 0,92 (m, 5H), 0,70 – 0,55 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), -0,07 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -60,77, -122,21; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 609,5 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 1,57$ [0,255, CH_3OH].

Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-изобутирамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (244j)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-изобутирамидо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (244e)

Соединение 244e получали из (-)-*трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-

ил)бензилкарбамата (**244a**) (175 мг, 0,27 ммоль) и изобутирилхлорида (142,8 мг, 1,34 ммоль, 5,0 экв.) при помощи способа получения соединения **244d**, описанного на схеме 244, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, колонка 12 г, элюировали смесями EtOAc/MeOH (9:1) и гексана, 0-50%] получали *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-изобутирамино-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**244e**) (150 мг, выход 76,86%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 723,5 (M+1); (ИЭР-) 721,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-изобутирамино-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**244j**)

Свободное основание **244j** получали из *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-изобутирамино-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244e**) (150 мг, 0,208 ммоль) и HCl (4н. в диоксане, 0,35 мл, 10 экв.) при помощи способа получения свободного основания **244i**, описанного на схеме 244, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями CHCl₃ в СМА-80, 0-60%) получали свободное основание **244j** (63 мг) в виде белого твердого вещества. Свободное основание превращали в гидрохлоридную соль согласно описанию получения гидрохлоридной соли соединения **244i** из свободного основания на схеме 244, получали гидрохлоридную соль (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-изобутирамино-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**244j**) (64 мг) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,48 (m, 3H), 8,28 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,67 – 7,47 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Гц, 8H), 0,64 (m, 1H), 0,39 – 0,29 (m, 2H), -0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,79, -122,69; МС (ИЭР+) 623,5 (M+1); 621,9 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 0,73 [0,055, CH₃OH]; анализ, расчет для C₃₃H₃₄F₄N₆O₂·3,5HCl·3,5H₂O: C, 48,73; H, 5,51; Cl, 15,26; N, 10,33; эксперимент: C, 48,32; H, 5,79; Cl, 15,29; N, 10,73.

Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(3-метилбутанамино)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**244k**)

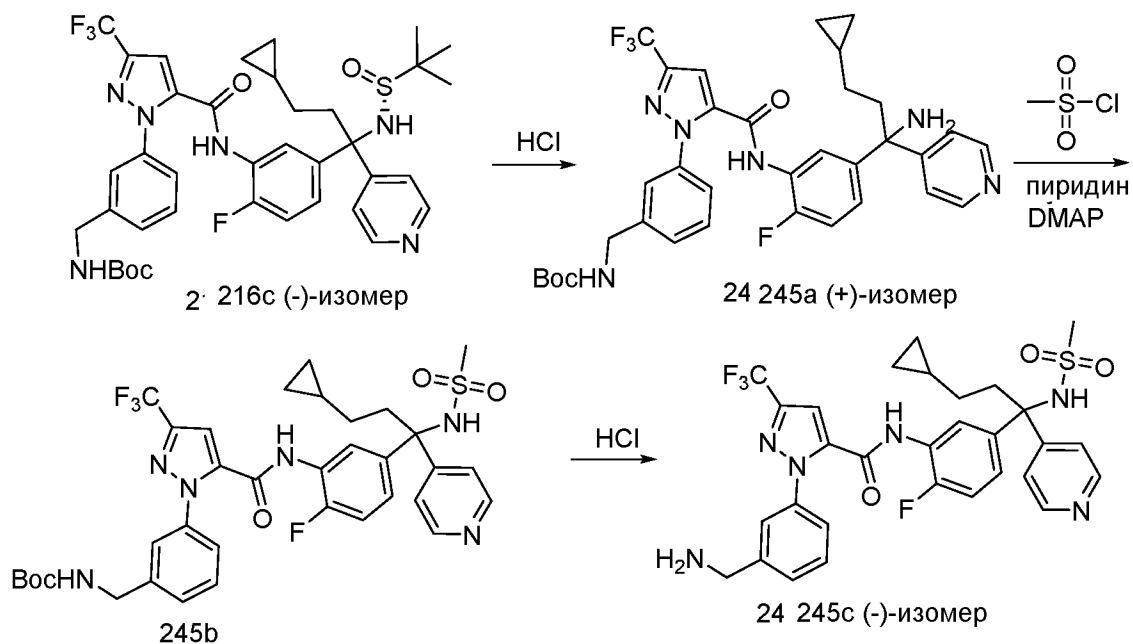
Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(3-метилбутанамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244f**)

Соединение **244f** получали из (-)-*трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244a**) (175 мг, 0,27 ммоль) и хлорангидрида изовалериановой кислоты (139 мг, 1,149 ммоль) при помощи способа получения соединения **244d**, описанного на схеме 244, получали *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(3-метилбутанамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**244f**) (190 мг); МС (ИЭР+) 737,6 (M+1), (ИЭР-) 735,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(3-метилбутанамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**244k**)

Свободное основание **244k** получали из *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(3-метилбутанамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**244f**) (190 мг) и HCl (4н. в диоксане, 0,35 мл) при помощи способа получения свободного основания **244i**, описанного на схеме 244, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями CHCl₃ в СМА-80, 0-60%) получали 44 г свободного основания **244k** в виде белого твердого вещества. Свободное основание превращали в гидрохлоридную соль согласно описанию получения гидрохлоридной соли соединения **244i** из свободного основания на схеме 244, получали гидрохлоридную соль (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(3-метилбутанамидо)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**244k**) (46 мг, 31% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,72 – 8,62 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (шир.s, 3H), 8,25 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 1H), 7,73 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,40 – 7,01 (m, 3H), 4,11 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,79 (m, 6H), 0,61 (m, 1H), 0,44 – 0,28 (m, 2H), -0,05 – -0,14 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80, -122,48; МС (ИЭР+) 637,6 (M+1); оптическое вращение: [α]_D = (-) 2,61 [0,23, CH₃OH]; анализ, расчет для C₃₄H₃₆FN₆O₂·2HCl·2,5H₂O: C, 54,11; H, 5,74; Cl, 9,40; N, 11,14; эксперимент: C, 53,98; H, 5,70; Cl, 9,78; N, 11,09.

Схема 245



Пример получения (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**245c**)

Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**245a**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**216c**) (893 мг, 1,180 ммоль) в MeOH (15 мл), охлажденный до 0°C, добавляли HCl (0,89 мл, 3,56 ммоль, 4н. в 1,4-диоксане) и перемешивали примерно при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили триэтиламиноом (0,610 мл, 4,38 ммоль) при 0°C и концентрировали смесь досуха в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1), затем хлороформ/СМА80, 1:1] с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**245a**) (140 мг, 18,2%) в виде бесцветного вязкого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 – 8,40 (m, 2H), 7,64 – 7,25 (m, 10H), 7,18 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,15-0,90 (m, 2H), 0,70-0,55 (m, 1H), 0,42 – 0,26 (m, 2H), -0,04 – -0,12 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,63, -123,81; МС (ИЭР+): 653,5 (M+1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**245b**)

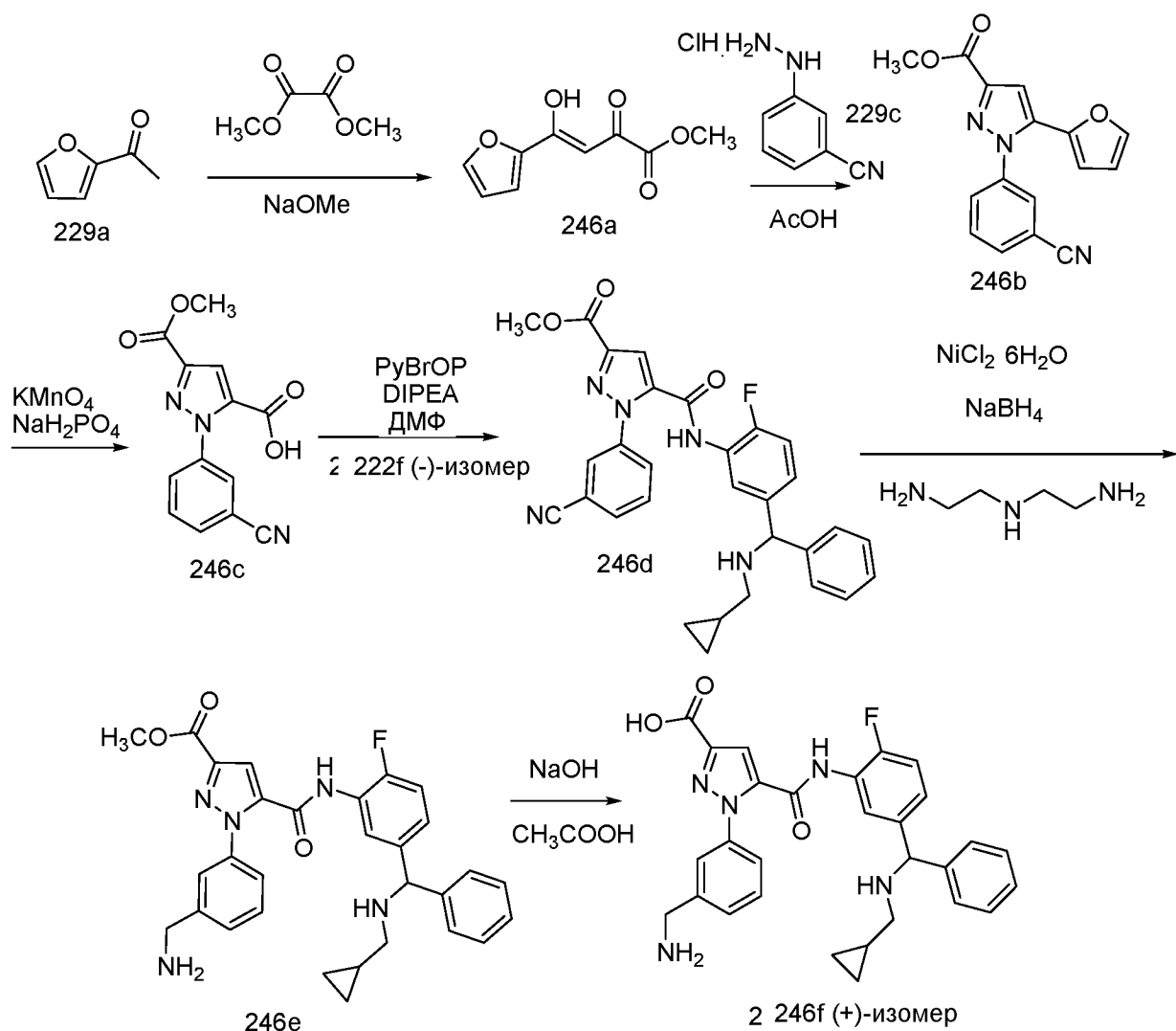
В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**245a**) (126 мг, 0,193 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (24,00 мг, 0,196 ммоль), метансульфонилхлорид (0,018 мл, 0,232 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Дополнительные количества метансульфонилхлорида (0,03 мл, 0,03 мл, 0,08 мл, 0,15 мл, 0,15 мл) добавляли каждый день в течение пяти последовательных дней и продолжали греть при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (2x50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**245b**) (30 мг, 21,3%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,54 – 8,50 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 – 7,17 (m, 11H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,65-2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,15 – 0,90 (m, 1H), 0,93 – 0,71 (m, 1H), 0,64-0,48 (m, 1H), 0,39 – 0,20 (m, 2H), -0,03 – -0,21 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,80, -121,96; МС (ИЭР+): 753,4 (M+23).

Стадия 3: Получение (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**245c**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**245b**) (27 мг, 0,037 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли конц. HCl (0,03 мл, 0,366 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**245c**) (23 мг, 88%) в виде беловатого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,39 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,77 – 7,45 (m, 8H), 7,33 (t, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,76-2,25 (m, 2H),

2,38 (s, 3H), 1,15-0,95 (m, 1H), 0,90-0,70 (m, 1H), 0,65-0,50 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), -0,01 – -0,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79, -121,16; МС (ИЭР+): 631,4 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 7,62$ [0,105, CH_3OH]; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 48,72; Н, 4,91; N, 11,36; эксперимент: С, 48,61; Н, 4,91; N, 10,99.

Схема 246



Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**246f**)

Стадия 1: Получение метил-4-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-2-оксобут-3-еноата (**246a**)

В раствор 1-(фуран-2-ил)этанона (**229a**) (13,76 г, 125 ммоль) и диметилоксалата (14,76 г, 125 ммоль) в ТГФ (500 мл) по каплям добавляли метоксид натрия (25% в метаноле, 29,7 г, 137 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученное твердое вещество собирали путем

фильтрования, промывали диэтиловым эфиром с получением метил-4-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-2-оксобут-3-еноата (**246a**) (11,7 г, 59,6 ммоль, выход 47,7%) в виде коричневого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 2,95 (s, 3H).

Стадия 2: Получение метил-1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**246b**)

К метил-4-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-2-оксобут-3-еноату (**246a**) (4 г, 20,39 ммоль) и гидрохлориду 3-гидразинилбензонитрила (**229c**) (2,94 г, 17,33 ммоль) добавляли AcOH (40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 300 г, элюировали 25% смесью этилацетата в гексане) с получением метил-1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**246b**) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,59 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Гц, 1H), 6,50 (dd, $J = 3,5, 0,8$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H); MS (ИЭР+) 294,2 (M+1), 316,2 (M+Na).

Стадия 3: Получение 1-(3-цианофенил)-3-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**246c**)

Соединение **246c** получали путем окисления метил-1-(3-цианофенил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**246b**) (2 г, 6,82 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 5 схемы 229, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, элюировали смесями CMA80 в хлороформе, 0-100%) получали 1-(3-цианофенил)-3-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**246c**) (0,753 г, выход 41%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 2H), 7,72 - 7,59 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,83 (s, 3H); MS (ИЭР+): MS (ИЭР+) 272,2 (M+1), 294,2 (M+Na), 565,3 (2M+Na); MS (ИЭР-) 270,2 (M-1), 541,3 (2M-1).

Стадия 4: Получение метил-1-(3-цианофенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**246d**)

Соединение **246d** получали из 1-(3-цианофенил)-3-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**246c**) (0,706 г, 2,60 ммоль) и (-)-5-((циклопропилметиламино)(фенил)-метил)-2-фторанилина (**222f**) (0,844 г, 3,12 ммоль) согласно описанию стадии 3 схемы 208, получали метил-1-(3-цианофенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-

карбоксилат (**246d**), который использовали в таком виде без дополнительной очистки на следующей стадии; МС (ИЭР+) 524,4 (M+1); МС (ИЭР-) 522,5 (M-1).

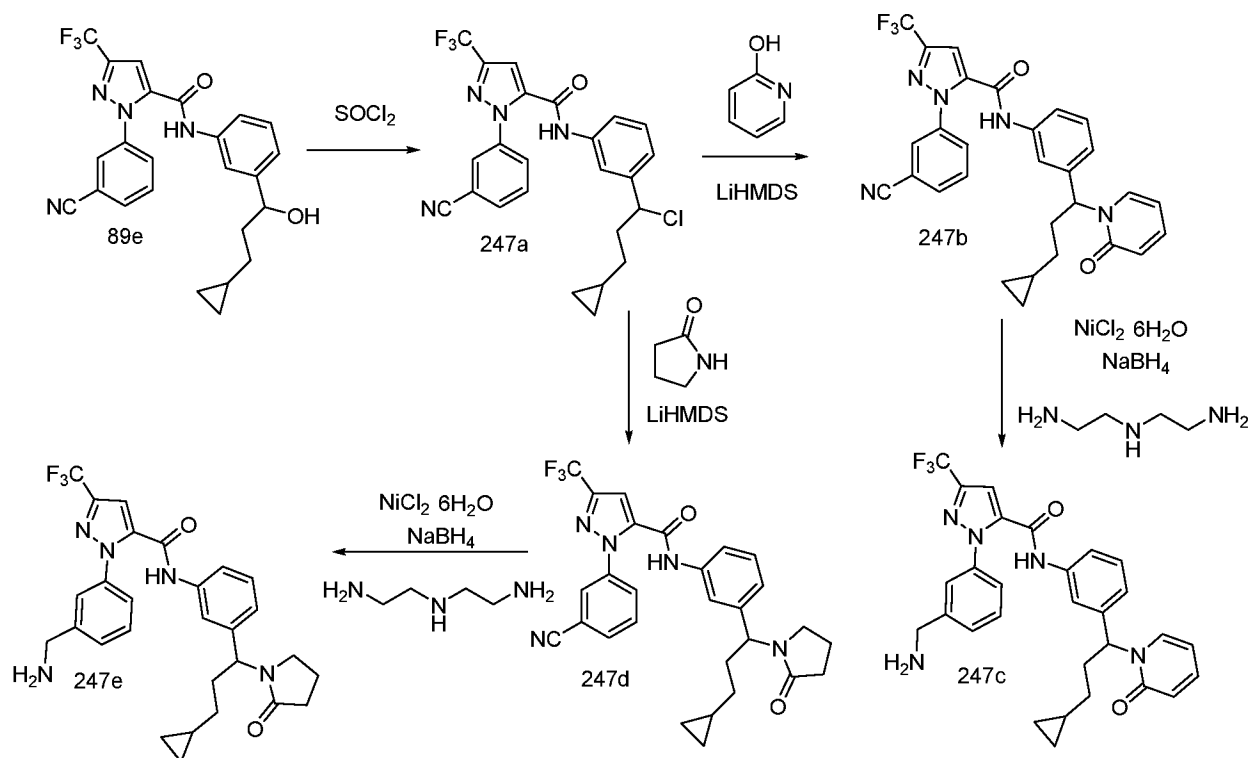
Стадия 5: Получение метил-1-(3-(аминометил)фенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**246e**)

Соединение **246e** получали из метил-1-(3-цианофенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**246d**) (1,66 г, 3,17 ммоль) согласно способу получения соединения **15g**, описанному на стадии 6 схемы 15, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%) получали метил-1-(3-(аминометил)фенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (**246e**) (0,126 г, выход 8%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 528,4 (M+1); МС (ИЭР-) 526,5 (M-1).

Стадия 6: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**246f**)

В раствор метил-1-(3-(аминометил)фенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**246e**) (0,119 г, 0,226 ммоль) в метаноле (2,4 мл) и ТГФ (2,4 мл) при комнатной температуре добавляли водн. гидроксид натрия (2,256 мл, 2,256 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили уксусной кислотой (0,155 мл, 2,71 ммоль), перемешивали в течение 10 минут и выпаривали досуха. Полученный остаток дважды очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 25 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%, вторая колонка: силикагель, 12 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] с получением (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-5-(5-((циклопропилметиламино)-(фенил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**246f**) (19 мг, выход 16%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,37 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,13 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,44 - 7,09 (m, 12H), 4,81 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,26 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 0,90 (dq, $J = 13,0, 6,9, 6,0$ Гц, 1H), 0,42 - 0,28 (m, 2H), 0,03 (dt, $J = 5,0, 2,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,25; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 514,4 (M+1); МС (ИЭР-) 512,4 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 2,86$ [0,07, MeOH].

Схема 247



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247c**)

Стадия 1: Получение N-(3-(1-хлор-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247a**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**89e**) (200 мг, 0,440 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при 0°C добавляли хлорангидрид сернистой кислоты (0,070 мл, 0,946 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением N-(3-(1-хлор-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247a**), который использовали в таком виде без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247b**)

В раствор пиридин-2-ола (216 мг, 2,200 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли бис(диметилсилил)амид лития (2,20 мл, 2,200 ммоль, 1М в ТГФ), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. В полученную смесь добавляли раствор N-(3-(1-хлор-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247a**) в ДМФ (10 мл) и грели

при 70°C в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**247b**) (49 мг, 21%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,79 – 7,60 (m, 4H), 7,55 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,44 – 6,38 (m, 1H), 6,23 (td, *J* = 6,7, 1,5 Гц, 1H), 6,13 – 6,05 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,29 – 0,92 (m, 2H), 0,80 – 0,61 (m, 1H), 0,42 – 0,26 (m, 2H), 0,06 – -0,15 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,76; МС (ИЭР+): 532,5 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**247c**)

Соединение **247c** получали из 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**247b**) (44 мг, 0,083 ммоль) согласно способу получения соединения **89f**, описанному на стадии 6 схемы 89, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] получали свободное основание 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**247c**) (25 мг, 56,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,27 (m, 5H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,43 – 6,37 (m, 1H), 6,27 – 6,20 (m, 1H), 6,08 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,27 – 0,93 (m, 2H), 0,77-0,60 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,05 – -0,10 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,51; МС (ИЭР+) 536,5 (M+1).

Свободное основание **247c** (18 мг, 0,034 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл), добавляли 4н. HCl (водн., 0,034 мл) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в воде (0,5 мл), затем лиофилизировали с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**247c**) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,31 (s, 3H), 7,71 (t, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,65 – 7,51 (m, 5H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,39 (dd, *J* = 9,0, 1,4 Гц, 1H), 6,23 (td, *J* = 6,7, 1,5 Гц, 1H), 6,08 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,13 (q, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,21 (m, 2H),

1,09 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,03 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,60; МС (ИЭР+) 536,5 (M+1), (ИЭР-) 534,5 (M-1), 570,5 (M+Cl).

Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247e**)

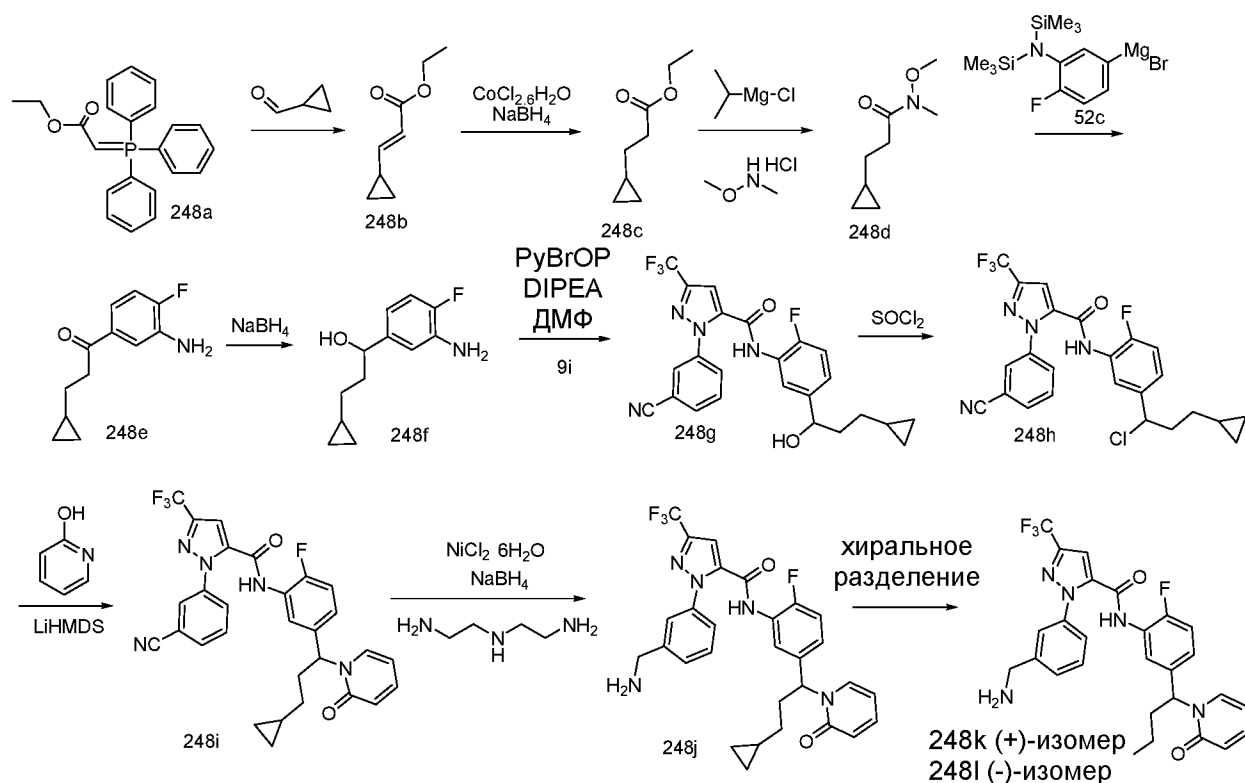
Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247d**)

Соединение **247d** получали из N-(3-(1-хлор-3-циклопропилпропил)фенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247a**) (0,44 ммоль) и пирролидин-2-она (0,169 мл, 2,200 ммоль) согласно способу получения соединения **247b**, описанному выше на стадии 2 указанной схемы, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] получали 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**247d**) (11 мг, 4,8%) в виде бесцветного вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,18 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dt, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,09 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,39 – 2,16 (m, 2H), 2,07 – 1,70 (m, 6H), 1,24 – 0,98 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,51 – 0,24 (m, 2H), 0,12 – -0,15 (m, 2H); МС 522,4 (M+1), 544,5 (M+Na); (ИЭР-) 520,4 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247e**)

Соединение **247e** получали из 1-(3-цианофенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**247d**) (10 мг, 0,019 ммоль) согласно способу получения соединения **89f**, описанному на стадии 6 схемы 89, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] получали 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(3-(3-циклопропил-1-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**247e**) (3 мг) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,55 – 7,35 (m, 6H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 5,24 – 5,13 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,45 – 3,30 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 2H), 2,09 – 1,84 (m, 2H), 1,26 – 1,05 (m, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,80 – 0,65 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,06 – -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -64,55; МС (ИЭР+) 526,4 (M+1).

Схема 248



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**248j**)

Стадия 1: Получение (E)-этил-3-циклопропилакрилата (**248b**)

В раствор 1-(трифенилфосфоранилиден)пентан-2-она (**248a**) (994 г, 2853 ммоль) в дихлорметане (3000 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (200 г, 2853 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Концентрировали реакционную смесь до 1/3 объема, разбавляли гексаном (1000 мл) и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь разбавляли гексаном (3000 мл), перемешивали в течение 10 минут. Полученный твердый трифенилфосфиноксид удаляли путем фильтрования. Концентрировали фильтрат с получением (E)-этил-3-циклопропилакрилата (**248b**) (410 г, 2925 ммоль, выход 103%) в виде бесцветной маслянистой жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии без очистки; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSCO-}d_6$) δ 6,38 (dd, $J = 15,4, 10,2$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,64 (dtt, $J = 10,2, 8,0, 4,6$ Гц, 1H), 1,19 (td, $J = 7,1, 1,0$ Гц, 3H), 0,98 – 0,82 (m, 2H), 0,75 – 0,62 (m, 2H).

Стадия 2: Получение этил-3-циклопропилпропаноата (**248c**)

В раствор (Е)-этил-3-циклопропилакрилата (**248b**) (290 г, 2069 ммоль) в метаноле (2000 мл), охлажденный до 5°C, добавляли гексагидрат хлорида кобальта (II) (24,61 г, 103 ммоль), затем по каплям добавляли раствор тетрагидробората натрия (157 г, 4138 ммоль) в ДМФ (500 мл) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не превышала 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 5°C, выливали в воду (5000 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Полученный черный суспендированный раствор фильтровали через подложку с целитом, промывали дихлорметаном (3x800 мл). Отделяли водный слой и экстрагировали дихлорметаном (2x600 мл). Объединяли слои в дихлорметане, промывали водой (2x1500 мл), солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме на бане при температуре ниже 40°C с получением этил-3-циклопропилпропаноата (**248c**) (260 г, выход 88%) в виде бесцветной жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,03 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 1,41 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,75 – 0,59 (m, 1H), 0,40 – 0,31 (m, 2H), 0,06 – -0,06 (m, 2H).

Стадия 3: Получение 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**248d**)

В раствор этил-3-циклопропилпропаноата (**248c**) (260 г, 1828 ммоль) в ТГФ (2000 мл), охлажденный до -10°C, добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (268 г, 2743 ммоль), затем по каплям добавляли хлорид изопропилмагния (2743 мл, 5485 ммоль, 2М в ТГФ). Смесь перемешивали при -10°C в течение 2 часов, гасили нас. раствором NH₄Cl (4000 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Отделяли слой в ТГФ и экстрагировали водный слой EtOAc (2x1000 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**248d**) (240 г, 1527 ммоль, выход 83%) в виде оранжевой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,66 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,44 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,39 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,42 – 0,31 (m, 2H), 0,08 – -0,09 (m, 2H).

Стадия 4: Получение 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**248e**)

В раствор 3-циклопропил-N-метокси-N-метилпропанамида (**248d**) (240 г, 1527 ммоль) в ТГФ (2000 мл), охлажденный до 5°C, по каплям добавляли свежеприготовленный раствор бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (1908 мл, 1527 ммоль, 1М в ТГФ), поддерживая во время добавления внутреннюю температуру примерно 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 2 часов, гасили 3н. HCl (1000 мл) и перемешивали в течение 2 часов.

Смесь подщелачивали твердым NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (2x500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного **248e**. Неочищенное вещество растворяли в изопропанол (150 мл) и перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали изопропанолом и сушили с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**248e**) (90 г, 28,46%, первая партия) в виде белого твердого вещества. Концентрировали фильтрат, выдерживали при комнатной температуре в течение 6 часов и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**248e**) (50 г, 15,81%, вторая партия) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,38 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,18 (ddd, $J = 8,4, 4,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 11,1, 8,4$ Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,98 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,82 – 0,65 (m, 1H), 0,41 – 0,33 (m, 2H), 0,10 – -0,02 (m, 2H); МС (ИЭР+) 208,2 (M+1), (ИЭР-) 206,2 (M-1); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,24.

Стадия 5: Получение 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-ола (**248f**)

В раствор 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**248e**) (13,63 г, 65,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) и метаноле (300 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (5,08 г, 132 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (800 мл), нейтрализовали уксусной кислотой, промывали водой (2x300 мл), солевым раствором (300 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 4:1)] с получением 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-ола (**248f**) (11,47 г 53,8 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,86 (dd, $J = 11,5, 8,2$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 6,42 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,1$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,98 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 1,71 – 1,48 (m, 2H), 1,26 – 1,01 (m, 2H), 0,73 – 0,54 (m, 1H), 0,45 – 0,24 (m, 2H), 0,02 – -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -138,16; МС (ИЭР+) 210,1 (M+1); (ИЭР-) 208,1 (M-1).

Стадия 6: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**248g**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**9i**) (2,419 г, 8,60 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-

циклопропилпропан-1-ол (**248f**) (1,5 г, 7,17 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,50 мл, 43,1 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 4,02 г, 8,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 4:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248g**) (2,22 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,13 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 5,22 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,52 (q, $J = 5,8$ Гц, 1H), 1,73 – 1,55 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,72 – 0,54 (m, 1H), 0,41 – 0,28 (m, 2H), -0,02 – -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,94, -124,07; МС (ИЭР-) 471,5 (M-1).

Стадия 7: N-(5-(1-хлор-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248h**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248g**) (645 мг, 1,365 ммоль) в дихлорметане (36 мл) при 0°C добавляли хлорангидрид сернистой кислоты (0,220 мл, 2,98 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением N-(5-(1-хлор-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248h**), который использовали в таком виде без дополнительной очистки.

Стадия 8: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248i**)

В раствор пиридин-2-ола (669 мг, 6,83 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли бис(диметилсилил)амид лития (6,90 мл, 6,90 ммоль, 1M в ТГФ), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. В полученную смесь добавляли раствор N-(5-(1-хлор-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248h**) (1,365 ммоль) в ДМФ (10 мл) и грели при 70°C в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили

над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248i**) (81 мг, 0,147 ммоль, 10,8%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 10,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 6,42–6,37 (m, 1H), 6,24 (td, $J = 6,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,06 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,32 – 0,92 (m, 2H), 0,75–0,60 (m, 1H), 0,43–0,30 (m, 2H), –0,05 – –0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ –60,95, –121,40; МС (ИЭР+) 550,3 (M+1), 572,3 (M+Na), 548,3 (M-1).

Стадия 9: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248j**)

Соединение **248j** получали из 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248i**) (45 мг, 0,082 ммоль) согласно способу получения соединения **89f**, описанному на стадии 6 схемы 89, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] получали свободное основание 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248j**) (28 мг, 0,051 ммоль, 61,8%) в виде бесцветного вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 18,6$ Гц, 3H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 6,43 – 6,35 (m, 1H), 6,23 (td, $J = 6,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,05 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,31 – 2,07 (m, 2H), 1,21 – 0,90 (m, 2H), 0,77 – 0,59 (m, 1H), 0,44 – 0,22 (m, 2H), 0,10 – 0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ –60,72, –121,87.

Свободное основание растворяли в метаноле (5 мл), добавляли 4н. HCl (водн., 0,050 мл) и концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248j**) (29 мг, 89%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 10,74 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,80 – 7,26 (m, 10H), 6,43 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,28 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 6,08 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,15 (q, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,25 (q, $J = 8,2, 6,8$ Гц, 2H), 1,25–0,95 (m, 2H), 0,80–0,65 (m, 1H), 0,45–0,35 (m, 2H), 0,13 – –0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ –60,63, –121,38; МС (ИЭР+): 554,4 (M+1).

Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248k**), (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248l**)

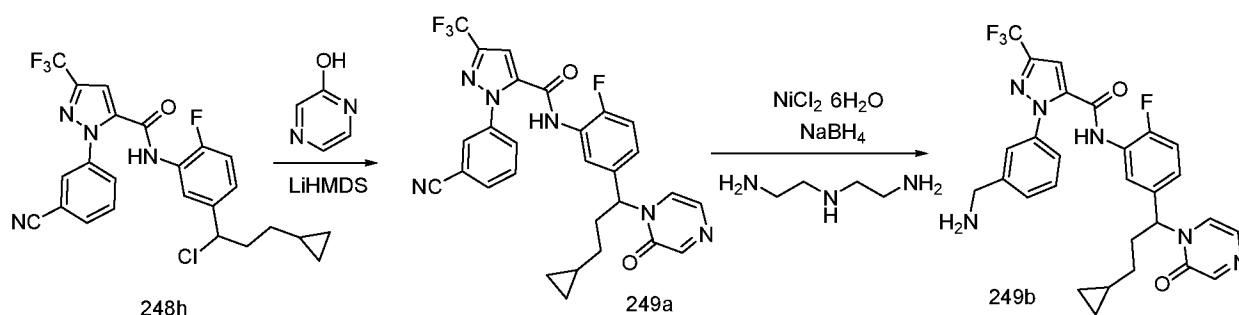
Рацемат 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**248j**) (350 мг) разделяли при помощи способа препаративной SFC. Колонка: 2,1x25 см ChiralPak AD-H производства Chiral Technologies; соразтворитель CO₂ (растворитель B) изопропанол с 1% изопропиламина; изократический способ: 25% соразтворителя, расход 80 г/мин; давление в системе 100 бар (10 МПа); температура колонки 40°C; разбавитель образца метанол, получали:

1. 1 пик, соответствующий (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**248l**) (91,4 мг, >99,99% э.и.), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,76 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 6,52 (ddd, J = 9,1, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 6,35 (td, J = 6,8, 1,4 Гц, 1H), 6,19 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,35 – 2,13 (m, 2H), 1,36 – 0,97 (m, 2H), 0,79 – 0,62 (m, 1H), 0,49 – 0,31 (m, 2H), 0,01 – -0,10 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -64,56, -126,36; МС (ИЭР+) 554,3 (M+1); (ИЭР-) 552,3 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (-)138,95 (MeOH, 0,535). Свободное основание (**248l**) (87 мг, 0,157 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), фильтровали, добавляли 4н. HCl (водн., 0,16 мл) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и лиофилизировали с получением соли HCl (59 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,30 (s, 3H, обмен с D₂O), 7,77 – 7,65 (m, 3H), 7,64 – 7,48 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 6,39 (dd, J = 9,2, 1,4 Гц, 1H), 6,24 (td, J = 6,7, 1,5 Гц, 1H), 6,05 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,01 – -0,07 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,83, -121,63; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 554,3 (M+1); МС (ИЭР-) 588,3 (M+Cl); хиральная чистота >99,99% э.и.
2. 2 пик, соответствующий (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиду (**248k**) (89,4 мг, 98,2% э.и.); ¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 – 7,23 (m, 6H), 7,17 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 6,57 – 6,48 (m, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 6,24 – 6,13 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,43 – 2,15 (m, 2H),

1,35 – 1,16 (m, 1H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,96 – 0,65 (m, 1H), 0,47 – 0,26 (m, 2H), -0,04 – -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -64,57, -126,35; оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 144,61$ (MeOH, 0,52); свободное основание (**248k**) (82 мг, 0,148 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), фильтровали, добавляли 4н. HCl (водн., 0,16 мл) и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и лиофилизировали с получением соли HCl (65 мг) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,75 – 7,66 (m, 3H), 7,64 – 7,48 (m, 4H), 7,41 – 7,25 (m, 3H), 6,39 (dd, $J = 9,1, 1,3$ Гц, 1H), 6,24 (td, $J = 6,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,05 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,13 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 2H), 1,25 – 0,91 (m, 2H), 0,77 – 0,59 (m, 1H), 0,46 – 0,28 (m, 2H), 0,05 – -0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,82, -121,62; хиральная чистота 98,87% э.и.

Для проверки хиральной чистоты соединений **248k** и **248l** использовали следующий аналитический способ: колонка: ChiraCel AD-H, 250 мм/5 мкм, 4,6 мм; система растворителей: 80:20 гексан/этанол с 0,1% ТЭА; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 25°C; объем пробы: 5 мкм; УФ детектирование: 260 нм.

Схема 249



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**249b**)

Стадия 1: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**249a**)

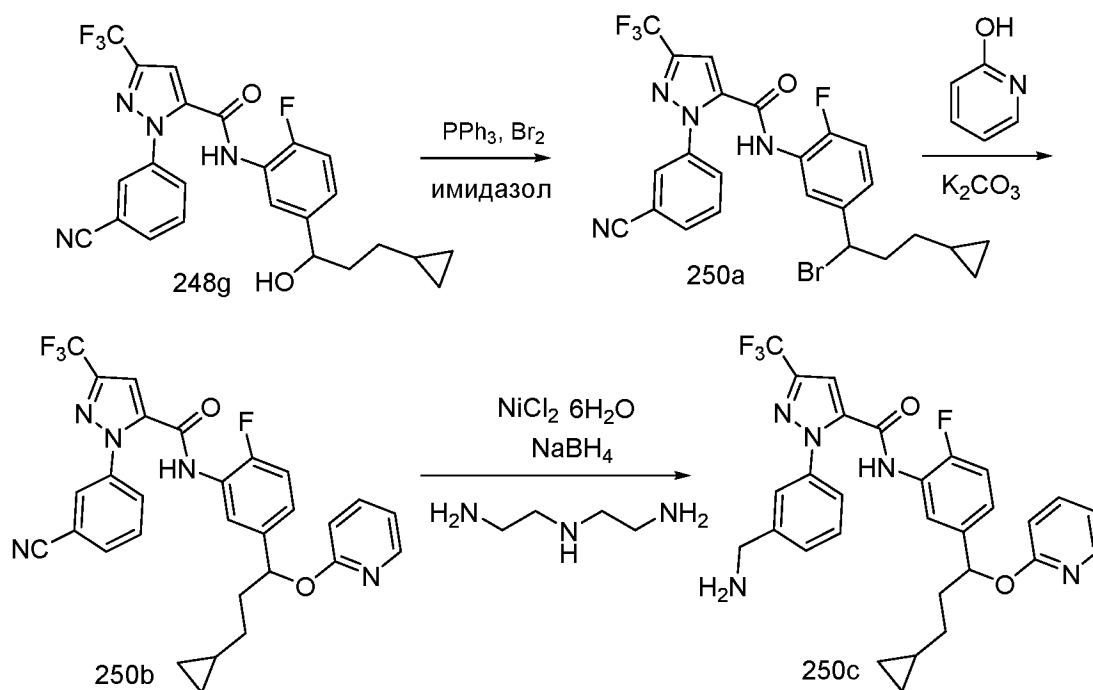
В раствор пирозин-2-ола (431 мг, 4,40 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiHMDS (4,40 мл, 4,40 ммоль, 1М в ТГФ), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и концентрировали досуха в вакууме. В полученную смесь добавляли раствор N-(5-(1-хлор-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**248h**) (0,88 ммоль) в ДМФ (18 мл) и грели при 70°C в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2x75 мл), соевым раствором (75 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**249a**) (141 мг, 0,256 ммоль, 29,1%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J = 4,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 3H), 5,88 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,15 – 0,96 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,44 – 0,25 (m, 2H), 0,05 – -0,17 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,79, -120,66; МС (ИЭР+) 551,4 (M+1); 573,4 (M+Na).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**249b**)

Соединение **249b** получали из 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**249a**) (124 мг, 0,225 ммоль) согласно способу получения соединения **89f**, описанному на стадии 6 схемы 89, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями хлороформ/метанол (от 1:0 до 9:1)] получали свободное основание **249b** (20 мг, 0,036 ммоль, 16,01%) в виде коричневого твердого вещества. Свободное основание растворяли в метаноле (5 мл), добавляли 4н. HCl (водн., 0,050 мл) и концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**249b**) (21 мг, 92,19%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,41 (s, 3H), 8,02 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J = 4,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 – 7,48 (m, 4H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 5,88 (dd, $J = 9,1, 7,0$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,37 – 2,13 (m, 2H), 1,21 – 0,96 (m, 2H), 0,78 – 0,60 (m, 1H), 0,45 – 0,27 (m, 2H), 0,02 – -0,07 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,84, -121,00; МС (ИЭР+) 555,4 (M+1), (ИЭР-) 553,4 (M-1).

Схема 250



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-илокси)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**250c**)

Стадия 1: Получение N-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**250a**)

В раствор трифенилфосфина (0,833 г, 3,18 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли бром (0,131 мл, 2,54 ммоль) в течение 2 минут. В реакционную смесь при 0°C по каплям добавляли предварительно приготовленный раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (0,6 г, 1,270 ммоль) и имидазола (0,216 г, 3,18 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, оставляли нагреваться до комнатной температуры на 1 час и разбавляли дихлорметаном (100 мл). Раствор пропускали через подложку с силикагелем, элюируя смесями этилацетата в гексанах (от 20 до 30%), с получением N-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**250a**) (680 мг, 1,270 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного полутвердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dt, *J* = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,32 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 2,39 – 2,09 (m, 2H), 1,37 – 1,20 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,03 – -0,06 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,97, -119,88, -122,84.

Стадия 2: Получение 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-илокси)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**250b**)

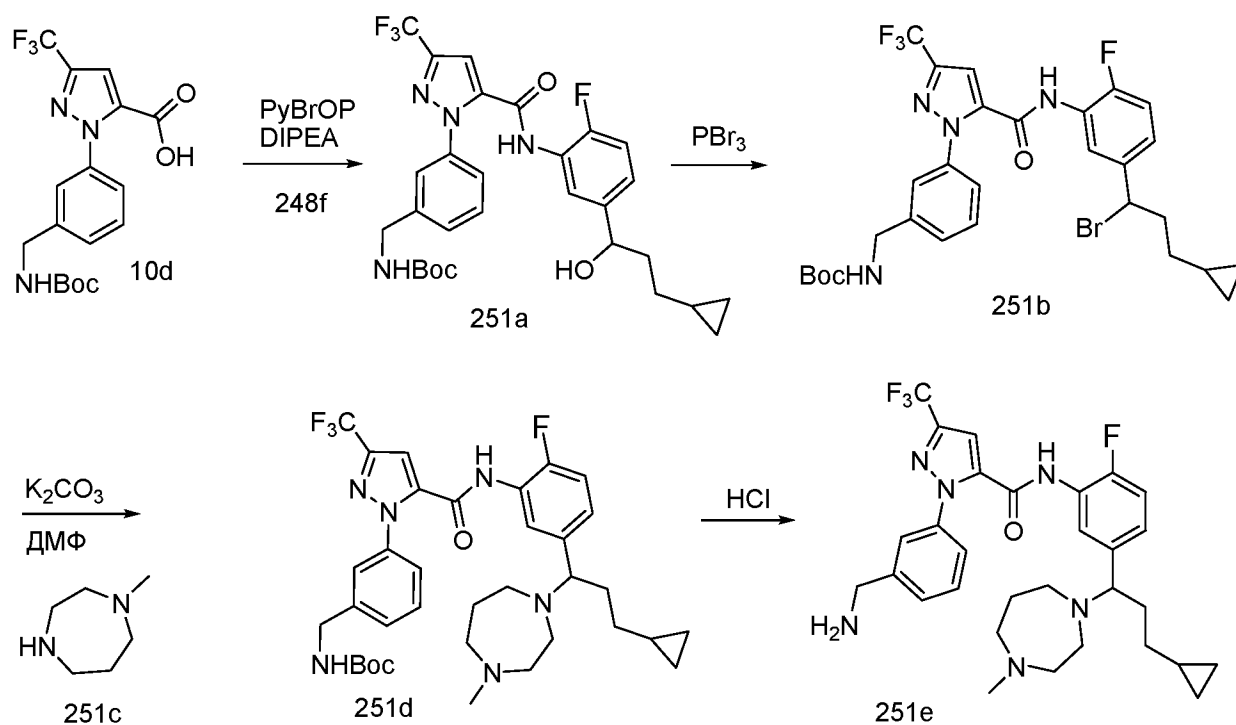
В раствор пиридин-2-ола (604 мг, 6,35 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли карбонат калия (913 мг, 6,60 ммоль) и нагревали до температуры обратной конденсации в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор N-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**250a**) (680 мг, 1,27 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и грели при 70°C в течение 8 часов. Реакционную смесь суспендировали в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединяли слои в этилацетате, промывали водой (2x25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями (9:1) этилацетата и метанола в гексанах (от 0 до 60%)] с получением 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-илокси)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**250b**) (151 мг, 0,275 ммоль, выход 21,64%) в виде густой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (ddd, *J* = 5,0, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,18 (m, 2H), 6,91 (ddd, *J* = 7,1, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Гц, 1H), 6,06 (dd, *J* = 8,0, 5,3 Гц, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,34 – 1,20 (m, 2H), 0,66 (s, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,01 – -0,10 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,94, -120,42 – -124,83.

