(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390569 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.05

(22) Дата подачи заявки
2021.09.09

(51) Int. Cl. *C07D 231/38* (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)
C07C 255/44 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ (S)-5-АМИНО-3-(4-((5-ФТОР-2-МЕТОКСИБЕНЗАМИДО)МЕТИЛ)ФЕНИЛ)-1-(1,1,1-ТРИФТОРПРОПАН-2-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА

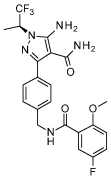
(31) **63/076,577**
(32) **2020.09.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/049621**
(87) **WO 2022/056100 2022.03.17**

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

(72) Изобретатель:
Аргуеллес Дельгадо Алонсо Хосе, Иэри Чарльз Тодд, Феннелл Джаред Уэйд, Фрэнк Скотт Алан, Магнус Николас Эндрю, Макфаддин Элизабет Анн, Ротхаар Роджер Райан, Спенсер Стейси Ренее, Ваид Радхе Кришан (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены способы и основные промежуточные соединения для синтеза (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида.



202390569 A1

202390569 A1

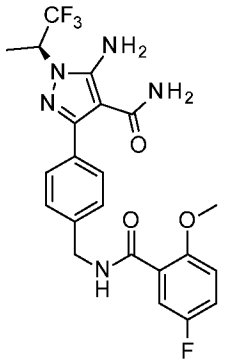
СПОСОБЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ (S)-5-АМИНО-3-(4-((5-ФТОР-2-МЕТОКСИБЕНЗАМИДО)МЕТИЛ)ФЕНИЛ)-1-(1,1,1-ТРИФТОРПРОПАН-2-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической химии и синтетической органической химии, и в настоящем изобретении предложены способы и основные промежуточные соединения для синтеза (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида.

Тирозинкиназа Брутона (BTK) является членом родственного src семейства цитоплазматических тирозинкиназ Tec. BTK играет ключевую роль в сигнальном пути В-клеточного рецептора антигена, который необходим для развития, активации и выживания нормальных лейкоцитов, известных как В-клетки. BTK также играет важную роль в пролиферации и выживании различных В-клеточных злокачественных новообразований. Таким образом, BTK является молекулярной мишенью, подходящей для лечения многочисленных В-клеточных лейкозов и лимфом, включая, например, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрема, мантийно-клеточную лимфому и лимфому маргинальной зоны.

Соединение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид имеет следующую структуру и может называться здесь соединением формулы (I):



(I)

В дальнейшем соединение формулы (I) может также обозначаться как (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид; или 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид. Соединение формулы (I) раскрыто в

WO 2017/103611 и/или WO 2020/028258. Соединение формулы (I) является селективным ингибитором BTK. Составы соединения формулы (I) раскрыты в WO 2020/028258.

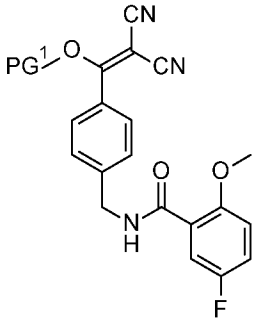
Документы WO 2017/103611 и/или WO 2020/028258, упомянутые выше, описывают способ синтеза соединения формулы (I). В настоящем изобретении предложен новый способ получения соединения формулы (I). Этот новый способ обеспечивает эффективный, экономичный и простой синтез соединения формулы (I) с использованием экологически безопасных реагентов, что позволяет оптимально контролировать примеси и формировать кристаллические материалы с высокой чистотой. Чистые кристаллические материалы позволяют легко очищать продукт. Кроме того, в настоящих вариантах осуществления предложены новые промежуточные соединения, которые можно применять для получения соединения формулы (I).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящих вариантах осуществления предложены способы и новые промежуточные соединения, которые можно применять для получения соединения формулы (I).

Один такой вариант осуществления включает способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), включающий стадии:

viii) сочетания соединения формулы (III):



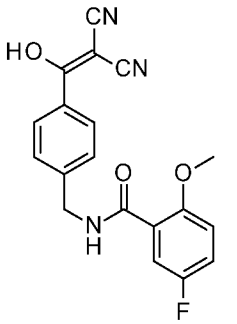
,

где PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиран, бензил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, ди-трет-бутилизобутилсилил, ди-трет-бутил[пирен-1-илметокси]силил, трет-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил; и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли;

ix) синтеза (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли; и

x) необязательно кристаллизации (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) в кристаллической форме.

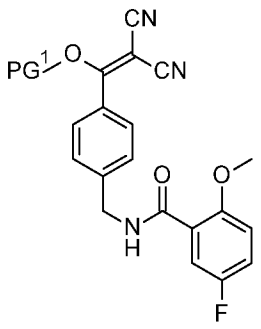
Другой вариант реализации представляет собой промежуточное соединение, называемое соединением формулы (II), и оно показано ниже. Соединение формулы (II) представляет собой N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид:



(II)

Соответственно, в другом варианте реализации настоящий способ включает применение соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

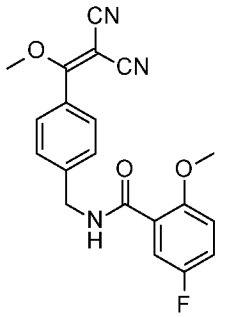
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (III):



(III)

При этом в формуле (III) «PG^1» относится к защитной группе. Примерами того, что может составлять этот PG^1 являются $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, силил, ацетил или бензоил; или его фармацевтически приемлемая соль. Силильные группы включают, но не ограничиваются ими, триметилсилил, *трет* -бутилдиметилсилил, ди-*трет*-бутилизобутилсилил, ди-*трет*-бутил[пирен-1-илметокси]силил и *трет*-бутилдифенилсилил.

Предложен предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения, в котором в соединении формулы (III) PG^1 представляет собой метил. Это соединение представляет собой N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид и представлено ниже формулой (IIIA):

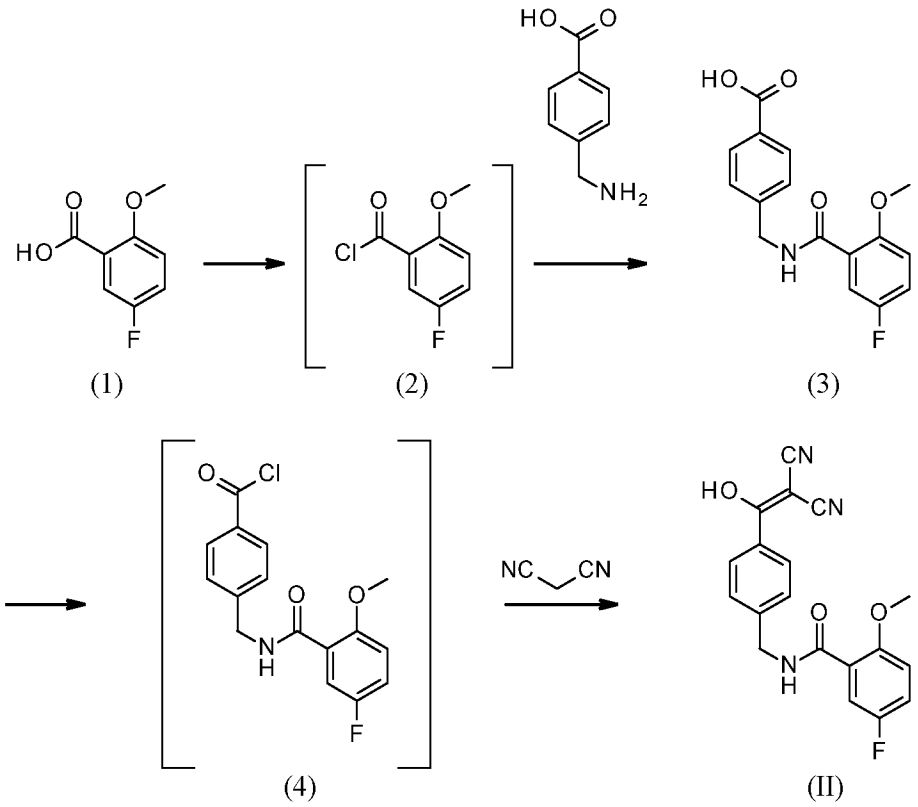


(IIIA).

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (III) для получения соединения формулы (I). Другими словами, настоящие варианты реализации включают способ применения соединения формулы (III) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (I). В некоторых вариантах реализации это может включать взаимодействие соединения формулы (IIIA) с получением соединения формулы (I).

Соединение Формулы (II) может быть получено с использованием следующей Схемы I, которая более подробно описана здесь:

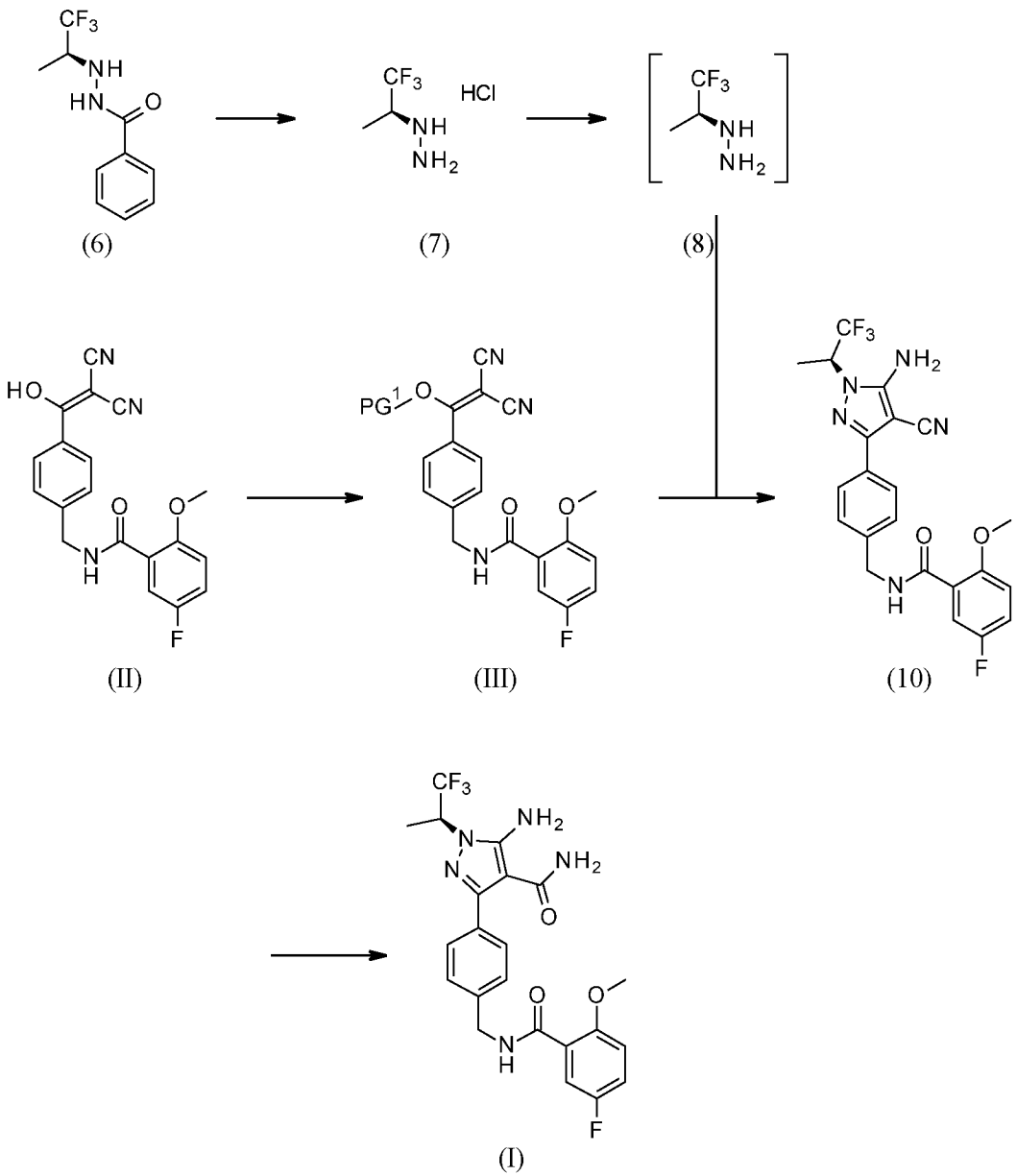
Схема I



Дополнительные варианты реализации включают более эффективный и экологически безопасный способ получения соединения формулы (I). Такие варианты реализации могут включать применение соединения формулы (II) и/или соединения формулы (III).