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-илокси)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**250c**)

В раствор 1-(3-цианофенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-илокси)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**250b**) (145 мг, 0,264 ммоль) в метаноле (5 мл), охлажденный в смеси лед/вода, добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (16,12 мг, 0,068 ммоль), по частям боргидрид натрия (64,4 мг, 1,669 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,064 мл, 0,609 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме для удаления метанола. Смесь суспендировали в воде (20 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4 г, элюировали смесями СМА 80 в хлороформе, от 0 до 100%) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(пиридин-2-

илокси)-пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (250с) (61 мг, 0,110 ммоль, выход 41,8%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,14 – 8,00 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 17,3$ Гц, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 6,91 (ddd, $J = 7,2, 5,0, 0,9$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Гц, 1H), 6,05 (dd, $J = 8,2, 5,4$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 0,79 – 0,56 (m, 1H), 0,41 – 0,24 (m, 2H), -0,02 – -0,08 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73, -123,02; МС (ИЭР+) 554,3 (M+1), (ИЭР-) 552,3 (M-1).

Схема 251



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (251e)

Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (251a)

В раствор 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (4,42 г, 11,47 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-ол (**248f**) (2 г, 9,56 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (8,32 мл, 47,8 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (4,92 г, 10,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов в

атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2x75 мл), соевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-25%] с получением трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251a**) (4,04 г, 7,01 ммоль, выход 73,3%) в виде белой пены; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 14,3, 7,0 Гц, 2H), 7,46 – 7,32 (m, 4H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 5,21 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,51 (q, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,71 – 1,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 – 1,07 (m, 2H), 0,74 – 0,56 (m, 1H), 0,43 – 0,24 (m, 2H), 0,03 – -0,12 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,80, -124,41; МС (ИЭР+) 599,3 (M+Na); (ИЭР-) 575,2 (M-1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251b**)

В охлажденный (баня лед-вода) раствор трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251a**) (2,04 г, 3,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли PBr₃ (0,112 мл, 1,185 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 40 минут при 0°C и гасили реакцию водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединяли органические слои, промывали водой и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-25%] с получением трет-бутил-3-(5-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251b**) (1,4 г, 2,189 ммоль, выход 61,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 5H), 7,28 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,32 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,37 – 2,07 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,34 – 1,16 (m, 2H), 0,79 – 0,57 (m, 1H), 0,47 – 0,29 (m, 2H), 0,07 – -0,10 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,82, -121,25; МС (ИЭР+) 661,2, 663,2 (M+Na).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251d**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251b**) (200 мг, 0,313 ммоль) и *N*-метилгомопиперазина (**251c**) (143 мг, 1,251 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли K_2CO_3 (173 мг, 1,251 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (50 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-90% EtOAc в гексане, затем 0-40% СМА80 в $CHCl_3$) с получением трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251d**) (160 мг, 0,238 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 6H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,69 - 2,53 (m, 4H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,19 - 0,97 (m, 2H), 0,88 - 0,76 (m, 1H), 0,40 - 0,29 (m, 2H), -0,01 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,80, -124,05.

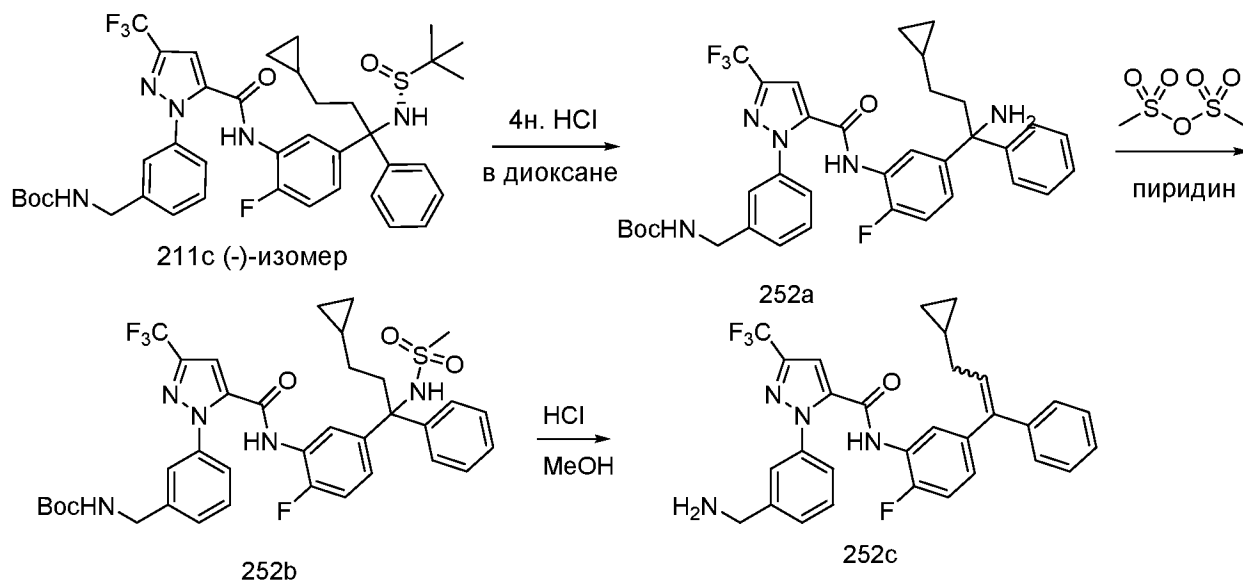
Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-*N*-(5-(3-циклопропил-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**251e**)

В раствор трет-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251d**) (156 мг, 0,232 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl (3н. в MeOH, 1,546 мл, 4,64 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-80% СМА80 в $CHCl_3$), затем путем обращенно-фазовой колоночной хроматографии (колонка C_{18} , элюировали смесями 0-50% MeOH в H_2O) с получением свободного основания **251e** (110 мг, 0,192 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,27 - 7,09 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,33 - 3,03 (m, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,47 (m, 4H), 1,33 - 0,92 (m, 5H), 0,70 - 0,57 (m, 1H), 0,41 - 0,22 (m, 2H), -0,01 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,75, -124,00.

В раствор свободного основания **251e** (89 мг, 0,155 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl (3н. в MeOH, 0,389 мл, 1,554 ммоль), перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (10 мл, 9,5:0,5, об./об.) и лиофилизировали с получением гидрохлорида 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**251e**) (72 мг, 0,126 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,30 - 11,90 (m, 1H), 11,68 - 11,29 (m, 1H), 11,07 - 10,81 (m, 1H), 8,58 (s, 3H), 7,88 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 3H), 7,69 - 7,50 (m, 4H), 7,52 - 7,36 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,97 - 3,48 (m, 4H), 3,47 - 3,20 (m, 3H), 2,82 - 2,62 (m, 3H), 2,45 - 2,04 (m, 3H), 1,09 - 0,89 (m, 1H), 0,81 - 0,51 (m, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H), -0,04--0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -60,81, -119,00; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 573,3 (M+1).

Схема 252



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**252c**)

Стадия 1: Получение *tert*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**252a**)

В перемешиваемый раствор *tert*-бутил-3-(5-(5-((-)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-димилэтилсульфинамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**211c**) (1,603 г, 2,118 ммоль) в метаноле (18 мл), охлажденный до 0°C, добавляли 4н. хлороводородную кислоту в диоксане (1,6 мл, 6,40 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2,5 часа. Реакцию гасили триэтиламиноом (1,100 мл, 7,89 ммоль) и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями

гексаны/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**252a**) (658 мг, 47,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,62 – 7,07 (m, 12H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,31 – 2,07 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,11 – 0,90 (m, 2H), 0,91 – 0,74 (m, 1H), 0,71 – 0,53 (m, 1H), 0,40 – 0,26 (m, 2H), -0,05 – -0,16 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79, -123,62; МС (ИЭР+) 652,4 (M+1), (ИЭР-) 650,4 (M-1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**252b**)

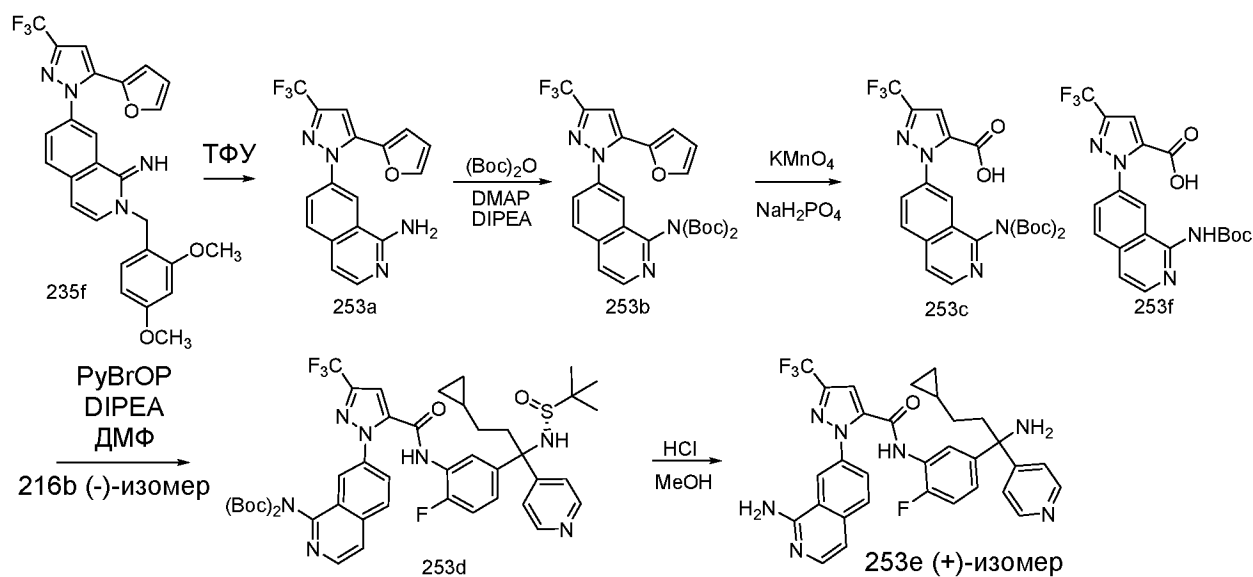
В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**252a**) (145 мг, 0,222 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и пиридине (70,4 мг, 0,890 ммоль) при 0°C добавляли ангидрид метансульфокислоты (78 мг, 0,445 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительные количества DIPEA (0,078 мл, 0,445 ммоль) и ангидрида метансульфокислоты (78 мг, 0,445 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (3x10 мл). Объединяли органические слои, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями EtOAc/гексан, 0-50%) с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**252b**) (86 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 752,4 (M+23), (ИЭР-) 728,5 (M-1).

Стадия 3: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (**252c**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-фенилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**252b**) (86 мг, 0,118 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли HCl (3н. безводная в MeOH, 2 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями CHCl₃ в

СМА-80, 0-60%) с получением свободного основания **252c** (40 мг) в виде белого твердого вещества. Свободное основание растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли HCl (3н. безводная в MeOH, 2 мл) при комнатной температуре. Концентрировали раствор досуха в вакууме и растворяли остаток в воде (2 мл) и двух каплях ацетонитрила, лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-фенилпроп-1-енил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**252c**) (42 мг, 0,079 ммоль, выход 35,3% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,68 (2s, 1H), 8,38 (шир.s, 3H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,66 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,21 (m, 7H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 7,11 – 7,00 (m, 1H), 6,17 (dt, $J = 15,1, 7,5$ Гц, 1H), 3,36 (s, 2H), 1,94 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 0,87 – 0,68 (m, 1H), 0,49 – 0,29 (m, 2H), 0,14 – -0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,63, -60,64, -122,32, -122,64, (смесь E- и Z-); MS (ИЭР+): MS (ИЭР+) 535,4 (M+1); 533,3,4 (M-1); анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C; 61,17, H; 4,96, N; 9,51; эксперимент: C; 61,39, H; 5,02, N; 9,52.

Схема 253



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**253e**)

Стадия 1: Получение 7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-амина (**253a**)

Раствор 2-(2,4-диметоксибензил)-7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1(2H)-имина (**235f**) (2,88 г, 5,82 ммоль) в ТФУ (10 мл) и анизоле (5 мл) грели при 90°C в течение 19 часов, охлаждали до комнатной температуры и

концентрировали в вакууме. Остаток дважды помещали в MeOH (50 мл) и упаривали. pH остатка доводили до 8,0 при помощи насыщенного водного NaHCO₃, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетат/метанол в гексанах, 0-100%] с получением 7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-амин (**253a**) (0,994 г, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H, обмен с D₂O), 6,52 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,20 (dd, *J* = 3,6, 0,8 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73; МС (ИЭР⁻): МС (ИЭР⁺) 345,2 (M+1); МС (ИЭР⁻) 379,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение ди-*трет*-бутил-7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илиминодикарбоната (**253b**)

В раствор 7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-амин (**253a**) (12,177 г, 35,4 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли DIPEA (14,83 мл, 85 ммоль), (Вос)₂O (61,6 мл, 265 ммоль) и DMAP (1,080 г, 8,84 ммоль). Смесь грели при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью солевой раствор/вода (100 мл/400 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x750 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-80%) с получением ди-*трет*-бутил-7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илиминодикарбоната (**253b**) (13,621 г, выход 71%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,54 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,39 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 18H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,99. МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺): 567,2 (M+Na).

Стадия 3: Получение 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) и 1-(1-(*трет*-бутоксикарбониламино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253f**)

В раствор ди-*трет*-бутил-7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илиминодикарбоната (**253b**) (5,70 г, 10,47 ммоль) в *t*-BuOH (220 мл) добавляли 5% водн. дигидрофосфат натрия (2,387 г, 19,90 ммоль) в воде (50 мл), затем перманганат калия (3,31 г, 20,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов, гасили 2-пропанолом (350 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite, промывали 2-пропанолом. Выпаривали фильтрат досуха и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 80 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%) с получением соединений **253c** и **253f**. Каждое соединение по отдельности подкисляли 1н. KHSO_4 (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2x30 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме и сушили над P_2O_5 с получением:

1. 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (1,161 г, 2,222 ммоль, выход 21%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,53 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 1,29 (s, 18H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -60,97; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 545,3 (M+Na); МС (ИЭР⁻) 521,3 (M-1).
2. 1-(1-(трет-бутоксикарбониламино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253f**) (0,481 г, выход 11%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,36 (t, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 1,46 (d, $J = 1,7$ Гц, 9H); МС (ИЭР⁻) 421,2 (M-1), 843,2 (2M-1).

Стадия 4: Получение ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**253d**)

Соединение **253d** получали из 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (0,261 г, 0,500 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**216b**) (0,234 г, 0,599 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, после обработки получали неочищенное соединение **253d**, которое использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 916,6 (M+Na); МС (ИЭР⁻) 892,6 (M-1).

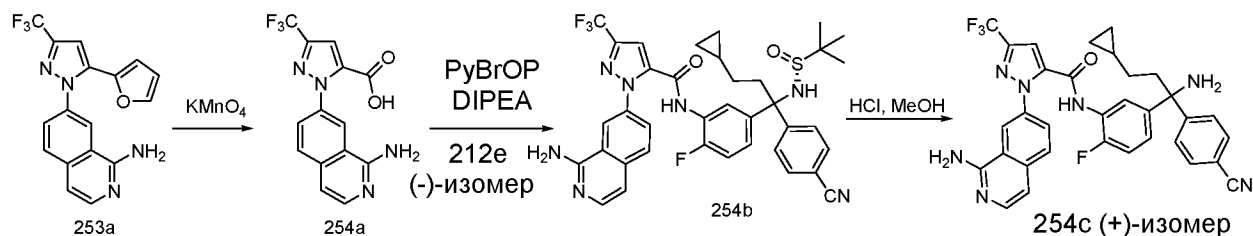
Стадия 5: Получение (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (253e)

В перемешиваемый раствор ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (253d) (0,671 г, 0,751 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 3M HCl (в MeOH, 3,75 мл) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток растворяли в воде (25 мл), промывали МТБЭ (2x50 мл), водный слой подщелачивали 1n. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли слои в этилацетате, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии [силикагель, 12 г (4 отдельные колонки), элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-50%] с получением свободного основания 253e (9 мг, выход 2%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,50 - 8,34 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (ddd, *J* = 8,7, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (dd, *J* = 10,1, 8,7 Гц, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 3H, обмен с D₂O, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 0,61 (m, 1H), 0,39 - 0,19 (m, 2H), -0,11 (m, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, D₂O) δ 8,38 (td, *J* = 5,6, 5,1, 1,8 Гц, 3H), 7,90 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 9,0, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 7,14 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 2,26 - 2,07 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,57 (m, 1H), 0,41 - 0,14 (m, 2H), -0,15 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,71, -123,61; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 590,4 (M+1); (ИЭР⁻) 588,4 (M-1).

Соединение 253e обрабатывали 3n. раствором HCl в метаноле, что после выпаривания и лиофилизации приводило к получению гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (253e) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,74 (s, 1H, обмен с D₂O), 11,02 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,80 (s, 3H, обмен с D₂O), 9,42 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,95 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 1,8 Гц, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,00 (m, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО/D₂O-*d*₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,87 - 8,80 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 1,5 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,49 (t, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H),

7,35 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,12 – -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,89, -119,82; анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_7\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: С, 48,86; Н, 4,89; Cl, 13,96; N, 12,87; эксперимент; С, 48,62; Н, 4,90; Cl, 14,37; N, 12,97; оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 19,31 [0,29, \text{MeOH}]$.

Схема 254



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**254c**)

Стадия 1: Получение 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**254a**)

Соединение **254a** получали из 7-(5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-амина (**253a**) (0,275 г, 0,799 ммоль) согласно способу получения соединения **9i**, описанного на стадии 2 схемы 10, получали 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**254a**) (0,077 г, 0,239 ммоль, выход 29,9%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 323,2 (M+1), 321,1 (M-1).

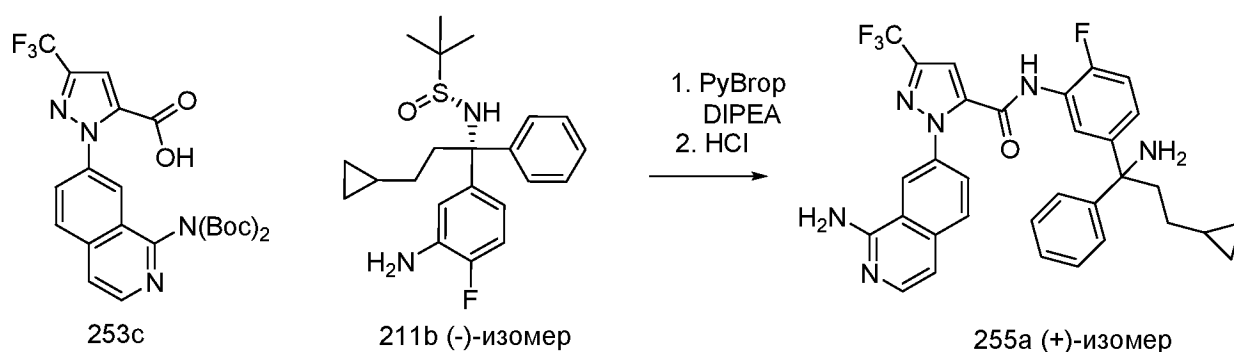
Стадия 2: Получение 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**254b**)

Соединение **254b** получали из 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**254a**) [322 мг, 0,999 ммоль, которую превращали в соль HCl с использованием HCl (3н. в MeOH, 3 мл) и концентрировали досуха в вакууме перед применением] и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**212e**) (248 мг, 0,600 ммоль) согласно способу получения соединения **237a**, описанному на схеме 237, после обработки получали неочищенное соединение **254b**, которое использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: Получение (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**254c**)

В раствор полученного выше неочищенного остатка, содержащего 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(1-(4-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамино)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**254b**), в диоксане (5 мл) добавляли HCl (4н. в диоксане, 2 мл) и нагревали до температуры обратной конденсации в течение 15 минут. Концентрировали раствор в вакууме и помещали остаток в воду, промывали EtOAc (50 мл) для удаления органических примесей. Водный слой подщелачивали NaOH (1н.) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% СМА-80 в хлороформе) с получением свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-1-(4-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**254c**) (17 мг, 0,028 ммоль, выход 2,77%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,45 – 8,38 (m, 1H), 7,88 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 4H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 3H), 7,30 – 7,13 (m, 2H), 7,03 – 6,93 (m, 3H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 1,13 – 0,79 (m, 2H), 0,74 – 0,51 (m, 1H), 0,42 – 0,23 (m, 2H), -0,01 – -0,24 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,74, -123,59; ИКС (КВг) 2230 cm^{-1} ; оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 11,61$ (0,155, метанол).

Схема 255

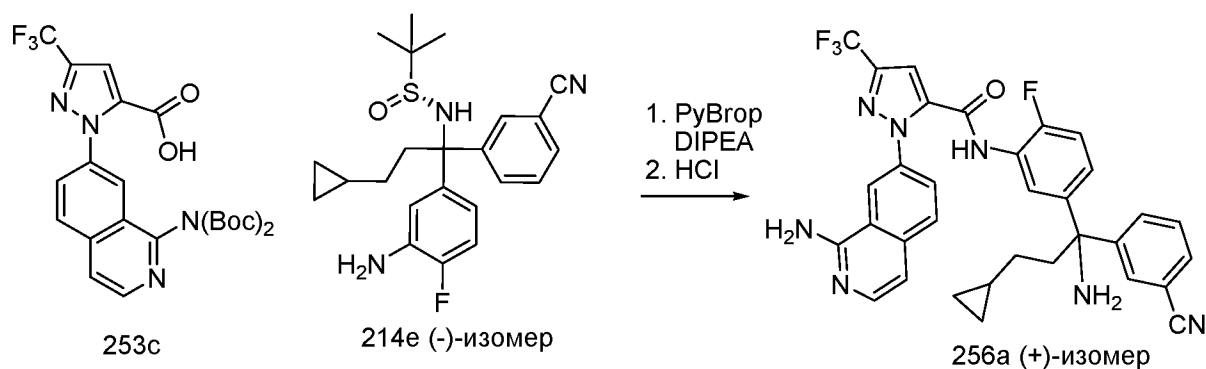


Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**255a**)

В раствор 1-(1-(бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (60 мг, 0,115 ммоль) в ДМФ

(5 мл) добавляли (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**211b**) (53,5 мг, 0,138 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (30,1 мкл, 0,172 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrop, 64,2 мг, 0,138 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2x50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток растворяли в безводном диоксане (5 мл), добавляли HCl (4н. в диоксане, 2 мл) и грели при 60°C в течение 50 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Остаток растворяли в воде, промывали EtOAc (50 мл). Водный слой подщелачивали NaOH (1н.) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% СМА-80 в хлороформе) с получением свободного основания **255a**, которое превращали в соль HCl с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-фенилпропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**255a**) (22 мг, 0,037 ммоль, выход 32,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,22 (s, 4H), 8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 7,0, 2,0 Гц, 2H), 7,49 – 7,22 (m, 8H), 2,44 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 1,17 – 1,00 (m, 2H), 0,72 – 0,53 (m, 1H), 0,38 – 0,23 (m, 2H), -0,03 – -0,09 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,70, -120,69; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 589,4 (M+1); 587,4 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (+) 8,42 (0,285, метанол); анализ, расчет для: C₃₂H₂₈F₄N₆O·2HCl·3H₂O; С, 53,71; Н, 5,07; N, 11,74; эксперимент: С, 53,63; Н, 4,98; N, 11,65.

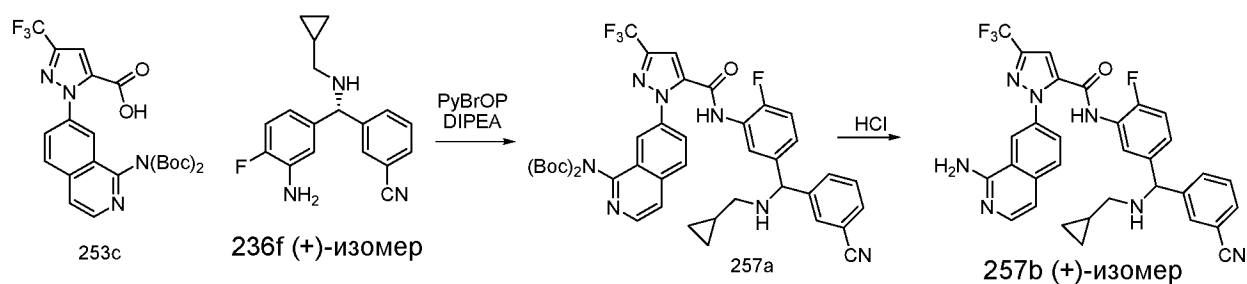
Схема 256



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**256a**)

В раствор 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (40 мг, 0,077 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**214e**) (31,7 мг, 0,077 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (13,37 мкл, 0,077 ммоль) и гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP, 35,7 мг, 0,077 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2x50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток растворяли в безводном диоксане (5 мл), добавляли HCl (4н. в диоксане, 2 мл) и грели при 60°C в течение 50 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% СМА-80 в хлороформе) с получением свободного основания **256a**, которое превращали в соль HCl с получением гидрохлорида (+)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**256a**) (7 мг, 0,011 ммоль, выход 14,90%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,37 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,36 (s, 3H), 9,16 (s, 3H), 8,83 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,92 – 7,81 (m, 3H), 7,79 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 10,0, 8,7 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 7,4, 4,0 Гц, 2H), 2,61 – 2,38 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 0,31 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,69, -120,30; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 614,4 (M+1); 612,4 (M-1); оптическое вращение: [α]_D = (+) 15,38 (0,13, метанол).

Схема 257



Пример получения (+)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**257b**)

Стадия 1: Получение ди-*трет*-бутил-(7-(5-((5-((3-цианофенил)((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата (**257a**)

Соединение **257a** получали из 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (0,839 г, 1,60 ммоль) и (+)-3-((3-амино-4-фторфенил)(циклопропилметиламино)метил)бензонитрила (**236f**) (0,569 г, 1,927 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, после обработки получали неочищенное соединение **257a**, которое использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 800,4 (M+1), 822,4 (M+Na); МС (ИЭР-) 798,4 (M-1).

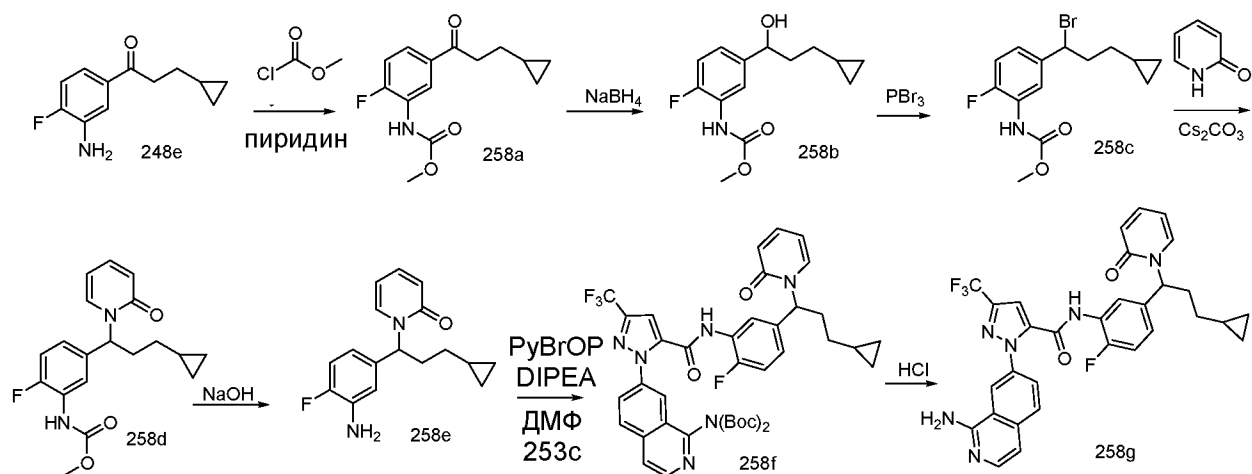
Стадия 2: Получение (+)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((3-цианофенил)-(циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**257b**)

В перемешиваемый раствор ди-*трет*-бутил-(7-(5-((5-((3-цианофенил)-((циклопропилметил)амино)метил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата (**257a**) (2,58 г, 3,23 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли 4М HCl (в диоксане) (4,84 мл, 19,35 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток растворяли в воде (10 мл), промывали МТБЭ (2x50 мл), водный слой подщелачивали 1н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединяли слои в этилацетате, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем флэш-хроматографии [первая колонка: силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетат/метанол (9:1) в гексанах, 0-100%, вторая колонка: силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%, третья колонка: силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-40%] с получением свободного основания **257b** (0,10 г, 0,167 ммоль, выход 5,17%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,42 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 4H), 7,59 (dd, J = 7,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 10,3, 8,6 Гц, 1H), 6,98 (m, 3H, обмен с D₂O, 2H), 4,91 (s, 1H), 2,69 (шир.s, 1H), 2,24 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,52 - 0,23 (m,

2H), 0,09 - -0,06 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D $_2$ O) δ 8,41 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 3H), 7,69 (m, 4H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,6, 4,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J = 10,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,24 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,49 - 0,27 (m, 2H), 0,05 - -0,02 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,73, -122,79; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 600,3 (M+1); МС (ИЭР-) 598,3 (M-1).

В перемешиваемый раствор свободного основания **257b** (0,093 г, 0,155 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли HCl (3M в метаноле) (0,517 мл, 1,551 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, выпаривали досуха, растирали с МТБЭ (50 мл), фильтровали, промывали МТБЭ и сушили. Остаток растворяли в воде, фильтровали, лиофилизировали досуха с получением гидрохлоридной соли (+)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((3-цианофенил)циклопропилметиламино)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**257b**) (0,070 г, 0,117 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D $_2$ O) δ 10,84 (s, 1H, обмен с D $_2$ O), 10,24 (s, 2H, обмен с D $_2$ O), 9,09 (s, 2H, обмен с D $_2$ O), 8,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,01 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,67 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,42 (dd, $J = 10,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 0,63 - 0,47 (m, 2H), 0,29 (h, $J = 4,1$ Гц, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 D $_2$ O) δ 8,81 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,13 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 1,4$ Гц, 2H), 7,98 - 7,82 (m, 4H), 7,78 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,72 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,63 - 0,48 (m, 2H), 0,28 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,88, -119,84; МС (ИЭР+): МС (ИЭР+) 600,3 (M+1); МС (ИЭР-) 598,3 (M-1), 634,2 (M+Cl); оптическое вращение: (+) 0,73 [0,275, MeOH]; анализ, расчет для C $_{32}$ H $_{25}$ F $_4$ N $_7$ O \cdot 2HCl \cdot 2H $_2$ O: C, 54,24; H, 4,41; Cl, 10,01; N, 13,84; эксперимент: C, 54,37; H, 4,45; Cl, 9,79; N, 13,87.

Схема 258



Пример получения 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**258g**)

Стадия 1: Получение метил-5-(3-циклопропилпропаноил)-2-фторфенилкарбамата (**258a**)

В раствор 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**248e**) (0,207 г, 1,000 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,121 мл, 1,5 ммоль) и метилхлорформиат (0,077 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи и выпаривали досуха. Остаток обрабатывали водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, выпаривали досуха с получением метил-5-(3-циклопропилпропаноил)-2-фторфенилкарбамата (**258a**) (0,254 г, выход 96%) в виде прозрачной маслянистой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H, обмен с D₂O), 8,30 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 10,6, 8,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 1,51 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 0,85 - 0,65 (m, 1H), 0,47 - 0,33 (m, 2H), 0,12 - 0,02 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -117,74; МС (ИЭР+): 266,1 (M+1); МС (ИЭР-) 264,2 (M-1).

Стадия 2: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамата (**258b**)

Соединение **258b** получали из метил-5-(3-циклопропилпропаноил)-2-фторфенилкарбамата (**258a**) (2,51 г, 9,46 ммоль) согласно способу получения соединения **248f**, описанному на стадии 5 схемы 248, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-50%] получали метил-5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамат (**258b**)

(2,387 г, выход 94%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,32 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,70 - 7,51 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 10,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,09 (ddd, $J = 8,4, 4,9, 2,1$ Гц, 1H), 5,21 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H, обмен с D_2O), 4,60 - 4,43 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,79 - 0,57 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,11 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,49; МС (ИЭР+): 290,2 (M+Na); MS (ИЭР-) 266,2 (M-1).

Стадия 3: Получение метил-5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**258c**)

Соединение **258c** получали из метил-5-(3-циклопропил-1-гидроксипропил)-2-фторфенилкарбамата (**258b**) (2,303 г, 8,62 ммоль) согласно способу получения соединения **251b**, описанному на стадии 2 схемы 251, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-100%] получали метил-5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамат (**258c**) (1,289 г, 3,90 ммоль, выход 45,3%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,43 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,78 (dd, $J = 7,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 2H), 5,29 (dd, $J = 8,1, 6,9$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,41 - 2,06 (m, 2H), 1,39 - 1,09 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,11 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -124,45; МС (ИЭР-) 328,1 (M-2).

Стадия 4: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**258d**)

В раствор метил-5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**258c**) (1,21 г, 3,66 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли пиридин-2(1H)-он (0,418 г, 4,40 ммоль), карбонат цезия (1,791 г, 5,50 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2x75 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-50%] с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**258d**) (0,606 г, выход 48,0%) в виде бесцветной маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (s, 1H, обмен с D_2O), 7,76 - 7,58 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,09 (m, 2H), 6,44 - 6,34 (m, 1H), 6,23 (td, $J = 6,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,06 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,26 - 0,92 (m, 2H), 0,80 - 0,63 (m, 1H), 0,46 - 0,30 (m, 2H), -0,01 - -0,03

(m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -125,28; МС (ИЭР+) 367,3 (M+Na); МС (ИЭР-) 343,3 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиридин-2(1H)-она (**258e**)

В раствор метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**258d**) (0,558 г, 1,620 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли 2,5М NaOH (6,48 мл, 16,20 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 13 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-25%] с получением 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиридин-2(1H)-она (**258e**) (0,409 г, выход 88%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,59 (ddd, $J = 6,9, 2,1, 0,7$ Гц, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,8, 6,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 11,4, 8,3$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,53 (ddd, $J = 8,4, 4,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,44 - 6,33 (m, 1H), 6,21 (td, $J = 6,7, 1,5$ Гц, 1H), 5,99 (dd, $J = 9,0, 7,0$ Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 1H), 1,05 - 0,92 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,47 - 0,30 (m, 2H), 0,00 - -0,10 (m, 2H); МС (ИЭР+): 309,2 (M+Na), МС (ИЭР-) 285,2 (M-1), 321,2 (M+Cl).

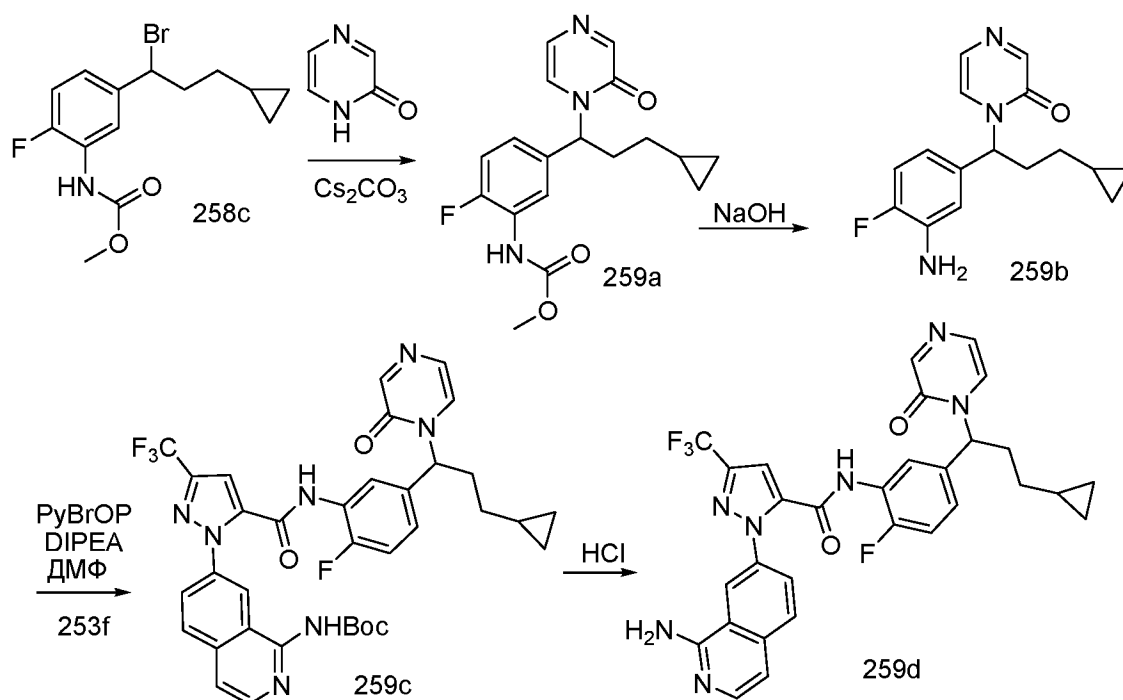
Стадия 6: Получение ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**258f**)

Соединение **258f** получали из 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (281 мг, 0,538 ммоль) и 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиридин-2(1H)-она (**258e**) (0,154 г, 0,538 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, после обработки получали неочищенный ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамат (**258f**) в виде коричневого воскообразного вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+): 813,5 (M+1).

Стадия 7: Получение 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**258g**)

В перемешиваемый раствор ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**258f**) (0,801 г, 1,013 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли HCl (3M в метаноле) (2,026 мл, 6,08 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток очищали путем флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%]. Образец растворяли в минимальном количестве смеси метанол/1н. HCl и очищали путем обращенно-фазовой флэш-хроматографии [колонка C18, элюировали смесями воды (0,1% ТФУ) в метаноле, 0-100%]. Выделенное соединение растирали с 3н. раствором HCl в метаноле и обрабатывали ультразвуком и выпаривали досуха. Остаток растворяли в минимальном количестве ацетонитрила и воды, лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**258g**) (10 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,38 (s, 1H, обмен с D₂O), 10,71 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,20 (s, 3H, обмен с D₂O), 8,84 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Гц, 3H), 6,39 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,23 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,04 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), -0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,70, -121,04; МС (ИЭР+): 591,3 (M+1); МС (ИЭР-) 625,3 (M+Cl); анализ, расчет для C₃₁H₂₆F₄N₆O₂·2HCl·2H₂O: С, 53,23; Н, 4,61; N, 12,01; эксперимент: С, 53,18; Н, 4,56; N, 12,38.

Схема 259



Пример получения 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**259d**)

Стадия 1: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**259a**)

В раствор метил-5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**258c**) (0,925 г, 2,80 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли пиразин-2(1H)-он (0,323 г, 3,36 ммоль), карбонат цезия (0,867 г, 2,66 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2x75 мл), объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетат/метанол (9:1) в гексанах, 0-75%] с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**259a**) (0,304 г, выход 31%) в виде бесцветного воскообразного вещества. МС (ИЭР+): 368,3 (M+Na), МС (ИЭР-) 344,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиразин-2(1H)-она (**259b**)

Соединение **259b** получали из метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**259a**) (301 мг, 0,872 ммоль) согласно способу получения соединения **258e**, описанному на стадии 5 схемы 258, после очистки путем

колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями этилацетат/метанол (9:1) в гексанах, 0-75%] получали 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пирозин-2(1H)-он (**259b**) (61 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,02 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J = 11,4, 8,3$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,57 (dt, $J = 7,3, 3,4$ Гц, 1H), 5,81 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,22 (s, 2H, обмен с D_2O), 2,18 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,02 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -135,69; МС (ИЭР+): 310,2 (M+Na), МС (ИЭР-) 286,3 (M-1), 322,2 (M+Cl).

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**259c**)

Соединение **259c** получали из 1-(1-(трет-бутоксикарбониламино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (**253f**) (0,102 г, 0,242 ммоль) и 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пирозин-2(1H)-она (**259b**) (58 мг) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, после обработки получали неочищенный *трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамат (**259c**) (359 мг) в виде коричневого воскообразного вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+) 692,2 (M+1).

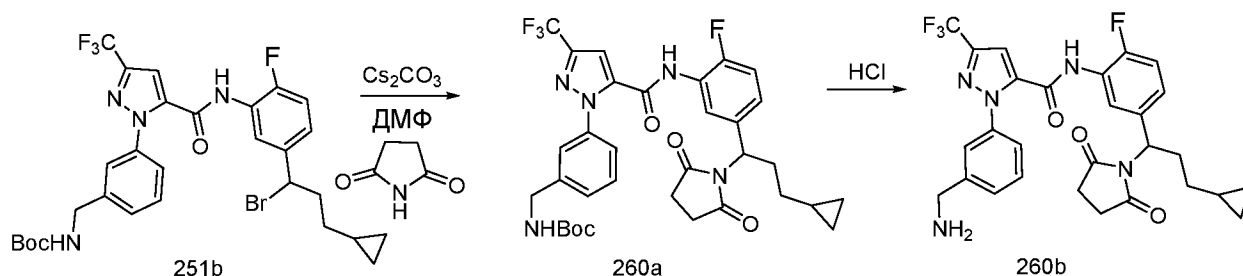
Стадия 4: Получение 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**259d**)

В раствор неочищенного *трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопирозин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**259c**) (0,338 г, неочищенная реакционная смесь) в метаноле (10 мл) добавляли 3М раствор HCl в метаноле (0,977 мл, 2,93 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток подщелачивали водн. гидроксидом аммония и выпаривали досуха. Остаток очищали путем флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%] с получением свободного основания **259d** (12 г, выход 4%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,57 - 8,38 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,88 - 7,69 (m, 4H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,30

(m, 3H), 7,10 - 6,94 (m, 3H), 5,92 (dd, $J = 9,0, 6,9$ Гц, 1H), 2,41 - 2,17 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,49 - 0,31 (m, 2H), 0,04 - -0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ - 60,73, -120,86; МС (ИЭР+) 592,3 (M+1), 614,2 (M+Na); МС (ИЭР-) 590,3 (M-1), 626,3 (M+Cl).