Другие варианты реализации могут включать способ получения соединения формулы (I), который включает применение реакций/соединений схемы II (которая более подробно описана в настоящем документе). По схеме II применяют соединение формулы (II) и превращают его в соединение формулы (III), а затем последовательно превращают такое соединение в соединение формулы (I):

Схема II



Варианты реализации, показанные на схеме II, представлены с применением соединения формулы (III). Как отмечено выше, соединение формулы (IIIA) является подвидом соединения формулы (III), где PG^1 представляет собой метил. Специалистам в данной области будет понятно, что подобные схемы могут быть использованы и сконструированы с использованием других соединений в качестве PG^1 для соединения формулы (III). Все эти другие варианты реализации (например, где в формуле (III) используется другой PG^1)) могут быть использованы для получения соединения формулы (I) с использованием методик и схем, подобных раскрытым в настоящем документе.

Как показано на схемах I и II, способ может включать одну или более из следующих стадий:

i) превращение 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1) с получением 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2);

ii) сочетание 5-фтор-2-метоксибензоилхлорида (2) с 4-(аминометил)бензойной кислотой с получением 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или их соли;

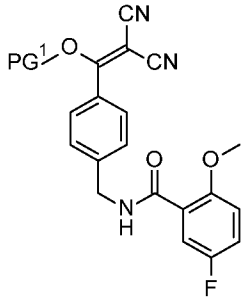
iii) превращение 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или ее соли в 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорид (4);

iv) взаимодействие 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорида (4) с малононитрилом с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II);

v) превращение N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]бензогидразида (6) или его соли в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорид (7);

vi) превращение [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразина гидрохлорида (7) в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразин (8);

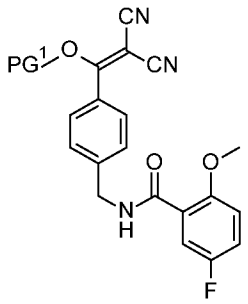
vii) превращение N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) в соединение формулы (III):



,

где PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиран, бензил, триметилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, ди-*трет*-бутилизобутилсилил, ди-*трет*-бутил[пирен-1-илметокси]силил, трет-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил;

viii) взаимодействие соединения Формулы (III):



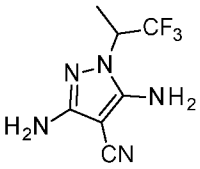
,

и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соль с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли;

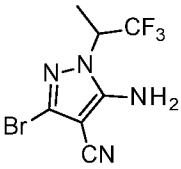
ix) синтез 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10) или его соли; и

x) необязательно кристаллизации 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (I) с получением 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (I) в кристаллической форме.

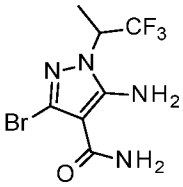
В другом варианте реализации предложено промежуточное соединение, выбранное из:



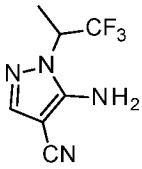
,



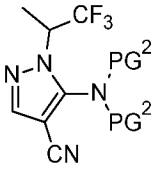
,



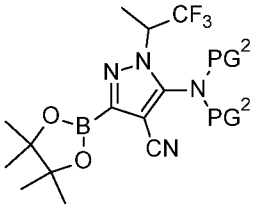
,



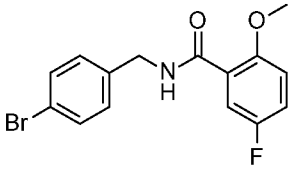
,



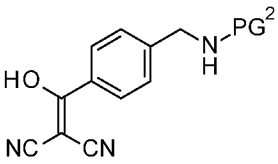
,



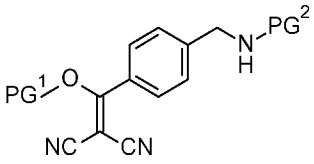
,



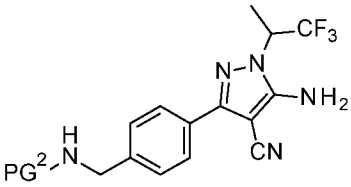
,



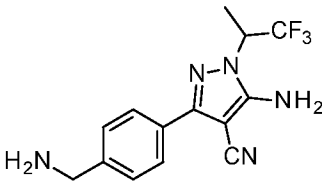
,



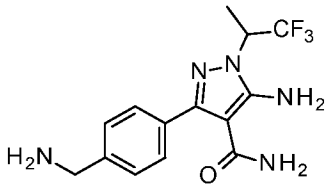
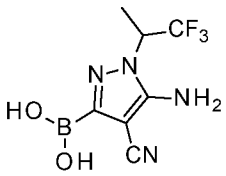
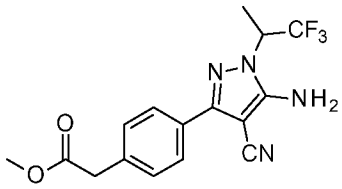
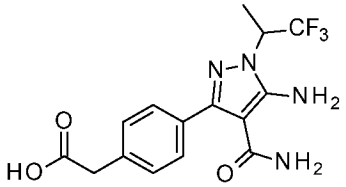
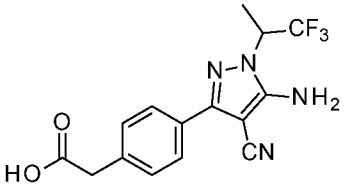
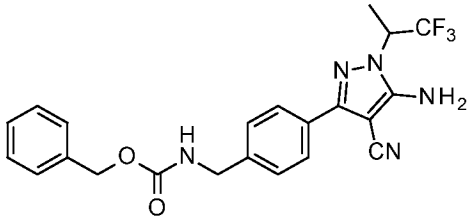
,



,



,

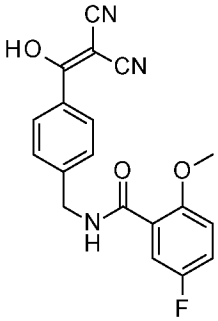

,

,

,

,

и


или его соли;

где PG^2 представляет собой флуоренилметоксикарбонил, *трет* -бутоксикарбонил, бензилкарбонил, трифторацетамид, фталимид, бензил, трифенилметил, бензилиденамин, *п*-толуолсульфонамид, PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, триметилсилил, *трет*-бутил диметилсилил, ди-*трет*-бутилизобутилсилил, ди-*трет* -бутил[пирен-1-илметокси]силил, *трет*-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил. Некоторые варианты способов и процессов, с помощью которых перечисленные выше соединения могут быть превращены в соединение формулы (I), будут описаны и показаны в настоящем документе.

Описание

В настоящем документе описано соединение N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида:



(II)

Это соединение формулы (II) может быть получено в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Это соединение формулы (II) может быть подверг-

нуто взаимодействию с получением соединения Формулы (I). В частности, после получения соединения формулы (II) это соединение формулы (II) можно превратить в соединение формулы (I), с применением, например, одной или более из следующих стадий:

взаимодействие соединения формулы (II) с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (IIIA);

сочетание N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (IIIA) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10) или его соли;

синтез (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли; и

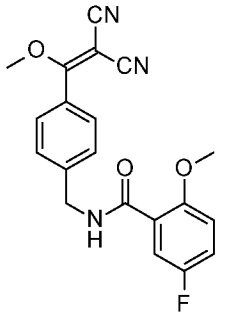
необязательно кристаллизация 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (I) с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан)-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) в кристаллической форме.

Стадия взаимодействия соединения формулы (II), описанная выше, включает превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III). В некоторых вариантах реализации это может происходить при взаимодействии соединения формулы (II) с защитной группой. Другие способы проведения этой реакции (которая может представлять собой реакцию алкилирования) также могут быть использованы.

Стадия сочетания N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (IIIA) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) выше может происходить в основных условиях, хотя также могут быть использованы другие условия, такие как превращение непосредственно из соли гидразина.

Наконец, как отмечено выше, соединение формулы (I) получают на описанной выше стадии синтеза. Для очистки этого соединения можно использовать необязательную стадию кристаллизации. Конечно, для превращения соединения формулы (II) в соединение формулы (I) можно также использовать другие способы, и/или реакции, и/или условия. Также могут быть использованы другие способы очистки, отличные от кристаллизации.

Здесь также описано соединение формулы (III), которое можно подвергнуть взаимодействию и превратить в соединение формулы (I). В одном варианте реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIA), в котором PG^1 представляет собой метил и представляет собой N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси бензамид:



(IIIA)

Соединение формулы (IIIA) можно превратить в соединение формулы (I). В одном варианте реализации это превращение происходит следующим образом:

сочетание N-[[4-(2,2-дициано-1-метоксивинил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси бензамида (IIIA) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10) или его соли;

синтез (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли; и

необязательно кристаллизация (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) в кристаллической форме.

Как обозначено выше, стадия сочетания N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (IIIA) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) выше может происходить в основных условиях, хотя также могут быть использованы другие условия. Кроме того, соединение формулы (I) получают на описанной выше стадии синтеза. Для очистки этого соединения можно использовать необязательную стадию кристаллизации. Конечно, для превращения соединения формулы (II) в соединение

формулы (I) можно также использовать другие способы, и/или реакции, и/или условия. Также могут быть использованы другие способы очистки, отличные от кристаллизации.

Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), описанный в настоящем документе, включает стадии, приведенные ниже: Для удобства здесь включены номера соединений на схемах I и II:

i) превращение 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1) или ее соли с получением 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2);

ii) сочетание 5-фтор-2-метоксибензоилхлорида (2) с 4-(аминометил)бензойной кислотой с применением ненуклеофильного основания с получением 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или их соли;

iii) превращение 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или ее соли в 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорид (4);

iv) взаимодействие 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорида (4) с малононитрилом с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II);

v) снятие защиты с N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]бензогидразида (6) или его соли с получением [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорида (7);

vi) превращение [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразина гидрохлорида (7) в основных условиях в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразин (8);

vii) превращение N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) с алкилирующим реагентом с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (IIIA);

viii) взаимодействие N-[[4-(2,2-дициано-1-метоксивинил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси бензамида (IIIA) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) в основных условиях с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10) или его соли;

ix) синтез (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли; и

x) необязательно кристаллизация (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) в кристаллической форме.

Стадия i) выше включает превращение 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1) или ее соли с получением 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2). В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой хлорирование (такое как, например, взаимодействие с хлорирующим агентом). Другие условия также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации превращение 5-фтор-2-метокси-бензойной кислоты (1) или ее соли в 5-фтор-2-метокси-бензоилхлорид (2) можно осуществлять в различных условиях хлорирования. Например, можно применять тионилхлорид, оксалилхлорид, хлорид фосфора (V), хлорид фосфора (III) или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что могут быть использованы другие реагенты и/или условия, такие как превращение карбоновой кислоты в группу ангидрида или активированного сложного эфира.

Стадия ii) выше включает объединение 5-фтор-2-метоксибензоилхлорида (2) с 4-(аминометил)бензойной кислотой с получением 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или их соли. В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой реакцию сочетания амида. Другие условия также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации объединение 5-фтор-2-метоксибензоилхлорида (2) с 4-(аминометил)бензойной кислотой с получением 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или их соли может быть выполнено с применением множества ненуклеофильных оснований. Например, можно применять триэтиламин, диизопропилэтиламин или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что можно применять другие реагенты и/или условия.

Стадия iii) выше включает превращение 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или ее соли в 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорид (4). В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой хлорирование, и оно может происходить с применением хлорирующего агента. Другие условия также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации превращение 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]ме-

тил]бензойной кислоты (3) или ее соли с хлорирующим реагентом в 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоилхлорид (4) можно получить в различных условиях хлорирования. Например, можно применять тионилхлорид, оксалилхлорид, хлорид фосфора (V), хлорид фосфора (III) или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что могут быть использованы другие реагенты и/или условия, такие как превращение карбоновой кислоты в группу ангидрида или активированного сложного эфира.

Стадия iv) выше включает взаимодействие 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорида (4) с малононитрилом с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II). В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой реакцию сочетания амида и может быть осуществлена с ненуклеофильным основанием. Другие условия также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации объединение 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорида (4) с малононитрилом с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) может быть осуществлено с применением различных ненуклеофильных оснований. Например, можно применять триэтиламин, диизопропилэтиламин или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что можно применять другие реагенты и/или условия.

Стадия v) выше включает взаимодействие N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]бензогидразида (6) или его соли с получением [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорида (7). В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой реакцию дебензоилирования. Это может происходить как в кислой, так и в щелочной среде. Другие типы условий также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации превращение N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]бензогидразида (6) или его соли в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорид (7) может быть осуществлено в кислых или основных условиях. Например, если используются кислые условия, можно добавить HCl или другие подобные реагенты. В качестве альтернативы, если используются основные условия, могут быть добавлены такие реагенты, как KOH, K_2CO_3 или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что можно применять другие реагенты и/или условия.