Схема 260



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**260b**)

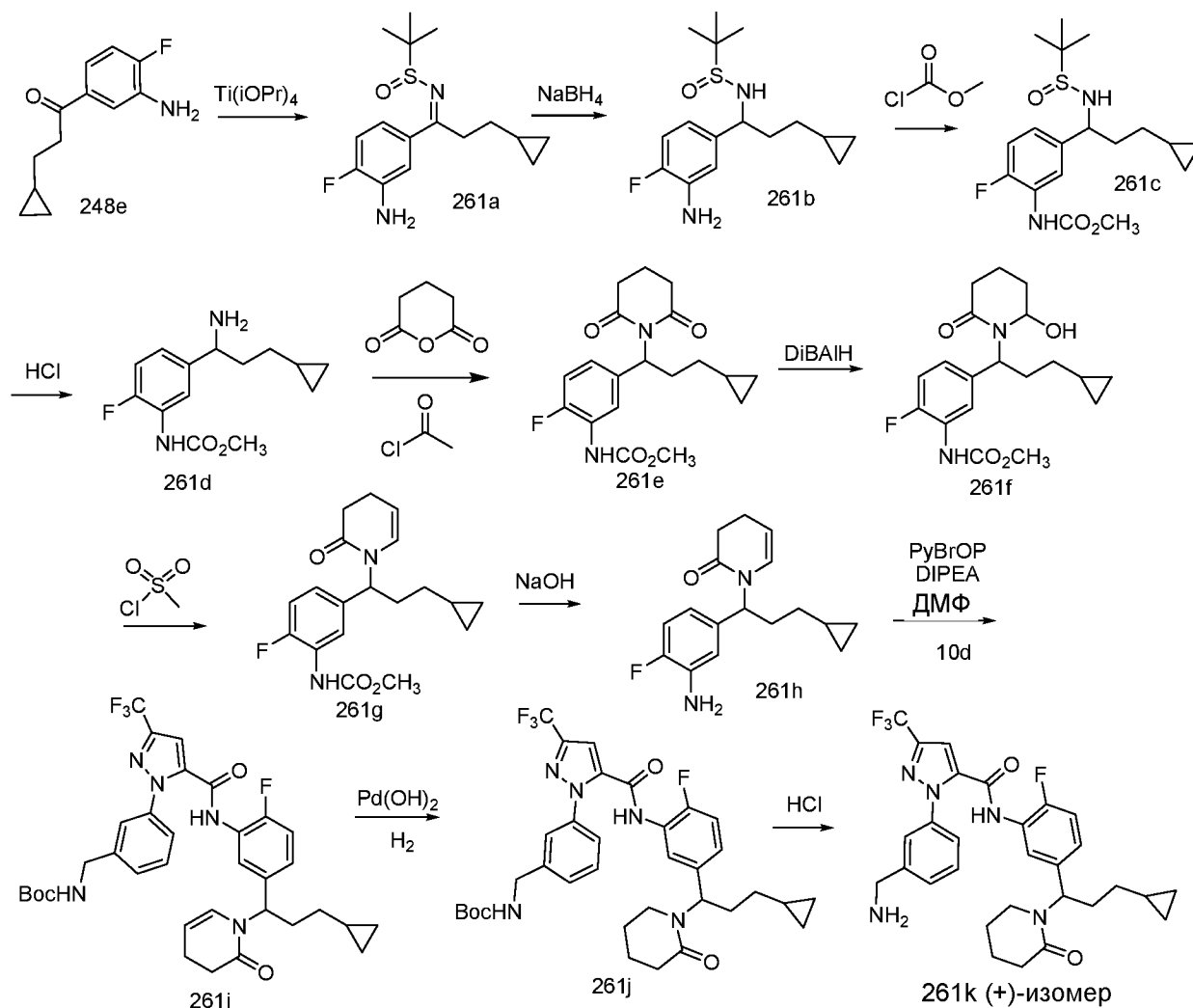
Стадия 1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**260a**)

Соединение **260a** получали из *трет*-бутил-3-(5-(5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**251b**) (0,7 г, 1,09 ммоль) и пирролидин-2,5-диона (0,217 г, 2,19 ммоль) согласно способу получения соединения **258d**, описанному на стадии 4 схемы 258, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-50%) получали *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**260a**) (0,19 г, 0,29 ммоль, выход 26,4%) в виде бесцветной пены; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,14 (m, 7H), 5,07 (dd, $J = 9,5, 6,4$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 2,47 - 2,31 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,37 (s, 11H), 0,66 (s, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,01 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,85, -121,00; МС (ИЭР+) 680,3 (M+Na).

Стадия 2: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**260b**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**260a**) (0,15 г, 0,23 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 3M хлороводород в метаноле (0,76 мл, 2,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Концентрировали раствор в вакууме и разделяли полученный остаток в растворе NaHCO₃ (40 мл) и EtOAc (30 мл). Разделяли слои; водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА80 в хлороформе) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**260b**) (0,105 г, 0,188 ммоль, выход 83%) в виде бесцветной пены; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 – 7,14 (m, 9H), 5,07 (dd, *J* = 9,5, 6,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,70 – 2,57 (m, 4H), 2,43 (m, 1 H) 2,16 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), -0,00 (m, 2H), ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75, -122,08; MS (ИЭР+) 558,3 (M+1).

Схема 261



Пример получения (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксамид (**261k**)

Стадия 1: Получение N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**261a**)

Соединение **261a** получали из 1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропан-1-она (**248e**) (19,5 г, 94 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (14,83 г, 122 ммоль) согласно способу получения соединения **208a**, описанному на стадии 1 схемы 208, (время взаимодействия 62 часа), после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюировали смесями гексаны/этилацетат (от 1:0 до 4:1, затем 2:1, 1:1)] получали N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**261a**) (14,26 г, 49,9%) в виде желтого вязкого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,33 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,32-3,04 (m, 2H), 1,54

– 1,36 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 0,82-0,66 (m, 1H), 0,53 – 0,27 (m, 2H), 0,15 – -0,05 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -129,99; МС (ИЭР+): 333,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**261b**)

Соединение **261b** получали из N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**261a**) (4 г, 12,89 ммоль) согласно способу получения соединения **248f**, описанному на стадии 5 схемы 248, (температура взаимодействия -78°C) получали N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**261b**) (4,15 г) в виде светло-желтого густого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261c**)

В двухфазный раствор N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**261b**) (4,5 г, 14,40 ммоль) в этилацетате (100 мл) и насыщенном водном NaHCO_3 (100 мл) добавляли метилхлорформиат (1,673 мл, 21,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Отделяли водный слой, экстрагировали этилацетатом (2x150 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261c**) (4,86 г, 13,12 ммоль, выход 91%) в виде вязкого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,30 (s, 1H), 7,69 – 7,52 (m, 1H), 7,25 – 6,98 (m, 2H), 5,60 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,97 – 1,79 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,08 (m, 11H), 0,63 (m, 1H), 0,42 – 0,26 (m, 2H), -0,01 – -0,12 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,03 (d, $J = 44,3$ Гц).

Стадия 4: Получение метил-5-(1-амино-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**261d**)

В перемешиваемый раствор метил-5-(3-циклопропил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261c**) (4,85 г, 13,09 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 4н. раствор хлороводородной кислоты в 1,4-диоксане (16,36 мл, 65,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали реакцию смесь в вакууме, остаток растворяли в воде (100 мл), подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x50 мл),

солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-5-(1-амино-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**261d**) (3,57 г, 13,41 ммоль, выход 102%) в виде густой жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,25 (s, 1H), 7,75 – 7,39 (m, 1H), 7,30 – 6,85 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,27 – 1,13 (m, 1H), 1,08 – 0,91 (m, 1H), 0,73 – 0,51 (m, 1H), 0,41 – 0,24 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,68.

Стадия 5: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(2,6-диоксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261e**)

В перемешиваемый раствор метил-5-(1-амино-3-циклопропилпропил)-2-фторфенилкарбамата (**261d**) (3,2 г, 12,02 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-2,6(3Н)-дион (1,508 г, 13,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли хлорангидрид уксусной кислоты (17,09 мл, 240 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 100%) с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(2,6-диоксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261e**) (4,078 г, 11,25 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,25 – 6,90 (m, 2H), 5,71 (dd, $J = 9,2, 6,5$ Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,37 – 2,12 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,20 – 0,99 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,47 – 0,32 (m, 2H), 0,05 – 0,00 (m, 1H), -0,01 – -0,07 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,01.

Стадия 6: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(2-гидрокси-6-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261f**)

В перемешиваемый раствор метил-5-(3-циклопропил-1-(2,6-диоксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261e**) (3,55 г, 9,80 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при -78°C добавляли гидрид диизобутилалюминия (29,4 мл, 29,4 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакцию гасили метанолом (3 мл) и нагревали смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли 2н. гидроксидом натрия (4 мл), промывали насыщенным раствором тартрата динатрия. Разделяли слои и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2x150 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(2-гидрокси-6-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-

фторфенилкарбамата (**261f**) (3,204 г, 8,79 ммоль, выход 90%), который использовали в таком виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,51 – 9,07 (m, 1H), 7,68 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 6,95 (m, 2H), 5,58 (dd, $J = 30,4, 6,5$ Гц, 1H), 5,45 (m, 0,5H), 4,96 (m, 0,5H), 4,87 (m, 0,5 H), 4,62 (m, 0,5 H), 3,65 (2s, 3H), 2,35 – 1,99 (m, 4H), 1,81 – 1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,36 (m, 2H), 1,27 – 1,06 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,45 – 0,25 (m, 2H), 0,05 – -0,18 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,93.

Стадия 7: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261g**)

В перемешиваемый раствор метил-5-(3-циклопропил-1-(2-гидрокси-6-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261f**) (3,2 г, 8,78 ммоль) в дихлорметане (100 мл), охлажденный до 0°C, добавляли триэтиламин (7,34 мл, 52,7 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,369 мл, 17,56 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и водой (50 мл). Отделяли водный слой и экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2x25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, от 0 до 50 до 100%) с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261g**) (2,35 г, 6,78 ммоль, выход 77%) в виде прозрачной густой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,35 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J = 10,6, 8,5$ Гц, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,15 (dt, $J = 7,9, 1,6$ Гц, 1H), 5,64 (dd, $J = 9,9, 6,2$ Гц, 1H), 5,17 (dt, $J = 8,4, 4,4$ Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,08 – 1,80 (m, 2H), 1,25 – 1,00 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 0,45 – 0,31 (m, 2H), 0,05 (m, 1H), 0,00 – -0,08 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,28.

Стадия 8: Получение 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-3,4-дигидропиридин-2(1H)-она (**261h**)

Соединение **261h** получали из метил-5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**261g**) (1,2 г, 3,46 ммоль) согласно способу получения соединения **258e**, описанному на стадии 5 схемы 248, получали 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-3,4-дигидропиридин-2(1H)-он (**261h**) (0,89 г, 3,09 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,91 (dd, $J = 11,5, 8,4$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,44 (m,

1H), 6,09 (dt, $J = 7,8, 1,6$ Гц, 1H), 5,56 (dd, $J = 10,1, 5,9$ Гц, 1H), 5,20 – 5,06 (m, 3H), 2,48 – 2,35 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 1,98 – 1,77 (m, 2H), 1,16 – 0,93 (m, 2H), 0,78 – 0,63 (m, 1H), 0,44 – 0,33 (m, 2H), 0,10 – -0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -137,03.

Стадия 9: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**261i**)

Соединение **261i** получали из 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,53 г, 1,38 ммоль) и 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-3,4-дигидропиридин-2(1H)-она (**261h**) (0,4 г, 1,39 ммоль) согласно способу получения соединения **208с**, описанному на стадии 3 схемы 208, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-40%) получали *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**261i**) (0,48 г, 0,73 ммоль, выход 52,8%) в виде бесцветной пены; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (ddd, $J = 26,7, 13,8, 5,9$ Гц, 6H), 7,31 – 7,15 (m, 2H), 6,17 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,71 – 5,57 (m, 1H), 5,25 – 5,08 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27 (m, 1H), 1,16 – 1,01 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), -0,00 (m, 2H), ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -122,72, -60,80.

Стадия 10: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**261j**)

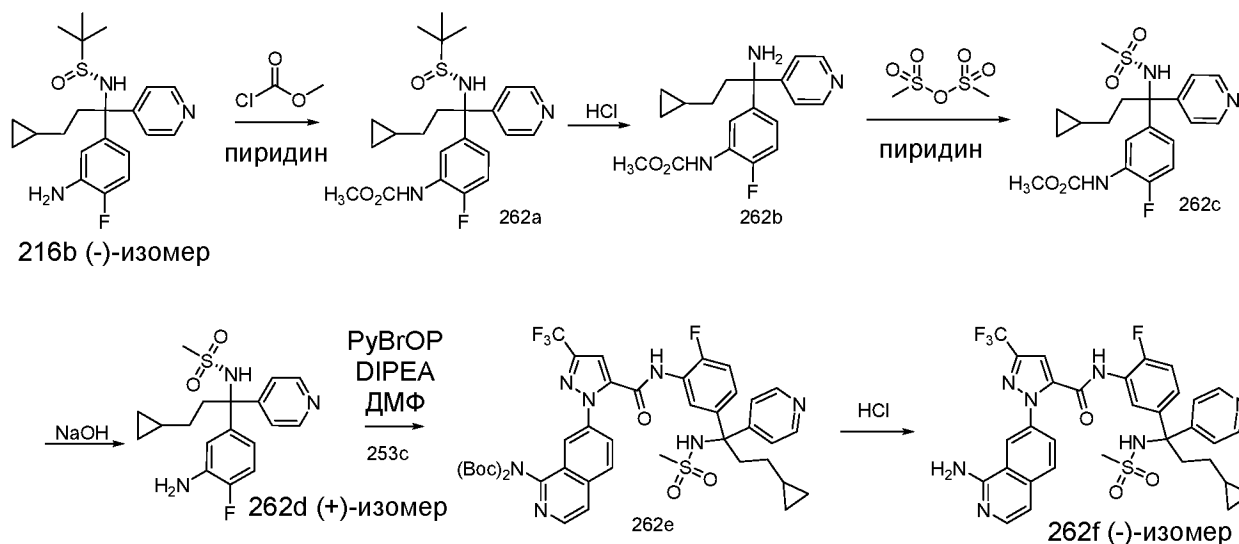
В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**261i**) (0,15 г, 0,23 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли гидроксид палладия (II) (6,43 мг, 0,023 ммоль) и гидрировали смесь в атмосфере H_2 в течение 36 часов. Фильтровали смесь через подложку с целитом, промывали EtOAc (2x10 мл), концентрировали в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-40%) с получением *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**261j**) (0,09 г, 0,137 ммоль, выход 59,8%) в виде вязкой массы; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,23 (dt, $J = 13,4, 6,7$ Гц, 2H), 5,77 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,82 – 2,64

(m, 1H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,74 – 1,43 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,72 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), -0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,10, -60,81.

Стадия 11: Получение (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**261k**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**261j**) (0,09 г, 0,137 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли HCl (0,46 мл, 1,37 ммоль, 3M в метаноле), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли в растворе NaHCO₃ (40 мл) и EtOAc (30 мл). Разделяли слои, экстрагировали водный слой EtOAc (25 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 и хлороформа, 0-30%] с получением (+)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**261k**) (0,06 г, 0,11 ммоль, выход 79%) в виде бесцветной пены; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 4H), 7,38 – 7,10 (m, 3H), 5,76 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 12,2, 6,2 Гц, 1H), 2,29 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 1,95 (dd, J = 15,5, 8,1 Гц, 2H), 1,76 – 1,43 (m, 4H), 1,34 – 0,96 (m, 3H), 0,91 – 0,65 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 0,11 – 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -123,14, -60,74; МС (ИЭР+) 558,3 (M+1); МС (ИЭР-) 556,3 (M-1), 592,3 (M+Cl). Оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 49,12$ [0,285, MeOH].

Схема 262



Пример получения (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-карбоксиамида (**262f**)

Стадия 1: Получение 5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262a**)

Соединение **262a** получали из (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**216b**) (0,5 г, 1,284 ммоль) согласно способу получения соединения **258a**, описанному на стадии 1 схемы 258, получали 5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамат (**262a**) (0,573 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,71 - 2,40 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,10 - 0,85 (m, 2H), 0,73 - 0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), -0,02 - -0,11 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,83; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 448,3 (M+1); МС (ИЭР $^-$) 446,3 (M-1), 482,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение метил-5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262b**)

В перемешиваемый раствор 5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262a**) (0,551 г, 1,231 ммоль) в метаноле (12 мл) добавляли 3М раствор HCl в метаноле (2,462 мл, 7,39 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме, подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл).

Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха с получением метил-5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262b**) (0,418 г, 1,217 ммоль, выход 99%) в виде желтой густой жидкости; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,53 - 8,35 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,04 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,20 (t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,12 - 0,91 (m, 2H), 0,73 - 0,56 (m, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), -0,03 - -0,10 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,63; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 344,2 (M+1); МС (ИЭР⁻) 342,2 (M-1).

Стадия 3: Получение метил-5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262c**)

В перемешиваемый раствор метил-5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262b**) (0,401 г, 1,168 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,471 мл, 5,84 ммоль), ангидрид метансульфоокислоты (0,407 г, 2,336 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Добавляли дополнительные количества пиридина (0,471 мл, 5,84 ммоль) и ангидрида метансульфоокислоты (0,407 г, 2,336 ммоль) и перемешивали смесь в течение еще 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (2x30 мл), объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-75%] с получением метил-5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262c**) (0,489 г, 1,160 ммоль, выход 99%), который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 444,2 (M+Na); МС (ИЭР⁻) 456,2 (M+Cl).

Стадия 4: Получение (+)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)метансульфонамида (**262d**)

Соединение **262d** получали из метил-5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамата (**262c**) (0,483 г, 1,146 ммоль) согласно способу получения соединения **258e**, описанному на стадии 5 схемы 258, получали (+)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)метансульфонамид (**262d**) (0,311 г, 0,856 ммоль, выход 74,7%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 - 8,30 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,50 - 6,36 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,66 - 2,54

(m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,15 - 0,97 (m, 1H), 0,87 - 0,67 (m, 1H), 0,64 - 0,47 (m, 1H), 0,40 - 0,20 (m, 2H), -0,02 - -0,20 (m, 2H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁻) 362,2 (M-1), 725,3 (2M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 21,0$ [0,2, MeOH].

Стадия 5: Получение ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**262e**)

Соединение **262e** получали из 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (0,519 г, 0,994 ммоль) и (+)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-метансульфонамида (**262d**) (0,301 г, 0,828 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, получали ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамат (**262e**), неочищенную реакционную смесь использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР⁺): 868,3 (M+1).

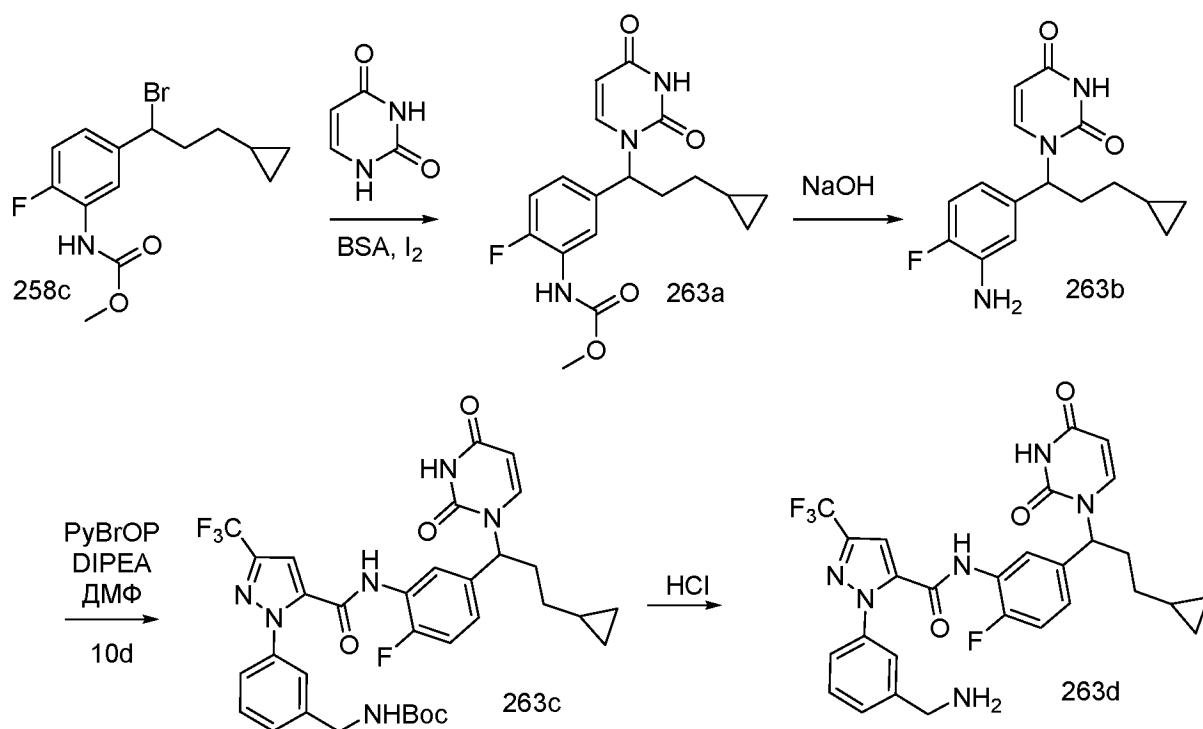
Стадия 6: Получение (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**262f**)

Соединение **262f** получали из ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**262e**) (1,439 г, 1,658 ммоль) согласно способу получения соединения **258f**, описанному на стадии 7 схемы 258, после очистки получали свободное основание **262f** (78 мг, выход 7%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,69 - 8,45 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,98 - 7,51 (m, 6H), 7,40 - 7,14 (m, 3H), 7,10 - 6,84 (m, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,21 - 0,93 (m, 2H), 0,90 - 0,71 (m, 1H), 0,65 - 0,48 (m, 1H), 0,38 - 0,20 (m, 2H), -0,05 - -0,21 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,70, -121,52.

В раствор свободного основания **262f** (0,069 г, 0,103 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли HCl (3M в метаноле) (0,207 мл, 0,620 ммоль), выпаривали досуха, растворяли в минимальном количестве воды и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(метилсульфонамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**262f**) (34 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆)

δ 13,67 (s, 1H, обмен с D₂O), 10,90 (s, 1H, обмен с D₂O), 9,33 (s, 2H, обмен с D₂O), 8,99 - 8,85 (m, 1H), 8,78 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 8,19 - 8,03 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,90 - 7,67 (m, 3H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 3H), 2,76 - 2,41 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,11 - 0,95 (m, 1H), 0,88 - 0,69 (m, 1H), 0,65 - 0,50 (m, 1H), 0,38 - 0,19 (m, 2H), -0,02 - -0,21 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,90, -120,70; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆/D₂O) δ 8,97 (s, 1H), 8,91 - 8,83 (m, 2H), 8,30 - 8,14 (m, 2H), 8,00 - 7,84 (m, 4H), 7,76 (dd, $J = 7,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,54 - 6,79 (m, 3H), 2,86 - 2,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,26 - 1,04 (m, 2H), 1,05 - 0,83 (m, 1H), 0,80 - 0,62 (m, 1H), 0,53 - 0,32 (m, 2H), 0,11 - -0,08 (m, 2H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 668,2 (M+1), 702,2 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 2,0$ [0,1, MeOH]; анализ, расчет для: C₃₂H₂₉F₄N₇O₃S·2,25HCl·4,25H₂O: C, 46,51; H, 4,85; Cl, 9,65; N, 11,87; эксперимент: C, 46,66; H, 4,56; Cl, 9,27; N, 12,03.

Схема 263



Пример получения 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**263d**)

Стадия 1: Получение метил-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамата (**263a**)

В суспензию урацила (1 г, 8,92 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (BSA, 4,54 г, 22,30 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли метил-5-(1-бром-3-циклопропилпропил)-2-

фторфенилкарбамат (**258c**) (3,54 г, 10,71 ммоль), йод (0,226 г, 0,892 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации до израсходования всех исходных веществ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали H₂O (50 мл). Сушили органический слой, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-90% EtOAc в гексане) с получением метил-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамата (**263a**) (785 мг, 0,498 ммоль, выход 24,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,33 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 5,58 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,24 - 2,05 (m, 2H), 1,24 - 1,02 (m, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 2H), 0,05 - -0,03 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -125,34; МС (ИЭР+) 362,2 (M+1), 360,2 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**263b**)

Соединение **263b** получали из метил-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамата (**263a**) (765 мг, 2,117 ммоль) согласно способу получения соединения **258e**, описанному на стадии 5 схемы 258, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-60% этилацетата в гексанах] получали 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**263b**) (450 мг, 1,484 ммоль, выход 70,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,31 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (dd, J = 11,2, 8,5 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,56 - 6,48 (m, 1H), 5,57 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,49 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,21 - 1,97 (m, 2H), 1,21 - 1,00 (m, 2H), 0,76 - 0,59 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,10 - -0,12 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -136,17.

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-3-(5-((5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**263c**)

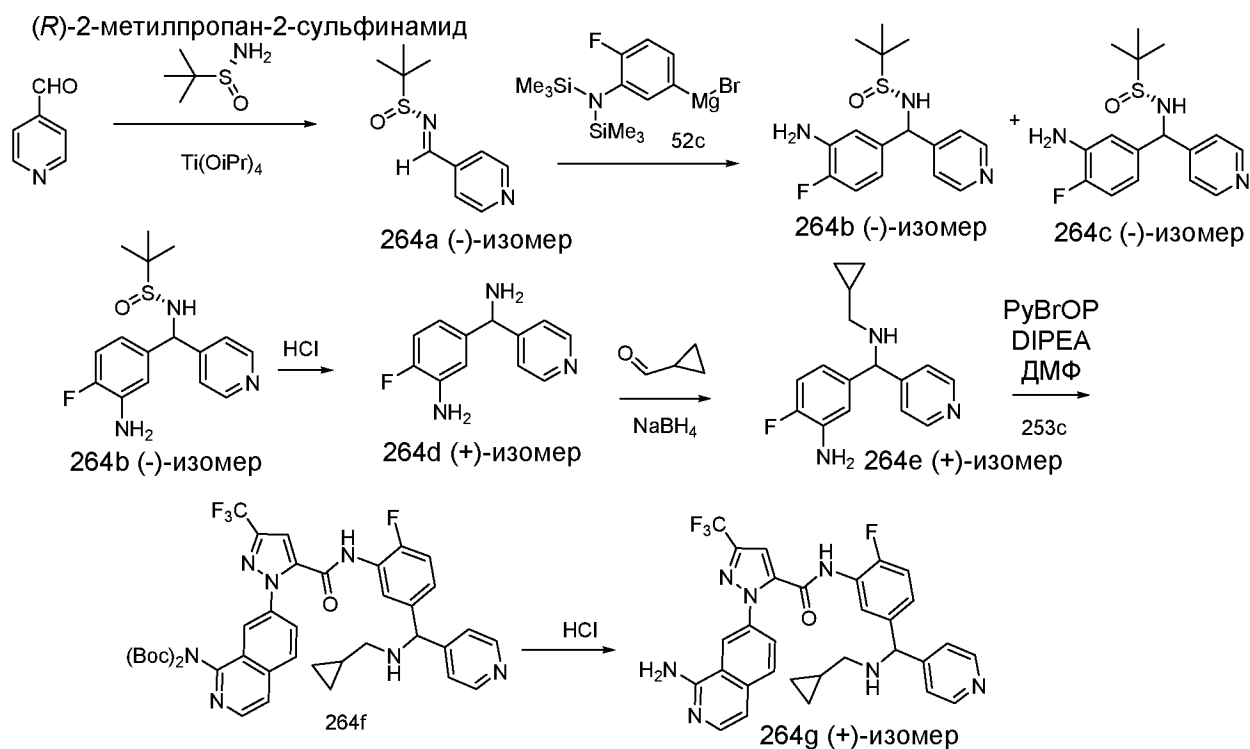
Соединение **263c** получали из 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**263b**) (410 мг, 1,352 ммоль) и 1-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (781 мг, 2,027 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**,

описанному на стадии 3 схемы 208, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-90% EtOAc/MeOH (9:1, об./об.) в гексане] получали *трет*-бутил-3-(5-((5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**263c**) (325 мг, 0,485 ммоль, выход 35,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,25 (m, 9H), 5,59 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,20 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 2,30 - 2,04 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,24 - 1,00 (m, 2H), 0,77 - 0,61 (m, 1H), 0,43 - 0,31 (m, 2H), 0,08 - -0,06 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,82, -121,69; МС (ИЭР $^+$) 693,2 (M+Na); (ИЭР $^-$) 669,3 (M-1).

Стадия 4: Получение 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**263d**)

В раствор *трет*-бутил-3-(5-((5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)карбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**263c**) (300 мг, 0,447 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl (3н. в MeOH) (1,193 мл, 3,58 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 40 минут. Раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-60% CMA80 в CHCl_3) с получением 1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**263d**) (140 мг, 0,245 ммоль, выход 54,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 5,60 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,26 - 2,05 (m, 2H), 1,22 - 0,98 (m, 2H), 0,77 - 0,62 (m, 1H), 0,45 - 0,32 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75, -121,72; МС (ИЭР $^+$) 571,3 (M+1), 569,3 (M-1).

Схема 264



Пример получения (+)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**264g**)

Стадия 1: Получение (R)-2-метил-N-(пиридин-4-илметил)пропан-2-сульфинамида (**264a**)

Соединение **264a** получали из изоникотинальдегида (11,67 г, 109 ммоль) и (R)-2,4,6-триизопробилбензосульфинамида (12 г, 99 ммоль) согласно способу получения соединения **222a**, описанному на стадии 1 схемы 222, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 120 г, элюировали смесями этилацетата в гексанах, 0-70%) получали (R)-2-метил-N-(пиридин-4-илметил)пропан-2-сульфинамид (**264a**) (15,60 г, выход 75%) в виде кристаллического бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 - 8,77 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 1,21 (s, 9H); МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺): 211,2 (M+1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 99,25$ [0,935, MeOH].

Стадия 2: Получение (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**264b**) и (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**264c**)

Соединения **264b** и **264c** получали из (R)-2-метил-N-(пиридин-4-илметил)пропан-2-сульфинамида (**264a**) (10,73 г, 51 ммоль) и свежеприготовленного бромида 3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенилмагния (**52c**) (107 мл, 81 ммоль) согласно способу получения соединений **222b** и **222c**, описанному на стадии 2 схемы 222, после

очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 120 г, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-100%] получали:

1. (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**264b**) (6,979 г, выход 43%) в виде светло-красного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 - 8,42 (m, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,80 - 6,66 (m, 1H), 6,64 - 6,50 (m, 1H), 6,02 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,40 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H, обмен с D₂O), 1,14 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -136,78; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 322,2 (M+1), 344,2 (M+Na); МС (ИЭР⁻) 320,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 27,41$ [0,54, MeOH].
2. (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**264c**) (5,26 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 - 8,44 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 11,4, 8,3 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,58 - 6,41 (m, 1H), 6,10 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H, обмен с D₂O), 1,14 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -136,73; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 322,2 (M+1), 344,2 (M+Na); МС (ИЭР⁻) 320,3 (M-1), 356,2 (M+Cl); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 77,2$ [0,5, MeOH].

Стадия 3: Получение (+)-5-(амино(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**264d**)

Соединение **264d** получали из (R)-N-((S)-(3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**264b**) (2,26 г, 7,03 ммоль) согласно способу получения соединения **222d**, описанному на стадии 3 схемы 222, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] получали (+)-5-(амино(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилин (**264d**) (0,344 г, выход 22%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 - 8,38 (m, 2H), 7,44 - 7,23 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 11,5, 8,3 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,62 - 6,48 (m, 1H), 5,06 (s, 2H, обмен с D₂O), 4,92 (s, 1H), 2,26 (s, 2H, обмен с D₂O); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,67; МС (ИЭР⁺): МС (ИЭР⁺) 218,2 (M+1); МС (ИЭР⁻) 216,1 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 47,55$ [0,235, MeOH].

Стадия 4: Получение (+)-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**264e**)

Соединение **264e** получали из (+)-5-(амино(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**264d**) (0,331 г, 1,524 ммоль) согласно способу получения соединения **222f**, описанному на стадии 4 схемы 222, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-50% СМА80 в хлороформе в гексанах) получали (+)-5-

((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилин (**264e**) (0,326 г, 1,201 ммоль, выход 79%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 - 8,41 (m, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 6,96 - 6,73 (m, 2H), 6,63 - 6,45 (m, 1H), 5,10 (s, 2H, обмен с D_2O), 4,69 (s, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 1H), 0,48 - 0,31 (m, 2H), 0,10 - -0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,28; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 272,2 (M+1), МС (ИЭР $^-$) 270,2 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 41,65$ [0,485, MeOH].

Стадия 5: Получение бис-ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**264f**)

Соединение **264f** получали из 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (0,595 г, 1,139 ммоль) и (+)-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**264e**) (0,309 г, 1,139 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, получали бис-ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамат (**264f**) в виде коричневого воскообразного твердого вещества, который использовали в таком виде на следующей стадии.

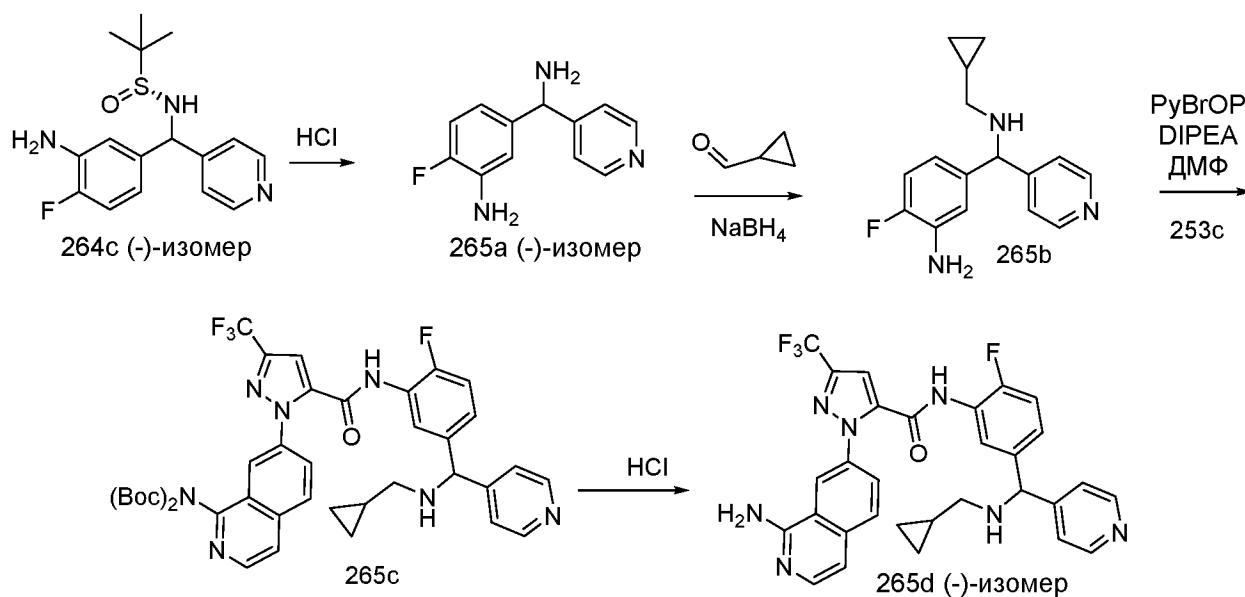
Стадия 6: (+)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**264g**)

Соединение **264g** получали из бис-ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**264f**) (1,4202 г, 1,831 ммоль) согласно способу получения соединения **258f**, описанному на стадии 7 схемы 258, после очистки получали свободное основание **264g**. Свободное основание превращали в гидрохлоридную соль, после лиофилизации получали гидрохлоридную соль (+)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**264g**) (64 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,74 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,96 (s, 1H, обмен с D_2O), 10,76 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,55 - 9,18 (m, 2H, обмен с D_2O), 8,99 - 8,74 (m, 3H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 - 7,66 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,36 - 1,06 (m, 1H), 0,53 (m, 2H),

0,43 – 0,10 (m, 2H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО/ $\text{D}_2\text{O}-d_6$) δ 8,92 – 8,74 (m, 3H), 8,10 (s, 2H), 7,94 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 7,94 – 7,84 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 7,44 (t, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 2H), 1,19 – 1,00 (m, 1H), 0,71 – 0,52 (m, 2H), 0,31 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,86, -118,92; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 576,2 (M+1), 610,2 (M+Cl); ВЭЖХ (обращенно-фазовая, УФ поглощение 260 нм; $R_t = 3,010$ мин (98,17%]); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 23,40$ [0,265, MeOH]; анализ, расчет для: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}\cdot 3\text{HCl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$: С, 47,60; Н, 4,79; Cl, 14,05; N, 12,95; эксперимент: С, 47,41; Н, 4,80; Cl, 13,88; N, 12,87.

Схема 265



Пример получения (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)-(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**265d**)

Стадия 1: Получение (-)-5-(амино(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**265a**)

Соединение **265a** получали из (R)-N-((R)-(3-амино-4-фторфенил)(пиридин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**264c**) (2,61 г, 8,12 ммоль) согласно способу получения соединения **222d**, описанному на стадии 3 схемы 222, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями метанола в хлороформе, 0-100%] получали (-)-5-(амино(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилин (**265a**) (1,736 г, выход 98%) в виде красновато-желтой маслянистой жидкости, который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 218,2 (M+1); МС (ИЭР $^-$) 216,1 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 62,35$ [0,51, MeOH].

Стадия 2: Получение (-)-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**265b**)

Соединение **265b** получали из (-)-5-(амино(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**265a**) (1,79 г, 8,24 ммоль) согласно способу получения соединения **222f**, описанному на стадии 4 схемы 222, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% СМА80 в хлороформе) получали (-)-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилин (**265b**) (0,089 г, выход 4%) в виде желтой маслянистой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 - 8,35 (m, 2H), 7,52 - 7,28 (m, 2H), 6,99 - 6,74 (m, 2H), 6,64 - 6,44 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 2,51 - 2,36 (m, 1H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 1,00 - 0,81 (m, 1H), 0,48 - 0,32 (m, 2H), 0,11 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,26; МС (ИЭР $^+$): МС (ИЭР $^+$) 272,3 (M+1); МС (ИЭР $^-$) 270,3 (M-1).

Стадия 3: Получение бис-ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**265c**)

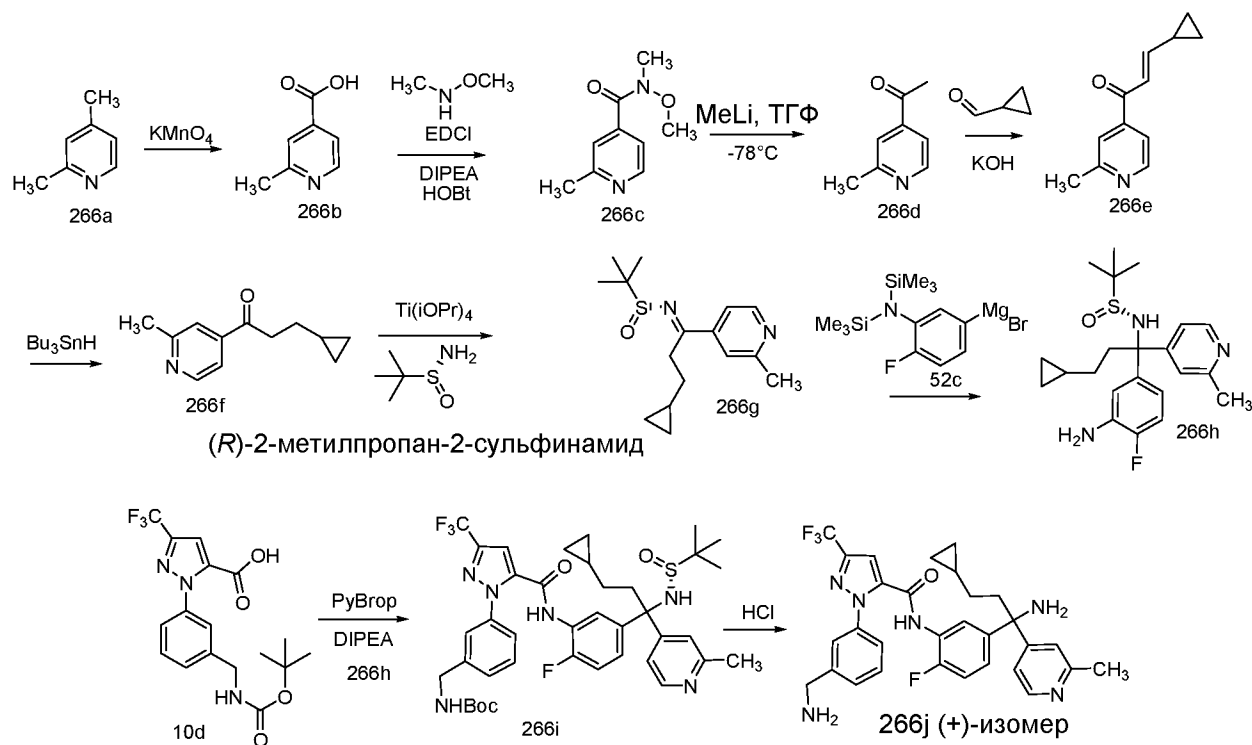
Соединение **265c** получали из 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (81 мг, 0,155 ммоль) и (-)-5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторанилина (**265b**) (50 мг, 0,186 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, получали неочищенный бис-ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамат (**265c**), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 4: Получение (-)-1-(1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**265d**)

В раствор неочищенного бис-ди-*трет*-бутил-7-(5-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-илкарбамата (**265c**), полученного на указанной выше стадии, в безводном диоксане (5 мл) добавляли HCl (4н. в диоксане, 2 мл) и грели при 60°C в течение 50 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% СМА-80 в

хлороформе) с получением свободного основания **265d**, которое превращали в соль HCl с получением гидрохлорида (-)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(пиридин-4-ил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**265d**) (25 мг, 0,043 ммоль, выход 28,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 10,48 (s, 2H), 9,26 (s, 2H), 8,76 – 8,69 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 8,01 – 7,84 (m, 5H), 7,80 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,80 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,83 – 2,62 (m, 2H), 1,26 – 1,05 (m, 1H), 0,65 – 0,44 (m, 2H), 0,42 – 0,21 (m, 2H); МС (ИЭР+) 576,4 (M+1); 574,4 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 16$ [0,25, MeOH]; анализ, расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_7\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: С, 48,17; Н, 4,72; N, 13,11; эксперимент: С, 48,29; Н, 4,70; N, 12,88.

Схема 266



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксиамида (**266j**)

Стадия 1: Получение 2-метилизоникотиновой кислоты (**266b**)

В раствор 2,4-диметилпиридина (**266a**) (100 г, 933,245 ммоль) в воде (1000 мл) по частям добавляли перманганат калия (294,97 г, 1866,489 ммоль) в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь грели при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через подложку с целитом и концентрировали фильтрат при пониженном давлении до 250 мл при 50°C. Полученный раствор охлаждали до 0°C и доводили pH до 3 при помощи 1н. HCl (температура от 0°C до 5°C). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали ледяной водой и сушили с получением 2-метилизоникотиновой кислоты (**266b**) (22,3 г, выход: 17,42%); ¹H ЯМР (D₂O) δ 8,52 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (+) 138,1 (M+1).

Стадия 2: Получение N-метокси-N,2-диметилизоникотинамида (**266c**)

В перемешиваемый раствор 2-метилизоникотиновой кислоты (**266b**) (17,8 г, 129,798 ммоль) в N,N-диметилформамиде (180 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (67,105 г, 519,192 ммоль) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI, 40,299 г, 259,596 ммоль) и гидроксибензотриазол (HOBT, 39,753 г, 259,596 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре, затем добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (13,8 г, 141,479 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, гасили водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (5x500 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением N-метокси-N,2-диметилизоникотинамида (**266c**) (23 г, выход 98,4%) в виде красноватого вязкого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,29-8,27 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02-7,01 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); MS (ИЭР+) 181,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (**266d**)

В перемешиваемый раствор N-метокси-N,2-диметилизоникотинамида (**266c**) (26 г, 144,281 ммоль) в ТГФ (520 мл) добавляли MeLi (6,342 г, 288,562 ммоль, 1M раствор в ТГФ) в атмосфере азота при -78°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа, гасили реакцию насыщенным раствором NH₄Cl при 0°C. Полученную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали органический слой водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением 1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (**266d**) (11 г, выход 56,4%) в виде красноватой густой жидкости; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,61-8,59 (d, 1H), 7,51-7,45 (d, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); MS (ИЭР+) 136,1 (M+1).

Стадия 4: Получение 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**266e**)

В раствор 1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (**266d**) (11 г, 81,383 ммоль) в метаноле (110 мл) при 0°C добавляли циклопропанкарбоксальдегид (10,039 г, 143,234 ммоль), водный гидроксид калия (1н., 0,911 г, 16,276 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 1н. хлороводородную кислоту (20,5 мл) и концентрировали для удаления метанола. Полученный остаток разделяли в этилацетате и воде (75:75 мл). Отделяли водный слой и экстрагировали этилацетатом (2x75 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**266e**) (4,5 г, выход 29,5%) в виде красноватой жидкости; МС (ИЭР+) 188,1 (M+1).

Стадия 5: Получение 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-1-она (**266f**)

Соединение **266f** получали из 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (**266e**) (8 г, 42,726 ммоль) согласно способу получения соединения **212c**, описанному на стадии 2 схемы 212, после очистки путем колоночной хроматографии получали 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-1-он (**266f**) (5,5 г, выход 68,1%) в виде желтой жидкости; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,61-8,59 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,46 (dd, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,60-1,53 (m, 2H), 0,71-0,66 (m, 1H), 0,41-0,37 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 190,2 (M+1).