Стадия vi) выше включает превращение [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразина гидрохлорида (7) в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразин (8). В некоторых вариантах реализации эту реакцию можно проводить в щелочных условиях. Другие условия также

могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации превращение [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорида (7) в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразин (8) может быть осуществлено при различных основных условиях. Например, можно применять триэтиламин, водный раствор NaOH, водный раствор LiOH, водный раствор K_2CO_3, диизопропилэтиламин или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что можно применять другие реагенты и/или условия.

Стадия vii) выше включает превращение N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) в N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (IIIA). В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой алкилирование. Другие условия также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации превращение N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) в N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (IIIA) можно осуществлять в различных условиях алкилирования. Например, можно применять триметилортоформиат, метилтрифлат, тетрафторборат триметиламмония, *N,N'*-диизопропил-*O*-метилизомочевину или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что можно применять другие реагенты и/или условия.

Стадия viii) выше включает сочетание N-[[4-(2,2-дициано-1-метоксивинил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси бензамида (IIIA) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10). В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой аннелирование. Другие условия также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации сочетание N-[[4-(2,2-дициано-1-метоксивинил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси бензамида (IIIA) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10) или его соли может быть осуществлено с применением различных ненуклеофильных оснований. Например, можно применять триэтиламин, диизопропилэтиламин или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что можно применять другие реагенты и/или условия.

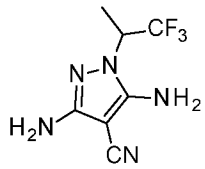
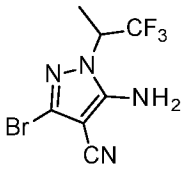
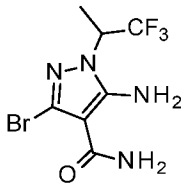
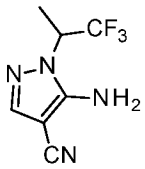
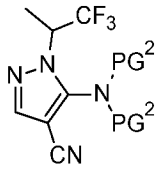
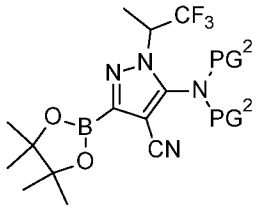
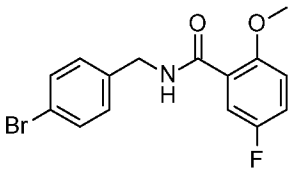
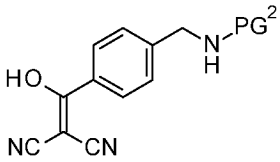
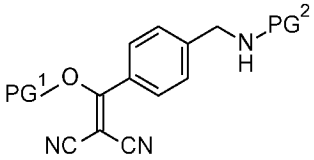
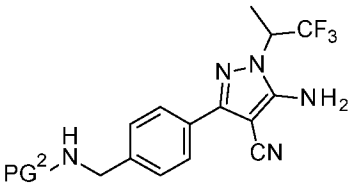
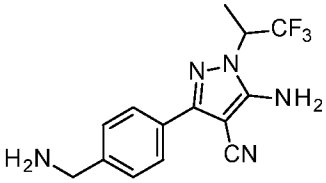
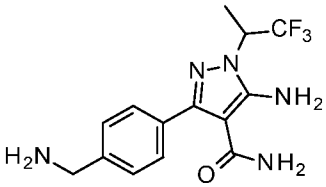
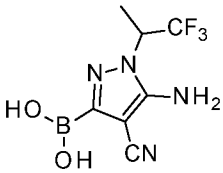
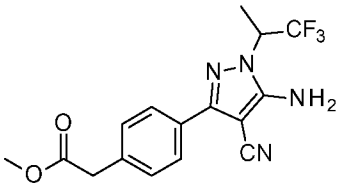
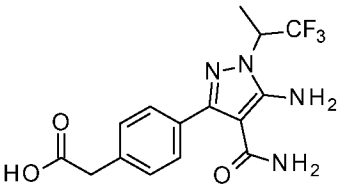
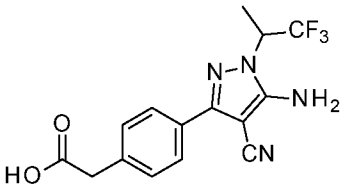
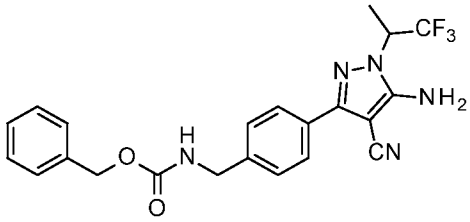
Стадия ix) выше включает синтез (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-

фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли. В некоторых вариантах реализации эта реакция может представлять собой гидролиз. Другие условия также могут быть использованы для реализации этого превращения. В некоторых вариантах реализации синтез (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли может быть осуществлен в кислых условиях с применением различных кислот. Например, можно использовать метансульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, соляную кислоту, полифосфорную кислоту, серную кислоту или другие подобные реагенты. Гидролиз также можно проводить в основных, окислительных или катализируемых металлом/стехиометрических условиях. Например, можно применять *трет* -бутоксид калия, гидроксид натрия, пероксиды, гидроксид рутения, диоксид марганца, ацетат меди (II), катализатор Паркина, MnO_2/SiO_2, или другие подобные реагенты. Специалистам в данной области техники понятно, что можно применять другие реагенты и/или условия, такие как ферментативные реакции или применение амидиновых промежуточных соединений.

Способ получения, описанный в настоящем документе, может быть дополнительно описан, где хлорирующим реагентом стадии i) является тионил хлорид, ненуклеофильным основанием на стадии ii) является триэтиламин, хлорирующим реагентом на стадии iii) является тионил хлорид, ненуклеофильным основанием стадии iv) является триэтиламин, кислота на стадии v) представляет собой соляную кислоту, а температура, при которой проводят реакцию, составляет 102 °C, основание на стадии vi) представляет собой триэтиламин, алкилирующий реагент на стадии vii) представляет собой триметил ортоформиат, и температура, при которой проводят реакцию, составляет 92 °C, окислительные условия стадии ix) представляют собой водный раствор метансульфоновой кислоты, и температура, при которой проводят реакцию, составляет 85 °C, и растворитель на стадии x) представляет собой метанол. Предпочтительным является способ получения, в котором хлорирующим агентом на стадии i) является тионилхлорид. Предпочтительным является способ получения, в котором ненуклеофильным основанием на стадии ii) является триэтиламин. Предпочтительным является способ получения, в котором хлорирующим реагентом на стадии iii) является тионил хлорид. Предпочтительным является способ получения, в котором ненуклеофильным основанием на стадии iv) является триэтиламин. Предпочтительным является способ получения, в котором кислота на стадии v) представляет собой соляную кислоту, а температура, при которой проводят реакцию, составляет 102°C. Предпочтительным является способ получения, в котором основание на стадии vi) представляет

собой триэтиламин. Предпочтительным является способ получения, в котором алкилирующим реагентом на стадии vii) является триметил ортоформиат, а температура, при которой проводят реакцию, составляет 92°C. Предпочтительным является способ получения, в котором окислительные условия на стадии ix) представляют собой водный раствор метансульфоновой кислоты, а температура, при которой проводят реакцию, составляет 85°C. Предпочтительным является способ получения, в котором растворителем на стадии x) является метанол.

В другом варианте реализации предложено соединение, выбранное из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и


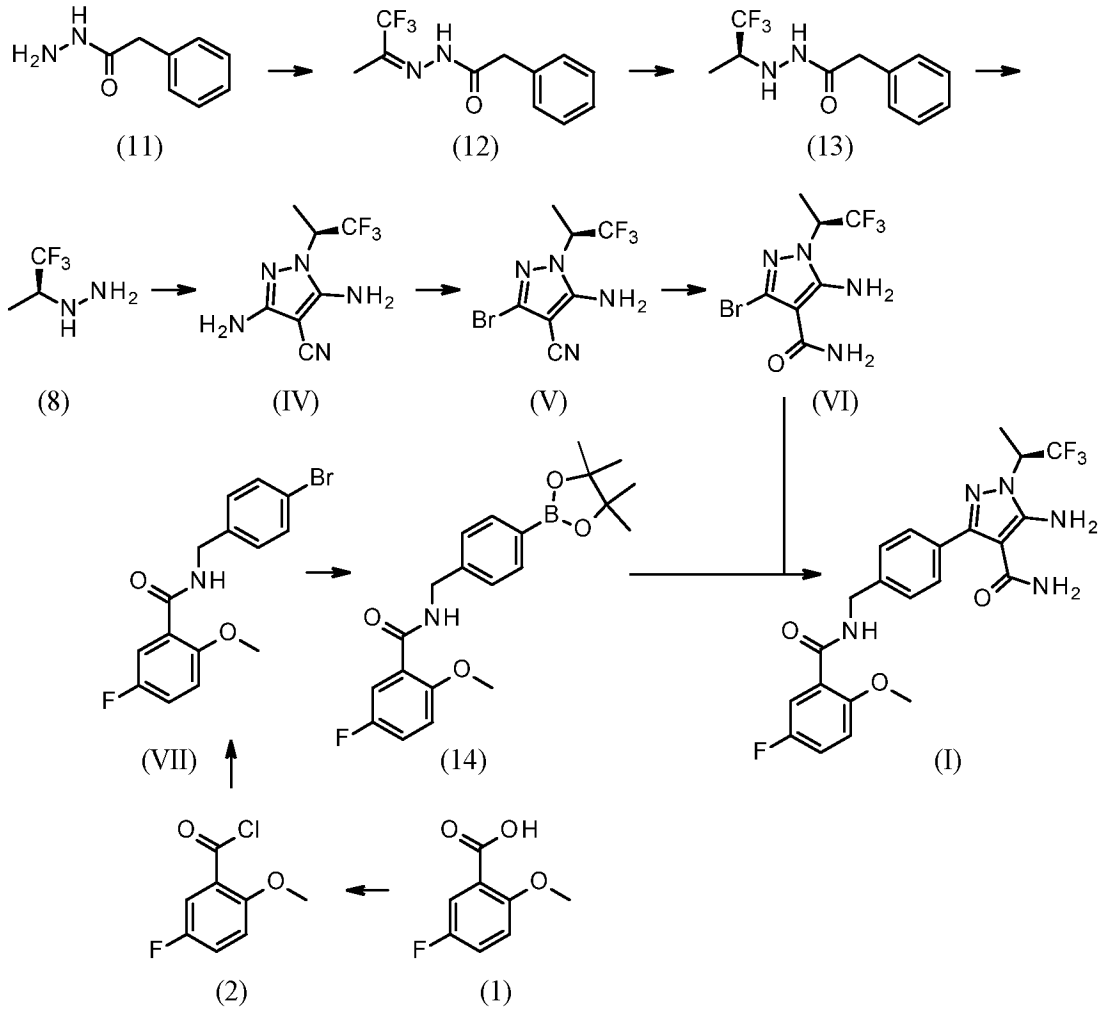
или его соли;

где PG^2 представляет собой флуоренилметоксикарбонил, *трет* -бутоксикарбонил, бензилкарбонил, трифторацетамид, фталимид, бензил, трифенилметил, бензилиденамин, *п*-толуолсульфонамид, и PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$,

метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, триметилсилил, *трет*-бутил диметилсилил, ди-*трет*-бутилизобутилсилил, ди-*трет* -бутил[пирен-1-илметокси]силил, *трет*-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил.