Стадия 6: Получение (R)-N-(3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**266g**)

Соединение **266g** получали из 3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропан-1-она (**266f**) (5,5 г, 29,062 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,209 г, 34,729 ммоль) согласно способу получения соединения **208a**, описанному на стадии 1 схемы 208, после очистки путем колоночной хроматографии получали (R)-N-(3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**266g**) (7 г, выход 82,44%) в виде желтой жидкости; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,51-8,49 (d, 1H), 7,51-7,33 (m, 2H), 3,35-3,05 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,75-0,61 (m, 1H), 0,41-0,31 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 293,2 (M+1).

Стадия 7: Получение (R)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**266h**)

Соединение **266h** получали из (R)-N-(3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**266g**) (5,5 г, 29,062 ммоль) и (R)-2-

метилпропан-2-сульфинамида (2 г, 6,839 ммоль) и свежеприготовленного бромида (3-(бис(триметилсилил)амино)-4-фторфенил)магния (**52c**) (19,10 мл, 15,28 ммоль) согласно способу получения соединения **208b**, описанному на стадии 2 схемы 208, после очистки путем колоночной хроматографии получали (R)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**266h**) (0,8 г, выход 29,0%) в виде красноватой густой жидкости; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,36-8,34 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,59-6,50 (m, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,16 (s, 9H), 0,9-0,85 (m, 1H), 0,39-0,37 (m, 2H), 0,03-0,09 (m, 2H); МС (ИЭР+) 404,3 (M+1).

Стадия 8: Получение *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**266i**)

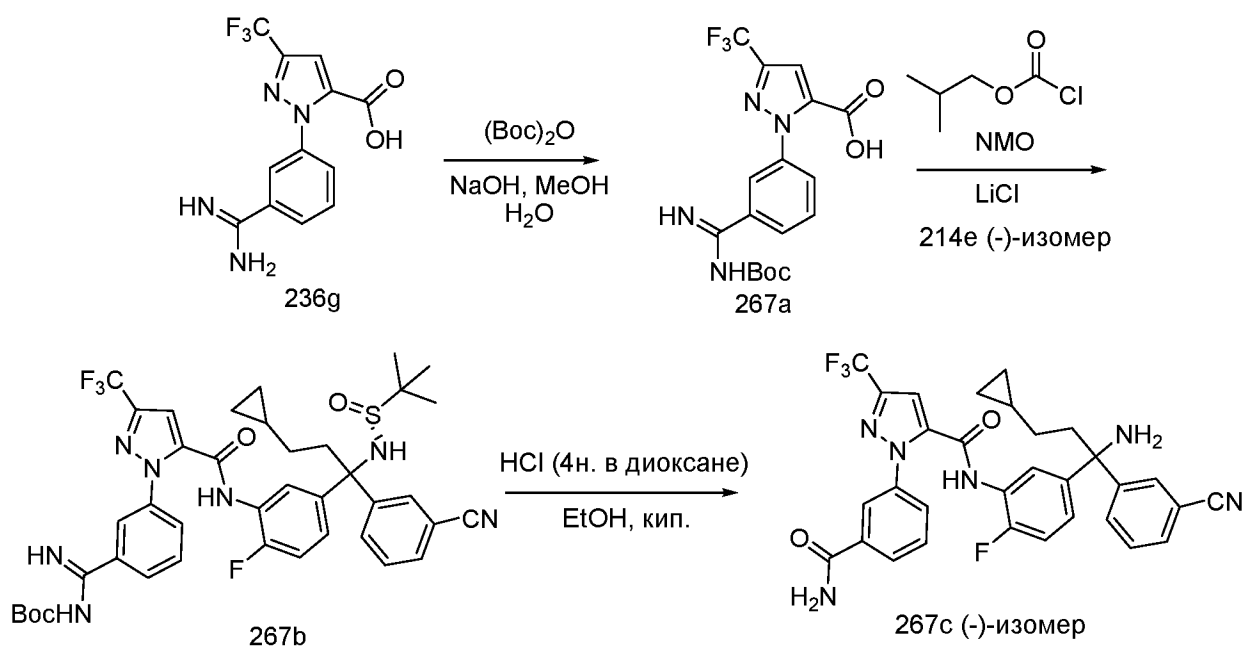
Соединение **266i** получали из (R)-N-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**266h**) (0,5 г, 1,238 ммоль) и 1-(3-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**10d**) (0,573 г, 1,2 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, после очистки путем колоночной хроматографии получали *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамат (**266i**) (0,25 г, выход 26,2%) в виде красноватой густой жидкости; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,42-8,40 (d, 1H), 7,65-7,49 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 8H), 7,14 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,27-4,25 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,47-1,45 (m, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,2 (s, 9H), 0,85-0,71 (m, 1H), 0,45-0,35 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H); МС (ИЭР+) 771,4 (M+1).

Стадия 9: Получение (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**266j**)

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(5-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензилкарбамата (**266i**) (0,25 г, 0,324 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли HCl (4н. в MeOH, 20 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток

дважды очищали путем флэш-хроматографии (оксид кремния, 12 г, элюировали смесями 0-100% СМА80 в CHCl_3) с получением свободного основания (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**266j**) (65 мг, выход 35,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 10,53 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 – 2,08 (m, 4H), 1,09 – 0,78 (m, 2H), 0,70 – 0,52 (m, 1H), 0,40 – 0,27 (m, 2H), 0,03 – -0,14 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -60,73, -124,10; МС (ИЭР+) 567,3 (M+1); 565,3 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = (+) 12,38$ [0,21, MeOH]. В раствор свободного основания **266j** (50 мг, 0,088 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl (3н. в MeOH) (0,588 мл, 1,765 ммоль), перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток помещали в смесь вода/ACN, лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(2-метилпиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**266j**) (56 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 10,93 (s, 1H), 9,78 (s, 3H), 8,77 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,52 (s, 3H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,71 – 7,58 (m, 3H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,0, 1,5$ Гц, 2H), 4,11 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,63 – 2,50 (m, 2H), 1,32 – 0,94 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,48 – 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ -60,82, -119,73. МС (ИЭР+) 567,3 (M+1), (ИЭР-) 565,4 (M-1).

Схема 267



Пример получения (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамиды (**267c**)

Стадия 1: Получение 1-(3-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)карбамимидоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**267a**)

В раствор 1-(3-карбамимидоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**236g**) (1,2 г, 4,02 ммоль) в смеси MeOH-H₂O (50 мл, отношение: 1:2) добавляли (Вос)₂O (1,121 г, 4,83 ммоль) и гидроксид натрия (0,322 г, 8,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли дополнительное количество (Вос)₂O (0,878 г, 4,02 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 8 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-100% СМА-80 в хлороформе) с получением 1-(3-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)карбамимидоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**267a**) (205 мг, 0,515 ммоль, выход 12,79%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,12 – 7,94 (m, 2H), 7,77 – 7,65 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 1,45 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,45; МС (ИЭР+): 399,4 (M+1), (ИЭР-) 397,3 (M-1).

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-(3-(5-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**267b**)

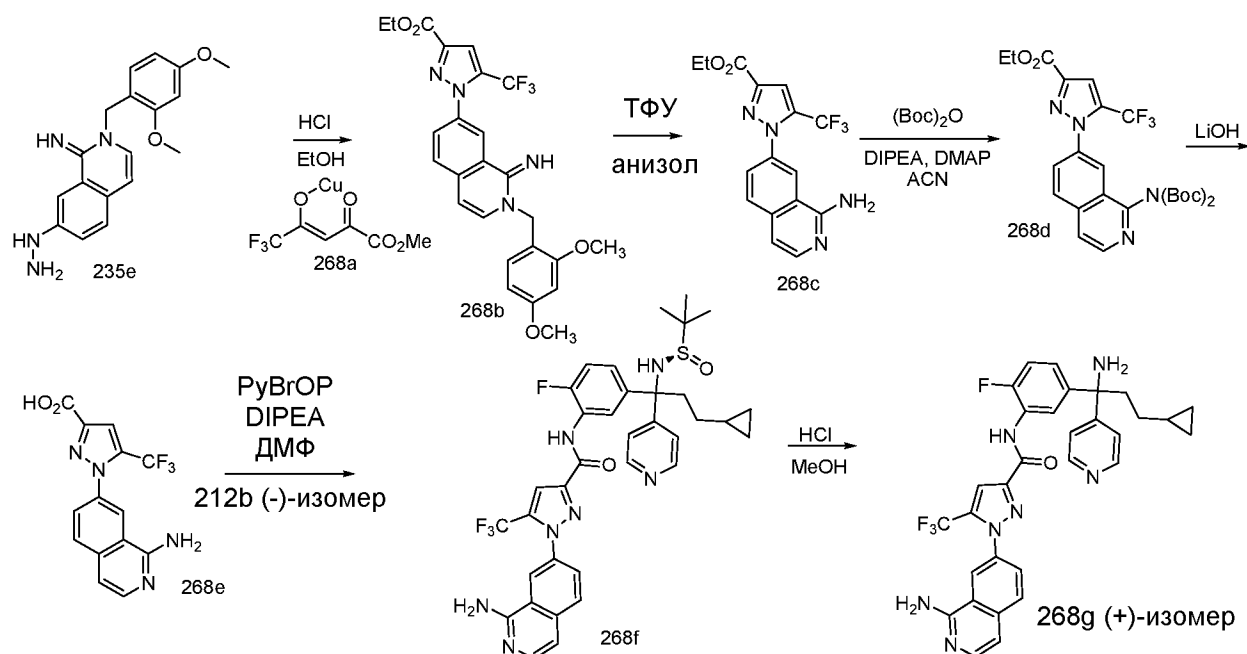
В раствор 1-(3-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)карбамимидоил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**267a**) (150 мг, 0,377 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли NMO (44,1 мг, 0,377 ммоль), изобутилхлорформиат (153 мг, 1,125 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**214e**) (156 мг, 0,377 ммоль), хлорид лития (23,95 мг, 0,565 ммоль), перемешивали при 0°C в течение 2 часов, гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединяли органические слои, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, элюировали смесями 0-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(3-(5-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-

пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**267b**) (88 мг, 0,111 ммоль, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,09 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (s, 9H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,12 (m, 2H); МС (ИЭР+): 794,6 (M+1); ИКС (KBr) 2232 cm^{-1} .

Стадия 3: Получение (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**267c**)

В раствор *трет*-бутил-(3-(5-(5-(1-(3-цианофенил)-3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)-2-фторфенилкарбамоил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)(имино)метилкарбамата (**267b**) (70 мг, 0,088 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли HCl (4н. в диоксане) (0,220 мл, 0,882 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 10 минут. Концентрировали раствор досуха в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями 0-100% СМА80 в хлороформе) с получением свободного основания **267c** (17 мг, 0,029 ммоль) в виде белого твердого вещества. Свободное основание превращали в соль HCl с применением HCl (4н. в диоксане, 0,1 мл) и лиофилизации, получали (-)-N-(5-(1-амино-1-(3-цианофенил)-3-циклопропилпропил)-2-фторфенил)-1-(3-карбамоилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**267c**) (17 мг, 0,027 ммоль, выход 30,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,73 (s, 1H), 9,26 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,89 (dt, $J = 7,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 – 7,54 (m, 7H), 7,42 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Гц, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 2,50 (dp, $J = 39,9, 1,8$ Гц, 2H), 1,06 (tt, $J = 12,3, 5,3$ Гц, 2H), 0,77 – 0,59 (m, 1H), 0,48 – 0,29 (m, 1H), -0,02 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, MeOH-*d*₄) δ -64,55, -128,38; МС (ИЭР+) 613,5 (M+Na); ИКС (KBr) 2235 cm^{-1} ; анализ, расчет для $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$; С, 55,03; Н, 4,84; N, 12,42; эксперимент: С, 55,30; Н, 4,81; N, 12,00; оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (-) 3,2$ [0,125, MeOH].

Схема 268



Пример получения (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**268g**)

Стадия 1: Получение этил-1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268b**)

В раствор гидрохлорида 2-(2,4-диметоксибензил)-7-гидразинилизохинолин-1(2H)-имины (**235e**) (13,434 г, 41,4 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли комплекс меди (**268a**) (полученный согласно *Russian Chemical Bulletin*, **1990**, 1273-1277) (10,79 г, 41,4 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C, добавляли конц. HCl (15,10 г, 414 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество HCl (7,02 г, 193 ммоль) и грели реакционную смесь при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-70%) с получением этил-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268c**) (1,90 г, 5,42 ммоль, выход 13,10%) и этил-1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268b**) (4,1 г, 8,19 ммоль, выход 19,78%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,76 – 7,55 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -56,85.

Стадия 2: Получение этил-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268c**)

Соединение **268c** получали из этил-1-(2-(2,4-диметоксибензил)-1-имино-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268b**) (4,1 г, 8,19 ммоль) согласно способу получения соединения **253a**, описанному на стадии 1 схемы 253, после очистки путем колоночной хроматографии (силикагель, элюировали смесями СМА80 в хлороформе, 0-40%) получали этил-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (**268c**) (2,4 г, 6,85 ммоль, выход 84%) в виде беловатого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,49 (s, 1H), 7,86 (q, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,38 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия 3: Получение этил-1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268d**)

В раствор этил-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268c**) (1,90 г, 5,42 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли DIPEA (4,74 мл, 27,1 ммоль), Вос-ангидрид (3,55 г, 16,27 ммоль), DMAP (0,066 г, 0,542 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество Вос-ангидрида (2,368 г, 10,85 ммоль) и грели реакцию смесь при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли Вос-ангидрид (1,776 г, 8,14 ммоль) и грели при 50°C в течение ночи. Выпаривали реакцию смесь досуха, обрабатывали солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали досуха и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-40% этилацетата в гексане) с получением этил-1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268d**) (647 мг, 1,175 ммоль, выход 21,67%) в виде белого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,57 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,48 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,32 (s, 18H).

Стадия 4: Получение 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**268e**)

В раствор этил-1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**268d**) (544 мг, 0,988 ммоль) в смеси

ТГФ/Н₂O (30 мл, отношение: 3:1) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (415 мг, 9,88 ммоль) и грели при 67°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (35 мл), отделяли органический слой и подкисляли водный слой конц. HCl до pH 2. Полученный белый осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (2x5 мл), сушили в вакууме с получением 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**268e**) (295 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,98 – 7,86 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,06 (d, J = 5,7 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСO) δ -56,71; MS (ИЭР+) 323 (M+1), (ИЭР-) 321 (M-1).

Стадия 5: Получение 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**268f**)

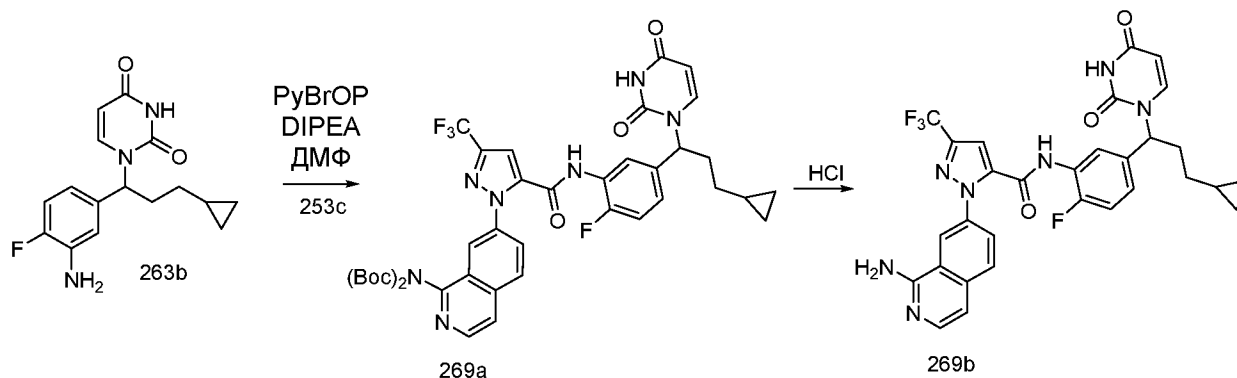
Соединение **268f** получали из 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**268e**) (100 мг, 0,310 ммоль) и (R)-N-((-)-1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**216b**) (121 мг, 0,310 ммоль) при помощи способа, описанного на стадии 3 схемы 208, после очистки путем колоночной хроматографии (силикагель, элюировали смесями 0-40% СМА80 в СНCl₃) получали 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**268f**) (120 мг), который использовали в таком виде без дополнительной очистки.

Стадия 6: (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**268g**)

В раствор 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**268f**) (120 мг, 0,173 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли HCl (32 мг, 0,865 ммоль) и грели при температуре обратной конденсации в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюировали смесями хлороформа в СМА80, 0-40%) с получением (+)-N-(5-(1-амино-3-циклопропил-1-(пиридин-4-ил)пропил)-2-фторфенил)-1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (**268g**) (7 мг, 0,012 ммоль, выход 6,86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,49 - 8,41

(m, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 10,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 5,1$ Гц, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), -0,01 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -56,82, -124,34; МС (ИЭР+) 590,3 (M+1); (ИЭР-) 588,3 (M-1); оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}} = (+) 10,67$ [0,225, MeOH].

Схема 269



Пример получения 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**269b**)

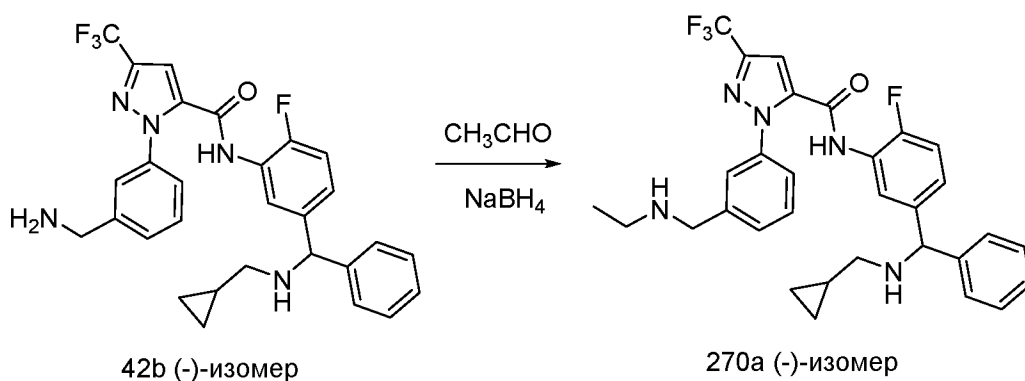
Стадия 1: Получение 1-(1-(бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**269a**)

Соединение **269a** получали из 1-(1-(3-амино-4-фторфенил)-3-циклопропилпропил)-пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**263b**) (163 мг, 0,537 ммоль) и 1-(1-(бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**253c**) (337 мг, 0,645 ммоль) согласно способу получения соединения **208c**, описанному на стадии 3 схемы 208, после очистки путем колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г, элюировали смесями 0-90% EtOAc/MeOH (9:1, об./об.) в гексане] получали 1-(1-(бис(*tert*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**269a**) (55 мг, 0,068 ммоль, выход 12,7%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) 830,4 (M+Na); (ИЭР-) 806,4 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**269b**)

В раствор 1-(1-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**269a**) (55 мг, 0,068 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl (3н. в MeOH) (0,45 мл, 1,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г, элюировали смесями 0-40% CMA80 в CHCl₃) с получением 1-(1-аминоизохинолин-7-ил)-N-(5-(3-циклопропил-1-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**269b**) (9,0 мг, 0,015 ммоль, выход 41,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,57 (m, 2H), 2,31 – 1,98 (m, 2H), 1,32 – 0,95 (m, 2H), 0,78 – 0,57 (m, 1H), 0,47 – 0,29 (m, 2H), 0,13 – -0,12 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,73, -121,27.

Схема 270



Пример получения (-)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-((этиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**270a**)

В раствор (-)-1-(3-(аминометил)фенил)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (**42b**) (0,25 г, 0,46 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли ацетальдегид (0,16 мл, 2,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (0,035 г, 0,93 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии [силикагель, 24 г, элюировали

смесью 0-30% СМА80 в хлороформе] с получением свободного основания **270a** (0,11 г, 0,194 ммоль, выход 41,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 - 7,24 (m, 9H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 0,96 (m, 4H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,54, -123,79; МС (ИЭР+) 566,4 (M+1); МС (ИЭР-) 564,4 (M-1), 600,3 (M+Cl); Свободное основание (0,7 г) превращали в соль HCl с использованием 3н. HCl (5 экв.) с получением гидрохлорида (-)-N-(5-((циклопропилметиламино)(фенил)метил)-2-фторфенил)-1-(3-((этиламино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (**270a**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 10,16 (s, 2H), 9,20 (s, 2H), 7,94 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,80 - 7,11 (m, 12H), 5,75 - 5,57 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,05 - 2,83 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,18 (m, 4H), 0,60 - 0,50 (m, 2H), 0,29 (m, 2H); оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 3,57$ [0,28, MeOH].

Пример 271

Исследование активности калликреина плазмы. Действие соединений согласно настоящему изобретению в отношении активности калликреина плазмы человека определяли с использованием хромогенных субстратов (DiaPharma Group, Inc., West Chester, OH, USA). В указанных экспериментах 2 нМ калликреина (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA) инкубировали совместно с 80 мкМ S2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-п-нитроанилин) совместно с соединениями согласно настоящему изобретению в увеличивающихся концентрациях или без них в буфере Tris-HCl (200 мМ NaCl; 2,5 мМ CaCl₂; 50 мМ Tris-HCl, pH 7,8) с конечным объемом 200 мкл.

После инкубации при 30°C измеряли активность калликреина по изменению поглощения при OD 405 нм с использованием анализатора микропланшетов BioTek PowerWave X340 (Winooski, VT, USA). Данные анализировали при помощи программного обеспечения SigmaPlot (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) (четырёхпараметровая логистическая кривая). Значения K_i для ингибиторов определяли при помощи уравнения Ченга-Прусса (*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099).

Соединения, предложенные в настоящей заявке, имели значения K_i в отношении фермента калликреина плазмы, составляющие менее 1 микромоляр (мкМ). См. **таблицу 1**.