Следующие схемы (Схемы III-VI) подробно описывают пути синтеза, которые можно применять в синтезе соединения формулы (I). Хотя следующие способы формально не были завершены, считается, что следующие соединения могут быть получены следующим образом:

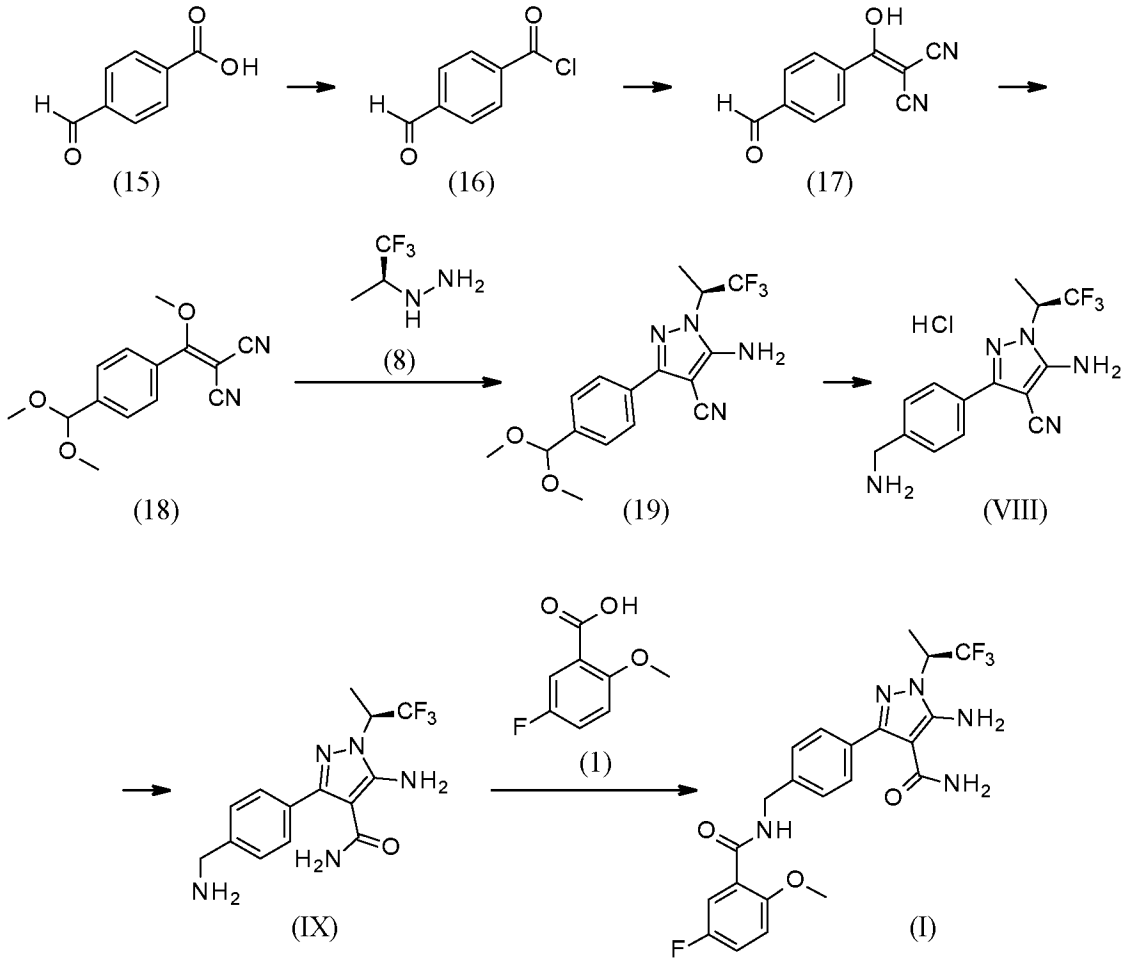
Схема III



Гидразид (11) или его соль можно конденсировать с трифторпропан-2-оном в полярном апротонном растворителе, таком как ТГФ, с получением гидразона (12) или его соли. Восстановление гидразона (12) или его соли можно осуществить с помощью $NaBH_4$ или гидрирования с использованием палладиевого или платинового катализатора с получением гидразида (13) или его соли. Удаление фенилацетатной группы может быть достигнуто нагреванием в кислых условиях, таких как HCl в MeOH, с получением гидразина

(8), который необязательно может быть выделен в виде соли HCl. Гидразин (8) или его соль можно подвергнуть взаимодействию с (дицианоэтенилиден)азанидом калия путем нагревания в автоклаве с получением аминопиразола (IV) или его соли. Специалисту в данной области техники понятно, что аннелирование можно осуществлять непосредственно из гидразина или его соли. Превращение первичного амина в положении C-3 пиразола в бромид может быть достигнуто с использованием различных бромирующих агентов, из которых можно использовать $CuBr_2$. Превращение нитрильной части пиразола (V) или его соли в карбоксамид (VI) или его соль может быть достигнуто в мягких условиях с использованием подходящего комплекса гидрид-платина, такого как катализатор Гаффара-Паркинса, или в основных условиях с использованием H_2O_2, NaOH и полярных растворителей, таких как ДМСО и EtOH. Для получения предшественника боронатного сложного эфира (14) сочетание амида может быть осуществлено либо из хлорангидрида (2) в условиях Шоттена-Баумана, таких как ТЭА в ДХМ, либо из бензойной кислоты (1) или ее соли непосредственно с использованием подходящего активатора. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что активирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, HATU, PyBOP, CDI, DCC, EDCI и T3P. Бромидная часть амида (VII) может быть превращена в боронатный эфир (14) с использованием подходящего катализатора, такого как палладий, родий или цинк, в основных условиях и при нагревании в полярном апротонном растворителе, таком как ДМСО. Сочетание по Сузуки боронатного сложного эфира (14) и бромида (VI) или его соли с использованием источника палладия(0), такого как, например, $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd_2(dba)_3$, и с использованием основания, такого как карбонат калия или цезия, может быть использовано для получения соединения формулы (I).

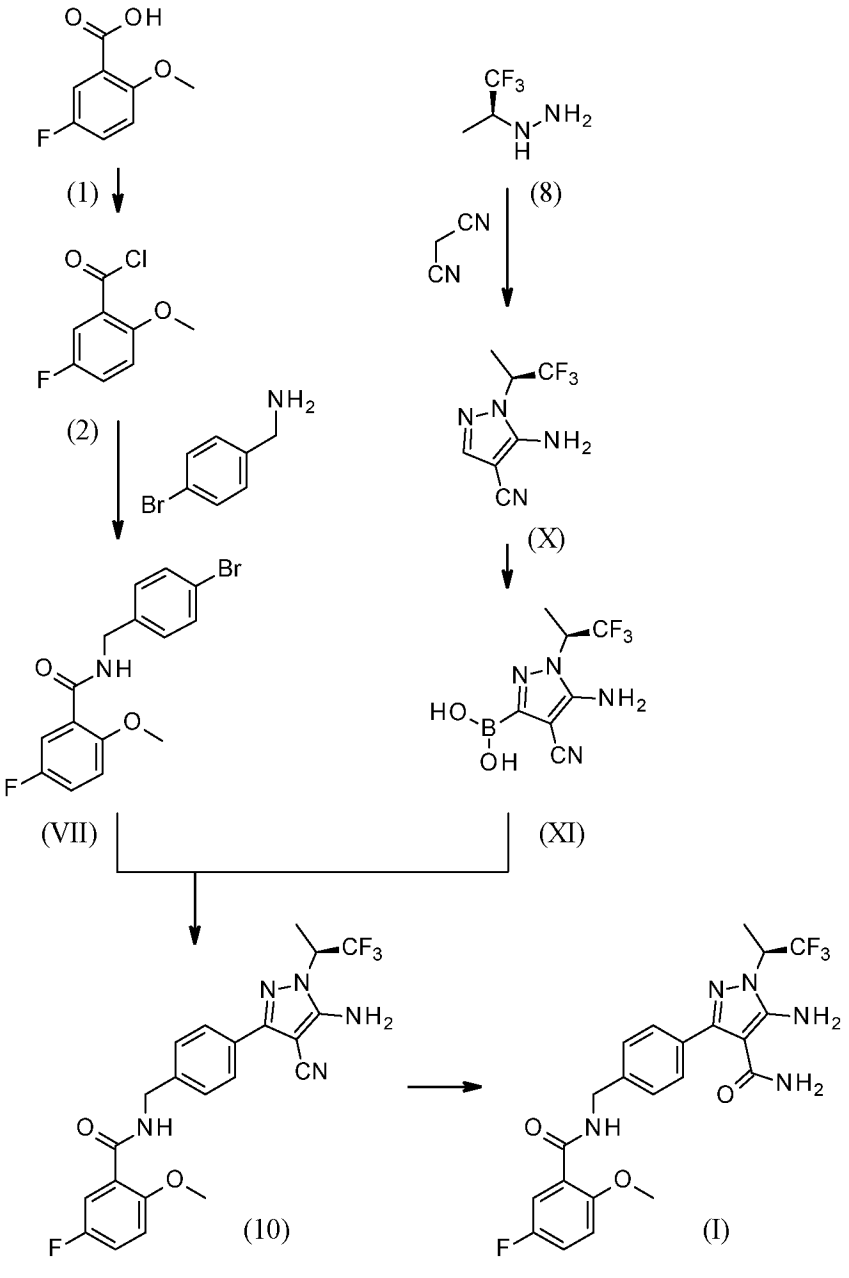
Схема IV



Бензойная кислота (15) или ее соль могут быть превращены в соответствующий хлорангидрид (16) с использованием типичных условий хлорирования, упомянутых ранее, среди которых можно использовать тионилхлорид. Реакцию хлорида (16) с малононитрилом с использованием NaH в подходящем растворителе, таком как ТГФ, можно использовать, чтобы при обработке кислотой получить енольный спирт (17). Специалисту в данной области техники должно быть известно, что алкилирование енольного спирта (17) можно осуществить с помощью мягкого основания, такого как $NaHCO_3$, и подходящего алкилирующего агента, включая ранее упомянутый триметилортоформиат или, в качестве альтернативы, диметилсульфат. Образование кольца замещенного пиразола (19) или его соли может быть осуществлено добавлением вышеупомянутого раствора гидразина (8) или его соли к арил енольному эфиру (18). Квалифицированному специалисту понятно, что первичный амин (VIII) может быть синтезирован из ацеталя (19) или его соли посредством восстановительного аминирования после кислотного гидролиза. Упомянутые ранее условия гидролиза можно использовать для превращения нитрильной группы в замещенном

пиразоле (VIII) с получением карбоксамида (IX) или его соли. Амидное сочетание аминогруппы в (IX) или ее соли с бензойной кислотой (1) или ее солью можно использовать для получения соединения формулы (I).

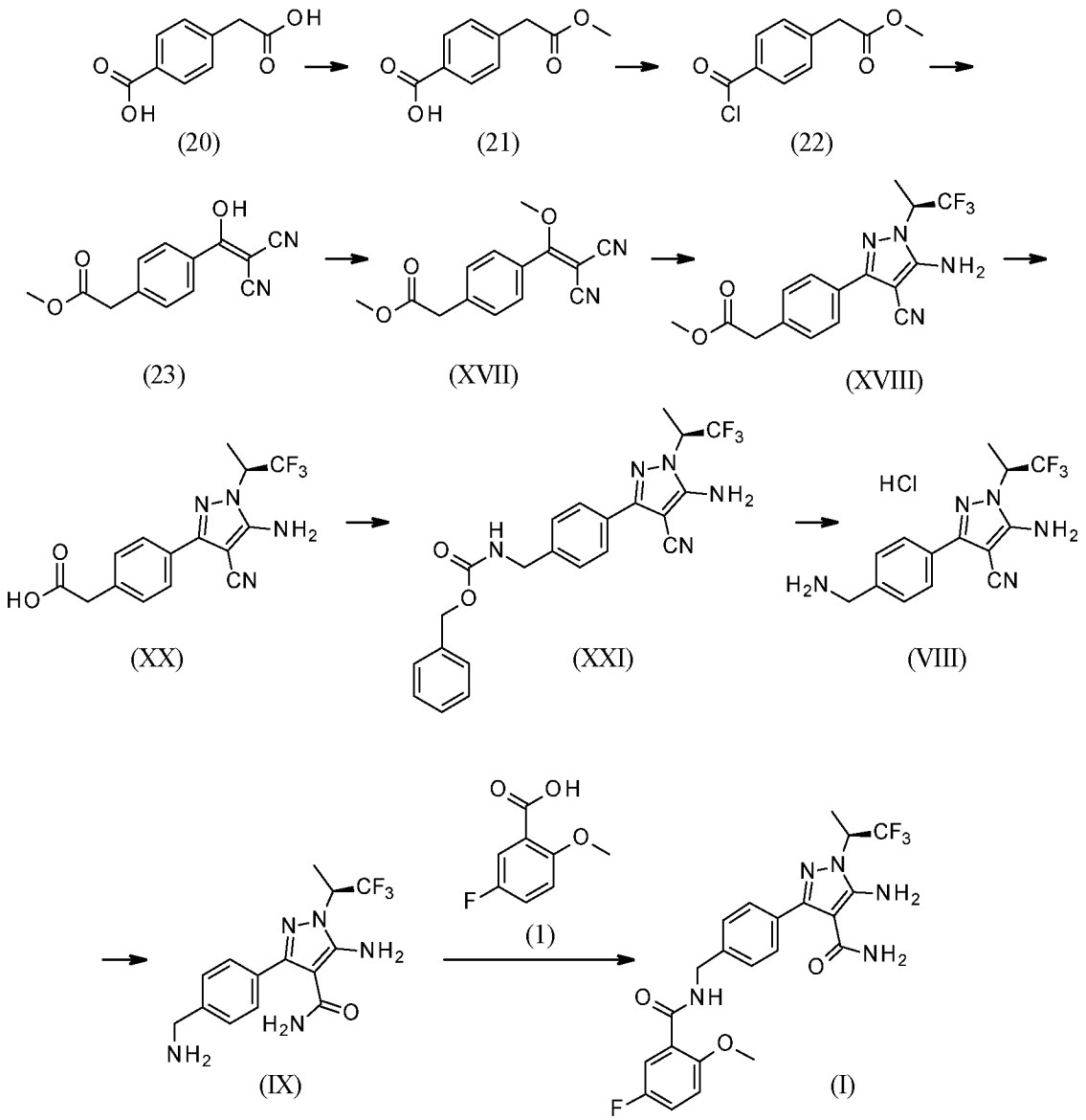
Схема V



Как упоминалось ранее, амид (VII) может быть получен либо из хлорангидрида (2) с использованием аминового основания, такого как TEA или DIEA, либо из бензойной кислоты (1) или ее соли непосредственно с использованием подходящего активирующего агента, также упомянутого в описании для Схемы III. Реакция аннелирования малононитрила и гидразина (8) или его соли с использованием аминового основания, такого как

DIEA, и нагреванием в протонном растворителе, таком как EtOH, может привести к получению пиразола (X) или его соли. Превращение в бороновую кислоту (XI) или ее соль или, в качестве альтернативы, ее сложный эфир после установки подходящей защитной группы для остатка первичного амина, такого как группа BOC, может быть осуществлено путем объединения источника бис-бороната, такого как BISPIN, иридиевого катализатора и пиридинового основания в диоксане, и нагревания до температуры кипения с обратным холодильником, чтобы довести реакцию до завершения. Сочетание арила между бромидом (VII) и бороновой кислотой (XI) с использованием ранее упомянутых условий Судзуки на Схеме III также может быть использовано для получения соединения формулы (I).

Схема VI



Сложный эфир (21) или его соль можно получить из карбоновой кислоты (20) или ее соли с использованием газообразного HCl, растворенного в MeOH, при поддержании низкой температуры как для реакции, так и для последующей обработки. Условия хлорирования, указанные на Схеме I, с использованием тионилхлорида или оксалилхлорида могут обеспечивать хлорид (22). Аналогично, как и на Схеме IV, добавление хлорида (22) к смеси малононитрила и NaH в подходящем растворителе, таком как ТГФ, может быть использовано после обработки кислотой с получением енолового спирта (23). Алкилирование енола (23) может быть осуществлено с использованием диметилсульфата в кипящем с обратным холодильником ТГФ с получением эфира енола (XVII). Аннелирование с использованием гидразина (8) или его соли и аминового основания, такого как TEA, при кипячении с обратным холодильником в полярном апротонном растворителе, таком как ТГФ, может обеспечивать пиразол (XVIII) или его соль. Селективный гидролиз сложного эфира (XVIII) или его соли с использованием мягких условий LiOH в водном MeOH можно использовать для получения карбоновой кислоты (XX) или ее соли. Карбамат (XXI) или его соль можно получить, используя условия перегруппировки Курциуса DPPA, соответствующего спирта, в данном случае бензилового спирта, TEA и кипячения с обратным холодильником в толуоле. Расщепление карбаматного фрагмента может быть осуществлено с использованием TMS-I в ацетонитриле с получением первичного амина (VIII). Гидролиз нитрильного фрагмента замещенного пиразола (VIII) в основных условиях с использованием NaOH и H_2O_2 с комбинацией полярных растворителей, такой как ДМСО и EtOH, может обеспечивать карбоксамид (IX) или его соль. Амидное сочетание амина в (IX) или его соли с бензойной кислотой (1) или ее солью можно использовать для получения соединения формулы (I).

Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), описанный в настоящем документе, включает стадии, приведенные ниже: Для удобства здесь включены номера соединений на Схеме III:

i) превращение 2-фенилацетогидразида (11) или его соли с получением 2-фенил-N-[(Z)-(2,2,2-трифтор-1-метил-этилиден)амино]ацетамида (12) или его соли;

ii) синтез 2-фенил-N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]ацетогидразида (13) из 2-фенил-N-[(Z)-(2,2,2-трифтор-1-метил-этилиден)амино]ацетамида (12) или его соли;

iii) превращение 2-фенил-N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]ацетогидразида (13) или его соли в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразин (8);

iv) взаимодействие [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли с дицианоэтенилиденазанидом или его фармацевтически приемлемой солью с получением 3,5-диамино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (IV) или его соли;

v) превращение 3,5-диамино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (IV) или его соли в 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил (V) или его соль;

vi) синтез 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (VI) или его соли из 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (V) или его соли;

vii) превращение 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1) или ее соли с получением 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2);

viii) сочетание 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2) с 4-бром-бензиламином с использованием ненуклеофильного основания с получением N-[(4-бромфенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (VII);

ix) синтез 5-фтор-2-метокси-N-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]бензамида (14) из N-[(4-бромфенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (VII); и

x) сочетание 5-фтор-2-метокси-N-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]бензамида (14) с 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамидом (VI) или его солью с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), описанный в настоящем документе, включает стадии, приведенные ниже: Для удобства здесь включены номера соединений на Схеме IV:

i) превращение 4-формилбензойной кислоты (15) или ее соли с получением 4-формилбензоил хлорида (16);

ii) сочетание 4-формилбензоилхлорида (16) с малононитрилом в основных условиях с получением 2-[(4-формилфенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрила (17);

iii) синтез 2-[[4-(диметоксиметил)фенил]метоксиметилен]пропандинитрила (18) из 2-[(4-формилфенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрила (17);

iv) взаимодействие 2-[[4-(диметоксиметил)фенил]метокси-метилен]пропандинитрила (18) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли с получением 5-амино-3-[4-(диметоксиметил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (19) или его соли;

v) превращение 5-амино-3-[4-(диметоксиметил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (19) или его соли в 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил (VIII) или его соль;

vi) синтез 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (IX) из 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (VIII) или его соли; и

vii) взаимодействие 5-фтор-2-метокси-бензойной кислоты (1) или ее соли с 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (IX) или его соли с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), описанный в настоящем документе, включает стадии, приведенные ниже: Для удобства здесь включены номера соединений на Схеме V:

i) превращение 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1) или ее соли с получением 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2);

ii) сочетание 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2) с 4-бром-бензиламином с использованием ненуклеофильного основания с получением N-[(4-бромфенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (VII);

iii) взаимодействие [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли с малононитрилом с получением 5-амино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (X) или его соли;

iv) превращение 5-амино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]пиразол-4-карбонитрила (X) или его соли с получением [5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]бороновой кислоты (XI) или ее соли;

v) взаимодействие N-[(4-бромфенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (VII) с [5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]бороновой кислотой (XI) или ее солью с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10) или его соли; и

vi) превращение N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (10) или его соли с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), описанный в настоящем документе, включает стадии, приведенные ниже: Для удобства здесь включены номера соединений на Схеме VI:

i) превращение 4-(2-метокси-2-оксо-этил)бензойной кислоты (21) с получением метил 2-(4-хлоркарбонилфенил)ацетата (22);

ii) синтез метил-2-[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]ацетата (23) из метил 2-(4-хлоркарбонилфенил)ацетата (22);

iii) алкилирование метил 2-[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]ацетата (23) с получением метил 2-[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]ацетата (XVII);

iv) взаимодействие метил 2-[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]ацетата (XVII) с [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразином (8) или его солью с получением метил 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]ацетата (XVIII) или его соли;

v) превращение метил 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]ацетата (XVIII) или его соли с получением 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]уксусной кислоты (XX) или его соли;

vi) синтез бензил-N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамата (XXI) или его соли из 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]уксусной кислоты (XX) или ее соли;

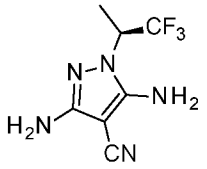
vii) превращение синтезируемого бензил N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамата (XXI) или его

соли с получением 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (VIII) или его соли;

viii) синтез 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (IX) или его соли из 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (VIII) или его соли; и

ix) взаимодействие 5-фтор-2-метокси-бензойной кислоты (1) с 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (IX) или его соли с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

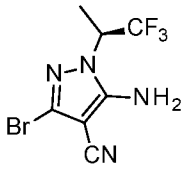
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (IV):



(IV)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (IV) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения 3,5-диамино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (IV) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно использовать другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (V):

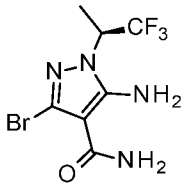


или его соль.

(V)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (V) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (V) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (VI):

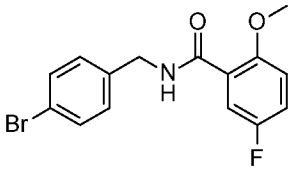


или его соль.

(VI)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (VI) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (VI) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

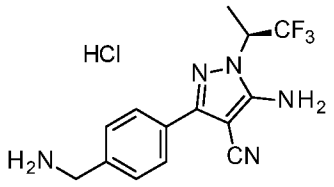
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно использовать другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (VII):



(VII)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (VII) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения N-[(4-бромфенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (VII) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

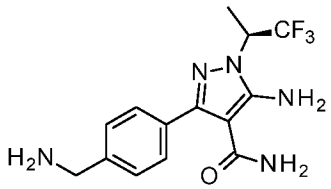
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно использовать другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (VIII):



(VIII)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (VIII) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила гидрохлорида (VIII) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (IX):

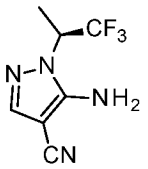


или его соль.

(IX)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (IX) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (IX) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

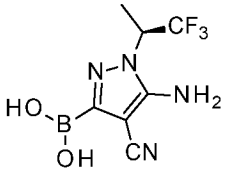
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (X):


или его соль.

(X)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (X) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения 5-амино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (X) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

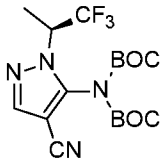
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XI):


или его соль.

(XI)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XI) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения [5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]бороновой кислоты (XI) или ее соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

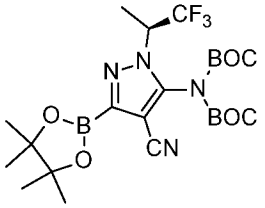
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XII):



(XII)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XII) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения *трет* -бутил N-*трет* -бутоксикарбонил-N-[4-циано-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамата (XII) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

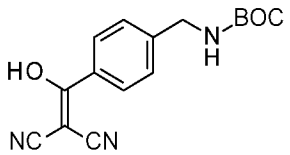
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XIII):



(XIII)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XIII) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения *трет* -бутил N-*трет*-бутоксикарбонил-N-[4-циано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамата (XIII) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно использовать другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XIV):

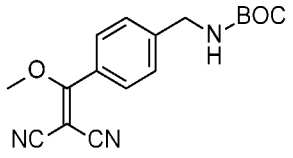


(XIV)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XIV) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения *трет*-бутил N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]карбамата (XIV) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-

2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

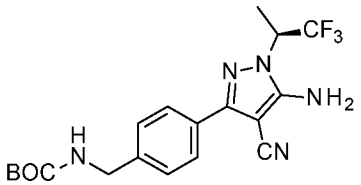
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XV):



(XV)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XV) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения *трет*-бутил N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]карбамата (XV) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XVI):

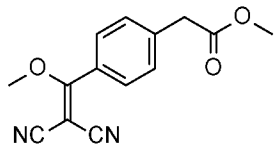


или его соль.

(XVI)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XVI) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения *трет*-бутил N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил] пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамата (XVI) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

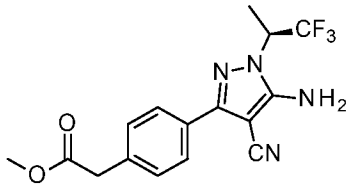
В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XVII):



(XVII)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XVII) для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения метил 2-[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]ацетата (XVII) для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XVIII):

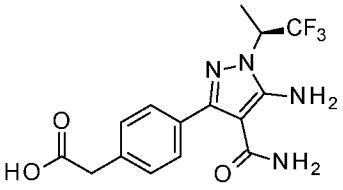


или его соль.

(XVIII)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XVIII) или его соли для получения соединения формулы (I). Другими словами, в настоящем документе описан способ применения метил 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]ацетата (XVIII) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

В другом варианте реализации для получения соединения формулы (I) можно применять другое промежуточное соединение. В частности, это промежуточное соединение представляет собой соединение формулы (XIX):



или его соль.

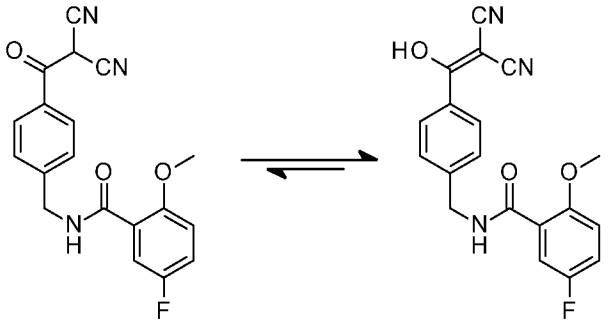
(XIX)

Соответственно, в одном варианте реализации настоящий способ включает использование соединения формулы (XIX) или его соли для получения соединения формулы (I).