Таблица 1. Измеренные значения K_i соединений

Соединение	K_i (нМ)
161e	>100

Соединение	K_i (нМ)
162c	>100

Соединение	K_i (нМ)
163g	>100

Соединение	Ki (нМ)
17d	>100
18f	>100
19d	>100
20d	>100
18g	>50-100
22b	>100
23c	>100
24c	>100
25b	>50-100
25c	>100
26f	>100
18i	>50-100
18h	>50-100
21e	>100
18j	>100
18k	0,1-50
27f	>50-100
28f	>100
29e	0,1-50
30g	>100
31f	>100
32f	>50-100
33e	>100
33f	>100
34d	>100
35g	>50-100
34c	0,1-50
18e	>100
81c	>100
39e	>100
40b	>100
41e	0,1-50
74a	0,1-50
75a	>50-100
38d	0,1-50
76h	>100
36d	0,1-50
77e	0,1-50
43f	0,1-50
44c	0,1-50
78d	0,1-50
79f	0,1-50
80h	0,1-50
87f	0,1-50
88b	0,1-50
82f	0,1-50
83c	0,1-50
46g	0,1-50
205f	>100

Соединение	Ki (нМ)
89g	0,1-50
91a	0,1-50
86g	0,1-50
45g	0,1-50
47f	0,1-50
92g	0,1-50
84h	0,1-50
85c	0,1-50
93b	>100
94b	0,1-50
95i	0,1-50
96f	0,1-50
48f	0,1-50
164e	0,1-50
97f	>100
98b	0,1-50
99g	0,1-50
100e	0,1-50
101e	0,1-50
102b	0,1-50
103b	0,1-50
104f	0,1-50
105g	0,1-50
49h	0,1-50
106a	0,1-50
50f	0,1-50
107f	0,1-50
108e	0,1-50
109f	0,1-50
110f	0,1-50
111f	0,1-50
112g	0,1-50
113f	0,1-50
114f	0,1-50
115e	>50-100
116e	0,1-50
117e	0,1-50
118f	0,1-50
119e	0,1-50
120e	0,1-50
122g	0,1-50
121f	0,1-50
123g	0,1-50
124f	0,1-50
51f	0,1-50
125g	0,1-50
126g	0,1-50
127f	0,1-50
128g	0,1-50

Соединение	Ki (нМ)
129f	0,1-50
130g	0,1-50
131b	0,1-50
132f	0,1-50
133g	0,1-50
134f	0,1-50
135c	0,1-50
136a	>100
137a	0,1-50
137b	>100
138f	0,1-50
52h	0,1-50
139b	0,1-50
140e	0,1-50
167f	>100
141e	0,1-50
142f	0,1-50
143l	0,1-50
144d	0,1-50
145c	>100
146g	0,1-50
147e	0,1-50
148b	0,1-50
149b	0,1-50
53f	0,1-50
150f	0,1-50
153b	0,1-50
151g	0,1-50
152d	0,1-50
154e	0,1-50
155c	0,1-50
156c	0,1-50
54e	0,1-50
55b	0,1-50
58c	0,1-50
56c	0,1-50
68c	0,1-50
61e	0,1-50
59c	0,1-50
57e	0,1-50
60e	0,1-50
71a	0,1-50
71b	0,1-50
65a	0,1-50
65b	0,1-50
192f	0,1-50
168b	0,1-50
169b	>100
170b	>100

Соединение	Ki (нМ)
171b	>100
172b	>100
173b	>100
174b	>100
175b	>100
176b	>100
177b	>100
178b	>100
179b	>100
180b	>100
181b	>100
182b	>100
183b	>100
184b	>100
185b	>100
186b	>100
187b	>100
188b	0,1-50
189b	>100
190b	>100
193f	0,1-50
191b	>100
195f	0,1-50
196f	0,1-50
197f	0,1-50
198f	0,1-50
194f	0,1-50
199f	0,1-50
200f	0,1-50
201f	0,1-50
202f	0,1-50
203f	>100
157a	>100
158a	>100
159a	>100
160a	>100
207j	0,1-50
247c	0,1-50
247e	0,1-50
248j	0,1-50
249b	0,1-50
250c	0,1-50
252c	0,1-50
251e	>50-100
260b	0,1-50
262f	0,1-50
263d	0,1-50
15g	>100
16b	>100

Соединение	Ki (нМ)
90f	>100
166e	0,1-50
165e	0,1-50
50g	0,1-50
50h	0,1-50
43g	0,1-50
43h	0,1-50
44d	0,1-50
44e	0,1-50
47g	0,1-50
47h	0,1-50
46h	0,1-50
46i	0,1-50
48g	0,1-50
48h	0,1-50
51g	0,1-50
51h	0,1-50
64a	0,1-50
64b	0,1-50
49i	0,1-50
49j	0,1-50
42b	0,1-50
42a	0,1-50
67a	0,1-50
67b	0,1-50
70a	0,1-50
70b	0,1-50
69a	0,1-50
69b	0,1-50
68d	0,1-50
68e	0,1-50
63a	0,1-50
63b	0,1-50
73a	0,1-50
73b	0,1-50
72c	0,1-50
72d	0,1-50
66a	0,1-50
66b	0,1-50
37b	0,1-50
37a	0,1-50
206d	0,1-50
205d	0,1-50
205e	0,1-50
208d	0,1-50
209d	0,1-50
210d	0,1-50
211d	0,1-50
212g	0,1-50

Соединение	Ki (нМ)
214g	0,1-50
213d	0,1-50
222k	>100
223f	>100
220f	0,1-50
224b	>100
225a	0,1-50
226a	>100
227d	0,1-50
228a	0,1-50
229i	0,1-50
230a	>100
231d	0,1-50
232a	>100
246f	0,1-50
234d	>100
235g	0,1-50
218c	0,1-50
219c	0,1-50
239d	>100
267c	>100
240b	0,1-50
236h	0,1-50
237a	0,1-50
238c	0,1-50
241a	0,1-50
215d	>100
238d	0,1-50
221i	0,1-50
216d	0,1-50
243a	0,1-50
217d	>50-100
244g	0,1-50
244h	0,1-50
244i	0,1-50
244j	0,1-50
244k	0,1-50
253e	0,1-50
245c	0,1-50
257b	0,1-50
254c	0,1-50
255a	0,1-50
265d	0,1-50
256a	0,1-50
268g	>50-100
258g	0,1-50
248l	0,1-50
248k	0,1-50
264g	0,1-50

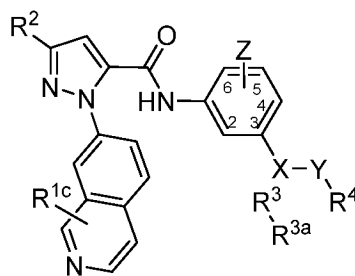
Соединение	Ki (нМ)
261k	0,1-50
259d	0,1-50
266j	0,1-50
269b	0,1-50
270a	>50-100

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Приведенное выше описание рассматривают как достаточное для обеспечения возможности реализации изобретения специалистами в данной области техники. Объем настоящего изобретения не ограничен предложенными примерами, так как примеры предложены исключительно как иллюстрация одного из аспектов изобретения, и другие функционально эквивалентные варианты реализации включены в объем изобретения. Различные модификации изобретения помимо тех, что показаны и описаны в настоящей заявке, будут очевидны специалистам в данной области техники после изучения вышеуказанного описания и включены в объем прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и задачи изобретения не должны быть обязательно охвачены в каждом варианте реализации изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой XXVI:



(XXVI)

где:

X представляет собой CH, C(OH), -C(NH₂) или -C(NR^aR^b);

при условии, что

если X представляет собой CH, то -Y-R⁴ представляет собой -H или -OH, или Y и R⁴ оба присутствуют;

если X представляет собой C(OH), -C(NH₂) или -C(NR^aR^b), то -Y-R⁴ присутствует;

-Y-R⁴, если присутствует, представляет собой -((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)-R⁴, -N((C₁-C₆)алкил)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)-циклоалкил(C₁-C₆)алкил]R⁴, -гетероциклил-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂-R⁴ или -SR⁴, где (C₁-C₆)алкильный фрагмент в -((C₁-C₆)алкил)-R⁴ является необязательно замещенным;

Z отсутствует или представляет собой галоген, гидроксильный, (C₁-C₆)алкил, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арил, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -SO₂(C₁-C₆)алкил, -SO₂NH₂ или (C₃-C₈)циклоалкил;

R^{1c} представляет собой галоген, амино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, циано, -SO₂CH₃, формил, ацил, -NH₂ или необязательно замещенный арил;

R² представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)фторалкил, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, циано или фенил;

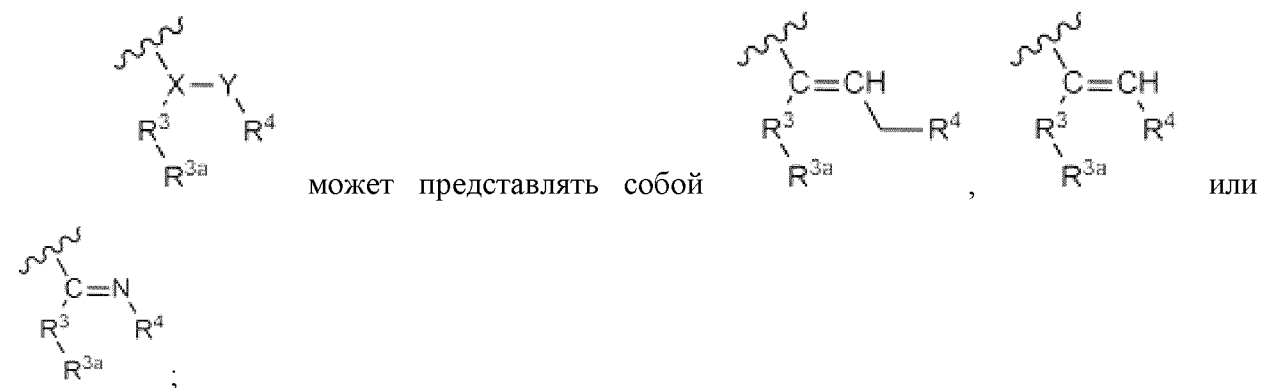
R³, если присутствует, представляет собой -NH-, -O-, необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил, карбоциклил или гетероциклил;

R^{3a} отсутствует или представляет собой один или более заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильного, (C₁-C₆)алкила, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)алкокси, арила, арилокси, амино, амино(C₁-C₆)алкила, -C(O)NH₂, циано, -NHC(O)(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила и -SO₂NH₂; и

R^4 представляет собой водород, гидроксигруппу, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный (C_3 - C_8)циклоалкил, гетероциклический (C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_8)-циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)алкил)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арил(C_1 - C_6)-алкил, гетероарил, необязательно замещенный гетероарил(C_1 - C_6)алкил, $-CH_2S(C_1-C_6)алкил$, амино или циано; или $-CH_2-$, конденсированный по положению 4 кольца, содержащего Z, с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, необязательно содержащего заместители; или, если R^3 представляет собой фенил, может представлять собой $-NH-$, конденсированный по *орто*-положению относительно X, содержащегося при указанном фениле;

каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H, (C_1 - C_8)алкил, (C_2 - C_8)алкенил, (C_2 - C_8)алкинил, арил(C_1 - C_8)алкил, (C_3 - C_8)карбоциклилалкил, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ или $-SO_2NR^cR^d$;

каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H, (C_1 - C_8)алкил, (C_2 - C_8)алкенил, (C_2 - C_8)алкинил, (C_4 - C_8)карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(=O)(C_1-C_8)алкил$, $-S(O)_n(C_1-C_8)алкил$ или арил(C_1 - C_8)алкил; или, если R^c и R^d соединены с общим атомом азота, то они могут образовывать 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где атом углерода в указанном гетероциклическом кольце необязательно может быть заменен на $-O-$, $-S-$ или $-NR^a-$;



n равен 2 или 3;

любой хиральный центр имеет *R*-, *S*- стереохимическую конфигурацию или смесь *R*- и *S*-.

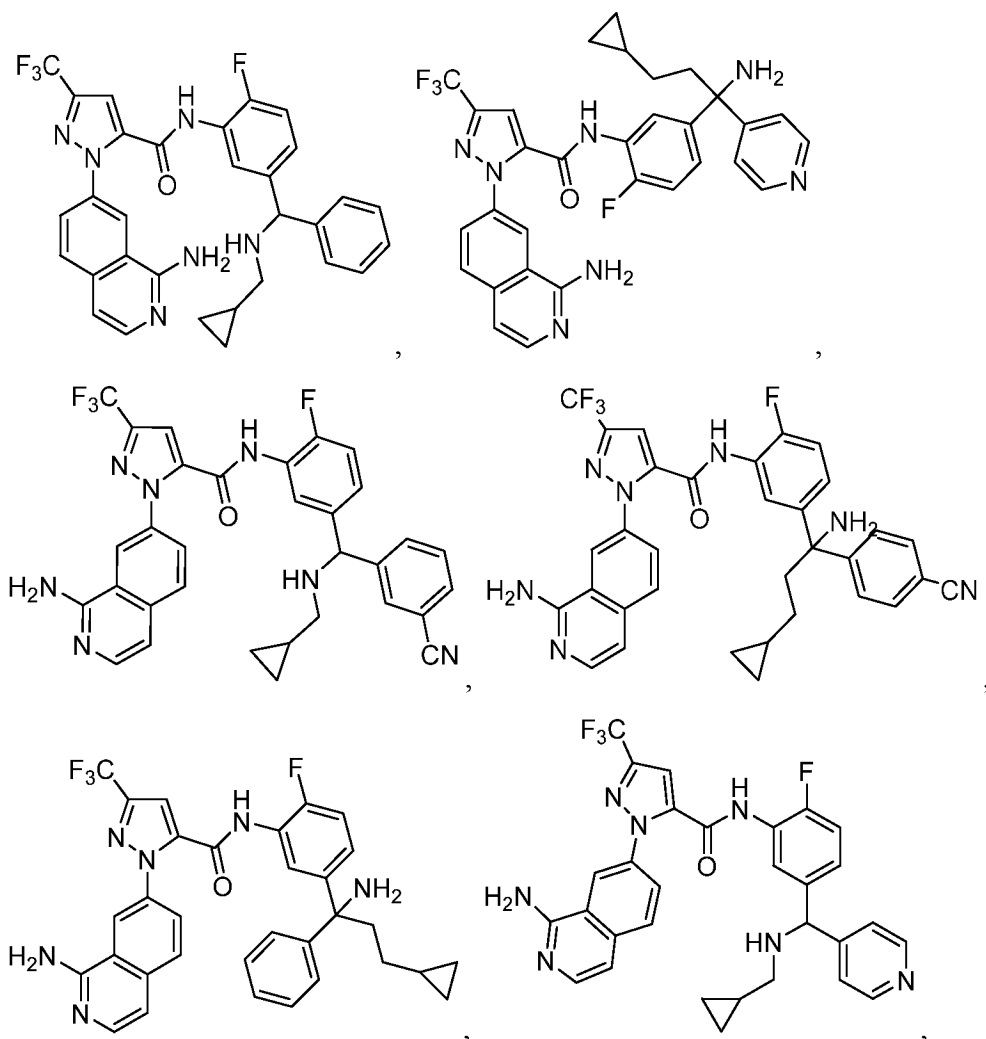
2. Соединение по п. 1, где X представляет собой CH , $C(OH)$, $-C(NH_2)$ или $-C(NR^aR^b)$;

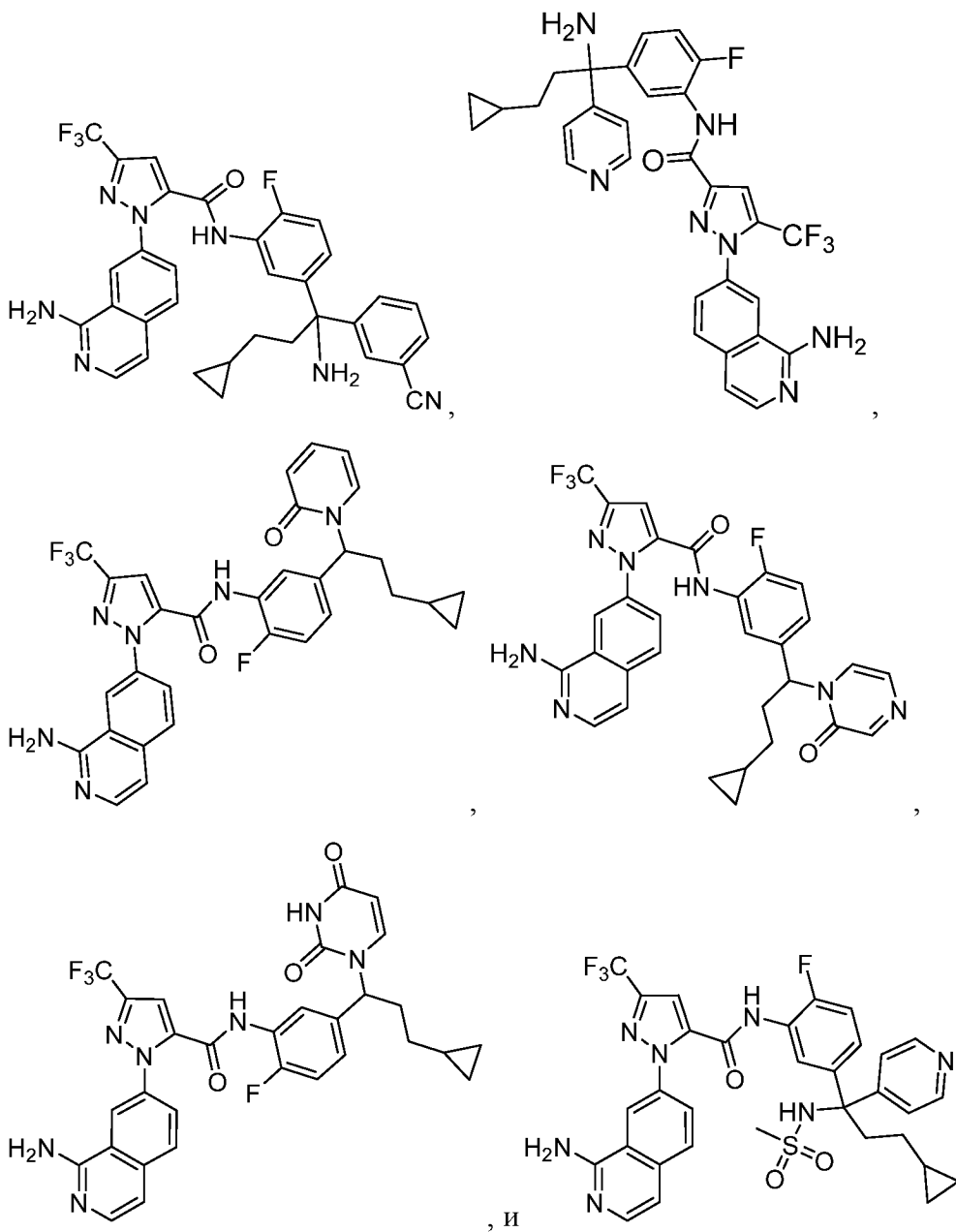
и

$-Y-R^4$ представляет собой $-((C_1-C_6)алкил)-R^4$, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)алкил)-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)алкил)-R^4$, $-N((C_1-C_6)алкил)CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)циклоалкил(C_1-C_6)алкил]R^4$, гетероциклил-

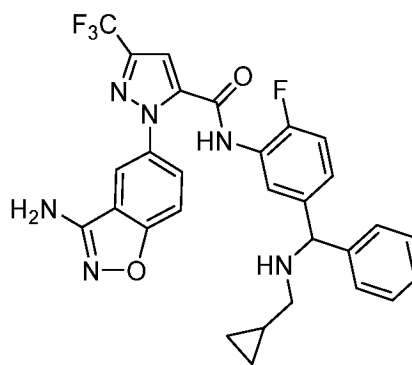
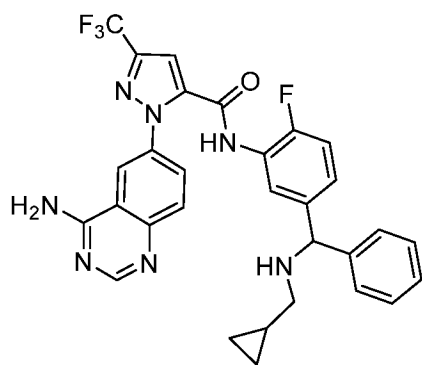
R^4 , $-OR^4$, $-OCH_2R^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ или $-SR^4$, где (C_1-C_6) алкильный фрагмент $-((C_1-C_6)алкил)-R^4$ необязательно замещен.

3. Соединение по п.1, где X представляет собой CH или $-C(NH_2)$.
4. Соединение по п.1, где Z представляет собой галоген.
5. Соединение по п.1, где R^{1c} представляет собой $-NH_2$.
6. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой (C_1-C_6) фторалкил.
7. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, фенил или гетероцикл.
8. Соединение по п.1, где R^{3a} отсутствует или представляет собой циано.
9. Соединение по п.1, где $-Y-R^4$ представляет собой $-((C_1-C_6)алкил)-R^4$, $-NH-R^4$ или $-NHCH_2-R^4$.
10. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой необязательно замещенный (C_3-C_8) циклоалкил.
11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

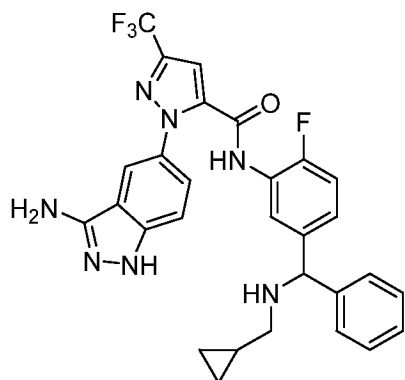




12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:



и



13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Применение соединения по любому из п.п.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося нежелательной активностью калликреина плазмы.

15. Применение по п.14, где заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью калликреина плазмы, выбрано из группы, состоящей из инсульта, воспаления, реперфузионного повреждения, острого инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, состояния, вызванного фибринолитическим лечением, стенокардии, отека, ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека, сепсиса, артрита, кровотечения, потери крови во время сердечно-легочного шунтирования, воспалительной болезни кишечника, сахарного диабета, ретинопатии, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, диабетической макулярной дегенерации, возрастного отека желтого пятна, возрастной макулярной дегенерации, пролиферативной ретинопатии, нейропатии, гипертензии, отека мозга, повышенного выделения альбумина, макроальбуминурии и нефропатии.

16. Применение по п.14, где заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью калликреина плазмы, представляет собой ангионевротический отек.

17. Применение по п.14, где заболевание или состояние, характеризующееся нежелательной активностью калликреина плазмы, представляет собой наследственный ангионевротический отек.

По доверенности