Другими словами, в настоящем документе описан способ применения 2-[4-[5-амино-4-карбамоил-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]уксусной кислоты (XIX) или его соли для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

Реакции, описанные в настоящем документе, могут быть осуществлены стандартными способами, известными специалистам в данной области техники, с применением стандартного лабораторного оборудования, а также с помощью автоклавных камер высокого давления. Указанные реакции также могут быть осуществлены в экспериментальном и/или промышленном масштабе на оборудовании, предназначенном для таких превращений. Кроме того, каждая из указанных описанных реакций может быть проведена либо с помощью периодического процесса, либо с помощью метода проточной реакции. Термин «периодический способ» в данном контексте относится к процессу, в котором в реакторе или емкости объединяют сырьевые материалы, и по окончании реакции выгружают продукт. Термин «непрерывная переработка» или «поточная реакция» в настоящем документе относится к способу, в котором имеет место непрерывный входящий поток исходных материалов и исходящий поток продукта. Такая непрерывная переработка обеспечивает платформу, посредством которой конечный продукт может быть синтезирован с применением полностью непрерывной цепи операций, начиная с исходных сырьевых материалов.

Отдельные изомеры, энантиомеры и диастереомеры могут быть разделены или расщеплены специалистом в данной области техники в любой подходящей точке синтеза соединений формулы I с помощью таких способов, как способы селективной кристаллизации или хиральной хроматографии (Смотри, например, J. Jacques, et al., "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen," *Stereochemistry of Organic Compounds*", Wiley-Interscience, 1994). Кроме того, в некоторых соединениях по настоящему изобретению могут быть обнаружены таутомеры. Например, соединение (II) может существовать в любом соотношении следующих изомерных форм:



В объем настоящих вариантов реализации входят все указанные формы.

Кроме того, некоторые промежуточные соединения, описанные в следующих подготовительных способах, могут содержать одну или более защитных групп для азота. Переменная защитная группа может быть в каждом случае одинаковой или различной, в зависимости от конкретных условий реакции и от конкретных осуществляемых преобразований. Условия введения и удаления защитных групп известны специалистам в данной области техники и описаны в литературе (см., например, “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, четвертое издание, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007). Специалисту в данной области техники понятно, что соединения, промежуточные соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут в равной степени называться по названию, номеру соединения формулы, номеру соединения или только номеру формулы. Например, формула (III) или (III).

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, полученные путем синтеза, описанного в настоящем документе, можно получать различными способами, известными в данной области техники, некоторые из которых проиллюстрированы ниже на схемах и в примерах получения и примерах. Во избежание сомнений, если стереохимия не указана, охватываются все индивидуальные энантиомеры и их смеси, а также рацематы. Конкретные стадии синтеза для каждого из описанных способов можно комбинировать различными способами или в сочетании со стадиями из различных схем. Продукты каждой стадии на представленных ниже схемах можно выделять обычными способами, известными в данной области техники, включая экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. Реагенты и исходные материалы без труда доступны специалистам в данной области техники. Реакции обычно наблюдают до завершения с применением технологий, известных специалистам в данной области техники, например, ТСХ, ВЭЖХ, ГХ, ЖХ/МС, спектроскопия Рамана и т.п. Специалистам в данной области техники понятно, что используемая технология зависит от различных факторов, включая масштаб проведения реакции, тип реактора, в котором осуществляют реакцию, и саму реакцию.

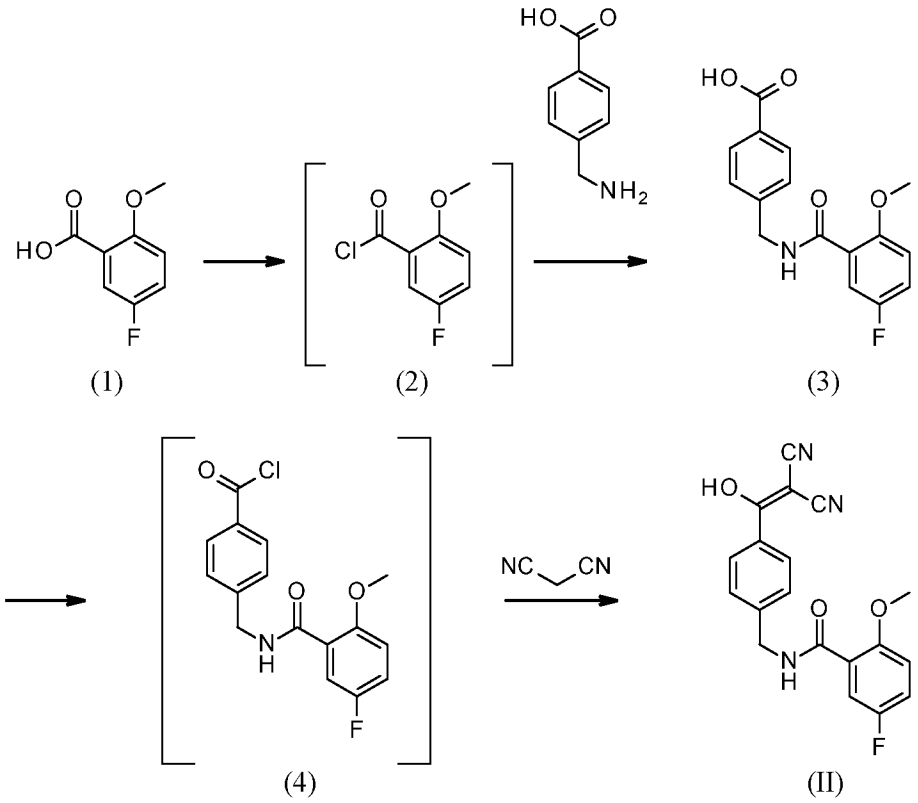
Используемый в настоящем документе термин «реакция» относится к применению любой подходящей химической реакции.

Аббревиатуры, используемые в настоящем документе, определяются следующим образом: «ДМСО» относится к диметилсульфоксиду; «EtOAc» относится к этилацетату; «EtOH» относится к этанолу или этиловому спирту; «ГХ» относится к газовой хроматографии; «ВЭЖХ» относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии; «KF» относится к анализу Карла Фишера; «ЖХ/МС» относится к жидкостной хроматографии-

масс-спектрометрии; «MeOH» относится к метанолу или метиловому спирту; MsOH» относится к метансульфоновой кислоте; «MOM» относится к метоксиметиловому эфиру; «RAMAN» относится к рамановской спектроскопии; «об/мин» относится к оборотам в минуту; «TCX» относится к тонкослойной хроматографии; «Tec» относится к тирозинкиназе, экспрессируемой в гепатоцеллюлярной карциноме; и «THP» относится к тетрагидропирану; «ДХМ» относится к дихлорметану; «ACN» относится к ацетонитрилу; «Катализатор Гаффара-Паркинса» относится к гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород бис(диметилфосфинито-kP)]платине(II), CAS №173416-05-2; «ДИЭА» относится к диизопропилэтиламину; «TEA» относится к триэтиламину; «DMAP» относится к 4-диметиламинопиридину; «TMS-I» относится к триметилсилилиодиду; «DPPA» относится к дифенилфосфорилазиду; «FA» относится к муравьиной кислоте; «BOC» относится к *трет*-бутилоксикарбонильной группе; «BOC_2O» относится к Boc-ангидриду или *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонату; «rt» относится к комнатной температуре; «BISPIN» относится к бис(пинаколовому) сложному эфиру (E)-1-пентен-1,2-дибороновой кислоты, CAS № 307531-75-5; «T3P» относится к 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксиду; «PE» относится к петролейному эфиру или диэтиловому эфиру; «HATU» относится к N-оксиду N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметилен]-N-метилметанаминия гексафторфосфата, CAS № 148893-10- 1; «PyBOP» относится к гексафторфосфату (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония, CAS № 128625-52-5; «ТФУ» относится к трифторуксусной кислоте; «CDI» относится к 1,1'-карбонилдиимидазолу; «ДМФА» относится к диметилформамиду; «DCC» относится к N,N'-дициклогексилкарбодиимиду; «EDCI» относится к 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимиду; «dba» относится к дибензилиденацетоновой группе; «Fmoc» относится к флуоренилметоксикарбонильной группе; «Cbz» относится к карбоксибензильной группе; «Bn» относится к бензильной группе; «Tr» относится к тритильной или трифенилметильной группе; и «Ts» относится к тозильной или толуолсульфонильной группе.

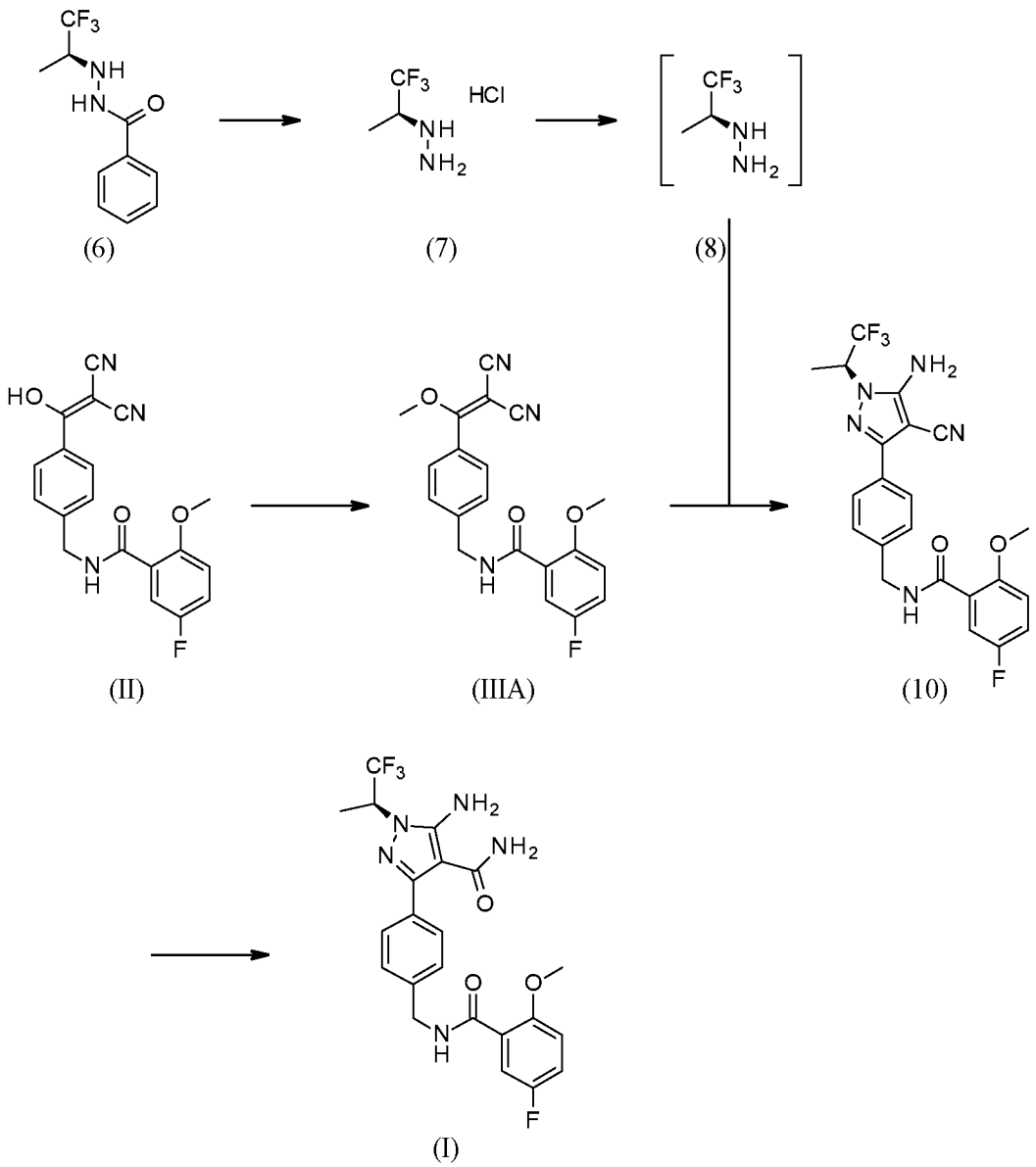
Соединение формулы (I), (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, получают с применением N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (IIIA), как показано на схеме II. Соединение формулы (II), N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид, получают, начиная с 5-фтор-2-метокси-бензойной кислоты (1) или ее соли по методике, показанной на Схеме I.

Схема I



Замещенную бензойную кислоту (1) или ее соль растворяют в подходящем полярном апротонном растворителе и обрабатывают соответствующим хлорирующим реагентом, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид или пентахлорид фосфора, с получением ацилхлорида (2) в качестве невыделенного промежуточного соединения. Затем 4-(аминометил)бензойную кислоту смешивают с ацилхлоридом (2) с получением дополнительной замещенной бензойной кислоты (3) или ее соли. Промежуточный ацилхлорид (4) может быть синтезирован в условиях, аналогичных условиям для ацилхлорида (2). Малононитрил, растворенный в приемлемом растворителе и перемешиваемый до тех пор, пока смесь не станет гомогенной, затем добавляют к промежуточному арил-ацилхлориду (4). Затем эту смесь добавляют в охлажденный раствор ненуклеофильного основания, растворенного в подходящем растворителе, в течение периода времени, достаточного для превращения в ариленол (II) или его соль, поддерживая при этом низкую температуру реакции. Ариленол (II) или его соль затем выделяют фильтрованием после подкисления реакционной смеси с образованием нерастворимого твердого вещества.

Схема II



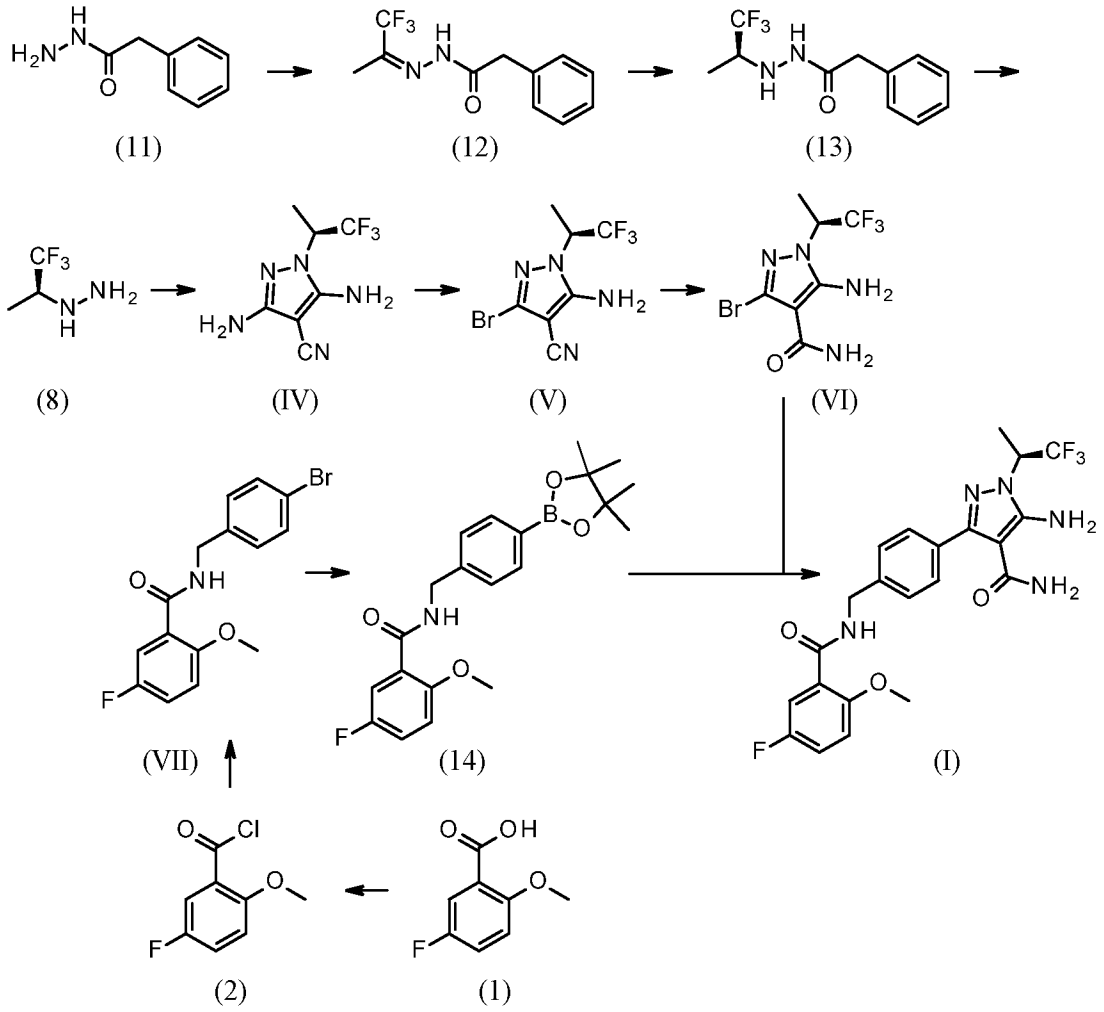
Арил енол (II) алкилируют до арил енольного эфира (III) с использованием подходящего реагента, такого как триметил ортоформиат, и сравнимых реагентов, обычно используемых в синтезе фрагментов енольного эфира. Замещенную гидразиновую соль (7) синтезируют в условиях реакции, ранее раскрытых в WO 17/103611. К раствору (7), растворенному в подходящем полярном протонном растворителе и охлажденному, добавляют ненуклеофильное основание с образованием монозамещенного гидразина (8). Аннелирование замещенного пиразола (10) или его соли может быть осуществлено добавлением вышеупомянутого раствора гидразина (8) или его соли к арил енольному эфиру (III), аналогично растворением в полярном протонном растворителе и выделением фильтрованием. Затем нитрил пиразола (10) или его соль гидролизуют в водных, кислых условиях и

при нагревании с получением первичного амида (I), который выделяют фильтрованием после того, как pH реакционной смеси регулируют с помощью соответствующего водного основания. Квалифицированный специалист также может понять, что это превращение можно проводить в щелочных условиях и/или в присутствии металлического катализатора. Кристаллизацию и очистку (I) осуществляют в условиях, ранее раскрытых в WO 2020/028258, с получением соединения формулы (I) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Как отмечено выше, приведенные выше структура и схема даны с использованием Формулы (IIIA). Как отмечено выше, формула (IIIA) представляет собой подвид, попадающий под более широкую Формулу (III). (Другими словами, в формуле (IIIA) PG^1 представляет собой метил). Специалистам в данной области техники понятно, что подобные схемы и примеры могут быть выполнены с использованием других видов в качестве PG^1. Превращения, которые затем можно использовать для удаления PG^1 и превращения соединения в соединение (10) или его соль и/или, в конечном счете, в соединение (I), известны специалистам в данной области техники.

На следующих схемах подробно описаны пути синтеза, которые можно использовать в синтезе соединения Формулы (I). Хотя следующие способы формально не были завершены, считается, что следующие соединения могут быть получены следующим образом:

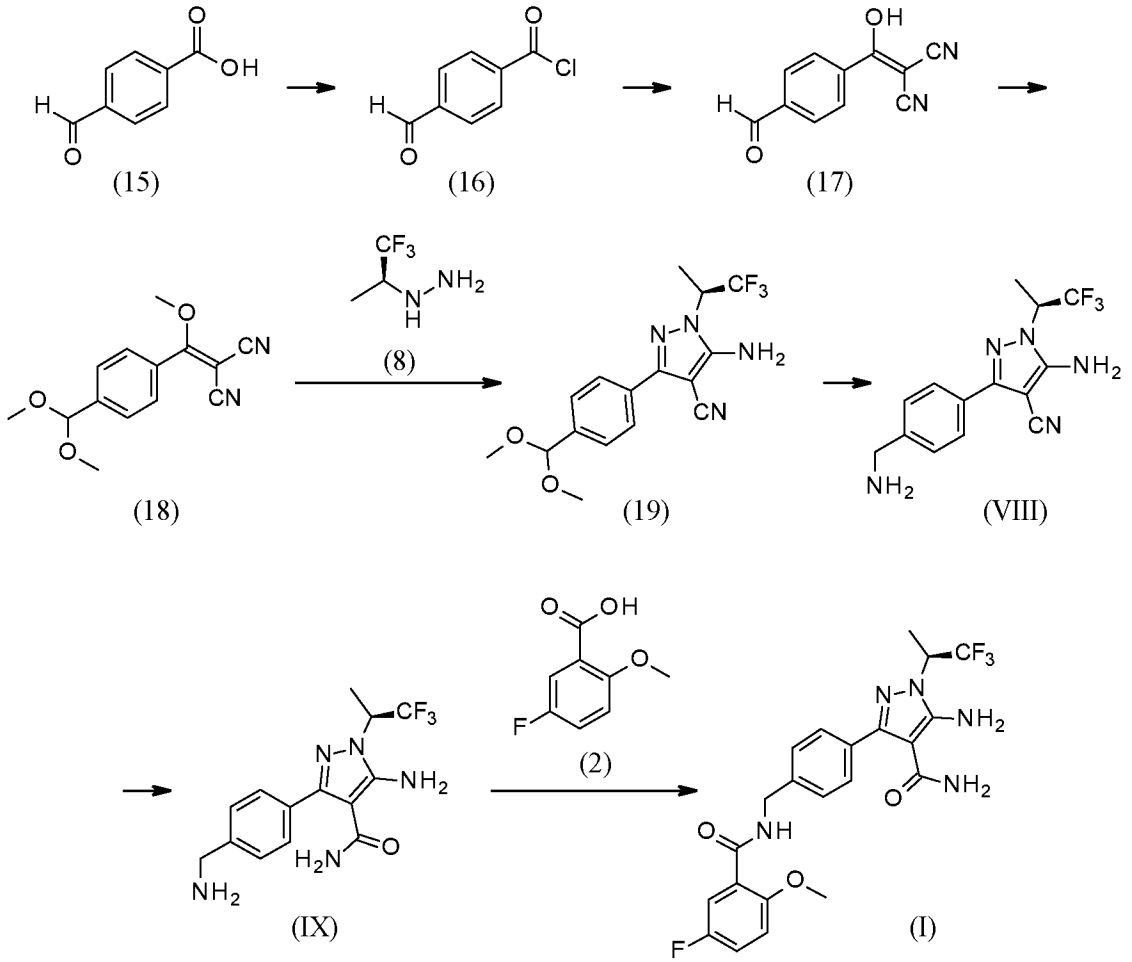
Схема III



Гидразид (11) или его соль можно конденсировать с трифторпропан-2-оном в полярном апротонном растворителе, таком как ТГФ, с получением гидразона (12) или его соли. Восстановление гидразона (12) или его соли можно осуществить с помощью $NaBH_4$ или гидрирования с использованием палладиевого или платинового катализатора с получением гидразида (13) или его соли. Удаление фенилацетатной группы может быть достигнуто нагреванием в кислых условиях, таких как HCl в MeOH, с получением гидразина (8), который необязательно может быть выделен в виде соли HCl. Гидразин (8) или его соль можно подвергнуть взаимодействию с (дицианоэтенилиден)азанидом калия путем нагревания в автоклаве с получением аминопиразола (IV) или его соли. Превращение первичного амина в положении C-3 пиразола в бромид может быть достигнуто с использованием различных бромирующих агентов, из которых можно использовать $CuBr_2$. Превращение нитрильной части пиразола (V) или его соли в карбоксамид (VI) или его соль может быть достигнуто в мягких условиях с использованием подходящего комплекса гидрид-платина, такого как катализатор Гаффара-Паркинса, или в основных условиях с ис-

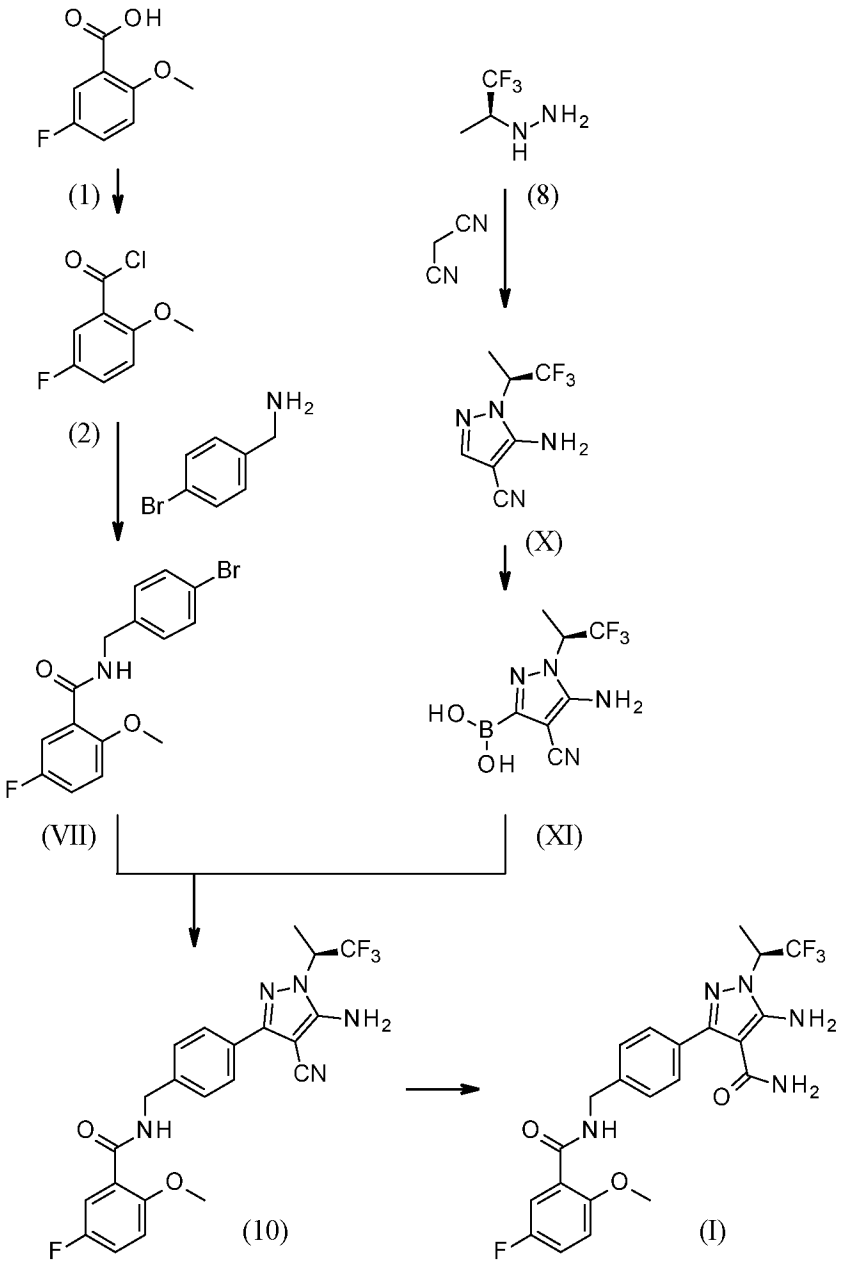
пользованием H_2O_2, NaOH и полярных растворителей, таких как ДМСО и EtOH. Для получения предшественника боронатного сложного эфира (14) сочетание амида может быть осуществлено либо из хлорангидрида (2) в условиях Шоттена-Баумана, таких как ТЭА в ДХМ, либо из бензойной кислоты (1) или ее соли непосредственно с использованием подходящего активатора. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что активирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, HATU, PyBOP, CDI, DCC, EDCI и T3P. Бромидная часть амида (VII) может быть превращена в боронатный эфир (14) с использованием подходящего катализатора, такого как палладий, родий или цинк, в основных условиях и при нагревании в полярном апротонном растворителе, таком как ДМСО. Сочетание по Сузуки боронатного сложного эфира (14) и бромида (VI) или его соли с использованием источника палладия(0), такого как, например, $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd_2(dba)_3$, и с использованием основания, такого как карбонат калия или цезия, может быть использовано для получения соединения формулы (I).

Схема IV



Бензойная кислота (15) или ее соль могут быть превращены в соответствующий хлорангидрид (16) с использованием типичных условий хлорирования, упомянутых ранее, среди которых можно использовать тионилхлорид. Реакцию хлорида (16) с малононитрилом с использованием NaH в подходящем растворителе, таком как ТГФ, можно использовать, чтобы при обработке кислотой получить еноловый спирт (17). Специалисту в данной области техники должно быть известно, что алкилирование енолового спирта (17) можно осуществить с помощью мягкого основания, такого как $NaHCO_3$, и подходящего алкилирующего агента, включая ранее упомянутый триметилортоформиат или, в качестве альтернативы, диметилсульфат. Образование кольца замещенного пиразола (19) или его соли может быть осуществлено добавлением вышеупомянутого раствора гидразина (8) или его соли к арил енольному эфиру (18). Квалифицированному специалисту понятно, что первичный амин (VIII) может быть синтезирован из ацеталя (19) или его соли посредством восстановительного аминирования после кислотного гидролиза. Упомянутые ранее условия гидролиза можно использовать для превращения нитрильной группы в замещенном пиразоле (VIII) с получением карбоксамида (IX) или его соли. Амидное сочетание аминогруппы в (IX) или ее соли с бензойной кислотой (1) или ее солью можно использовать для получения соединения формулы (I).

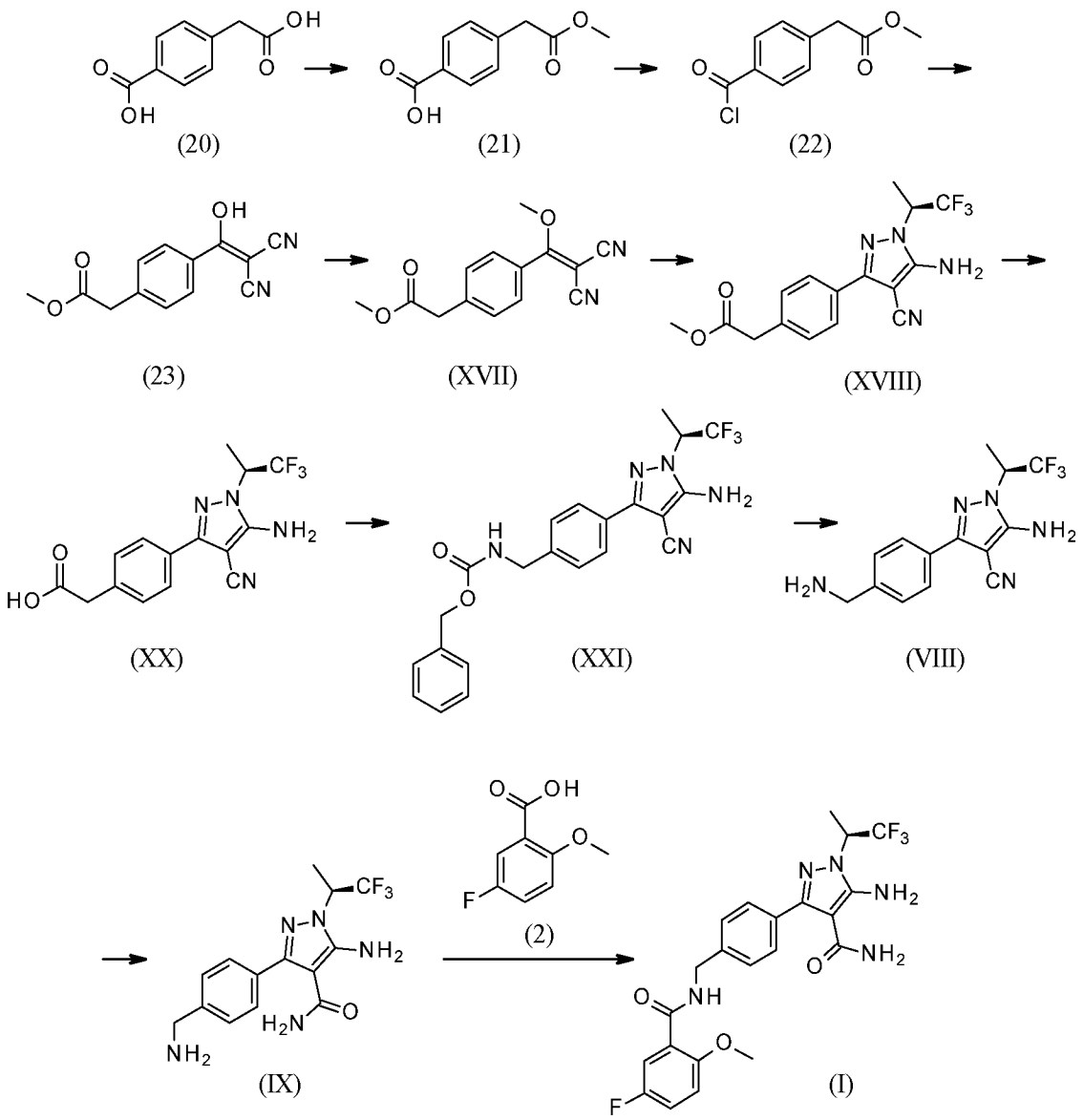
Схема V



Как упоминалось ранее, амид (VII) может быть получен либо из хлорангидрида (2) с использованием аминового основания, такого как TEA или DIEA, либо из бензойной кислоты (1) или ее соли непосредственно с использованием подходящего активирующего агента, также упомянутого в описании для Схемы 3. Реакция аннелирования малононитрила и гидразина (8) или его соли с использованием аминового основания, такого как DIEA, и нагреванием в протонном растворителе, таком как EtOH, может привести к получению пиразола (X) или его соли. Превращение в бороновую кислоту (XI) или ее соль или, в качестве альтернативы, ее сложный эфир после установки подходящей защитной группы для остатка первичного амина, такого как группа BOC, может быть осуществлено

путем объединения источника бис-бороната, такого как BISPIN, иридиевого катализатора и пиридинового основания в диоксане, и нагревания до температуры кипения с обратным холодильником, чтобы довести реакцию до завершения. Сочетание арила между бромидом (VII) и бороновой кислотой (XI) или ее солью с использованием ранее упомянутых условий Судзуки на Схеме III также может быть использовано для получения соединения формулы (I).

Схема VI



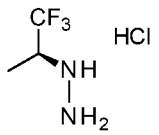
Сложный эфир (21) или его соль можно получить из карбоновой кислоты (20) или ее соли с использованием газообразного HCl, растворенного в MeOH, при поддержании низкой температуры как для реакции, так и для последующей обработки. Условия хлори-

рования, указанные на Схеме I, с использованием тионилхлорида или оксалилхлорида могут обеспечивать хлорид (22). Аналогично, как и на Схеме IV, добавление хлорида (22) к смеси малононитрила и NaH в подходящем растворителе, таком как ТГФ, может быть использовано после обработки кислотой с получением енолового спирта (23). Алкилирование енола (23) может быть осуществлено с использованием диметилсульфата в кипящем с обратным холодильником ТГФ с получением эфира енола (XVII). Аннелирование с использованием гидразина (8) или его соли и аминового основания, такого как TEA, при кипячении с обратным холодильником в полярном апротонном растворителе, таком как ТГФ, может обеспечивать пиразол (XVIII). Селективный гидролиз сложного эфира (XVIII) или его соли с использованием мягких условий LiOH в водном MeOH можно использовать для получения карбоновой кислоты (XX) или ее соли. Карбамат (XXI) или его соль можно получить, используя условия перегруппировки Курциуса DPPA, соответствующего спирта, в данном случае бензилового спирта, TEA и кипячения с обратным холодильником в толуоле. Расщепление карбаматного фрагмента может быть осуществлено с использованием TMS-I в ацетонитриле с получением первичного амина (VIII). Гидролиз нитрильного фрагмента замещенного пиразола (VIII) в основных условиях с использованием NaOH и H_2O_2 с комбинацией полярных растворителей, такой как ДМСО и EtOH, может обеспечивать карбоксамид (IX) или его соль. Амидное сочетание амина в (IX) или его соли с бензойной кислотой (1) или ее солью можно использовать для получения соединения формулы (I).

Следующие примеры получения и примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение.

Способ получения 1

[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорид

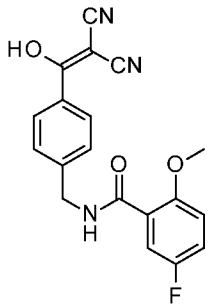


N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил)]бензогидразид (200 г, 8,61 моль), воду (300 г, 166,53 моль), 35% конц. HCl (360 г, 34,50 моль, 35 масс.%) и *м* -ксилол (150 мл) добавляют вместе при комнатной температуре. Содержимое перемешивают и нагревают до 102°C в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждают до 85°C, добавляют то-

луол (1200 мл), и раствор постепенно охлаждают до 25°C. Слои разделяют, и органическую слой отбрасывают. Водный слой промывают толуолом (300 мл) и перемешивают при 25°C в течение 30 минут. Слои разделяют, отбрасывая органический слой, и получают указанное в заголовке соединение в водной фазе (709 г, 20 масс.%).

Способ получения 2

N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

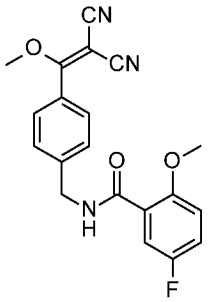


В сосуд 1, содержащий 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойную кислоту (250 г, 824 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2 в ACN (2000 мл), по каплям добавляют тионил хлорид (117,7 г, 989 ммоль), и смесь перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Раствор концентрируют до малого объема, добавляют ACN (750 мл), и раствор снова концентрируют до малого объема. Добавляют ACN (1000 мл), и раствор перемешивают в течение 30 минут при температуре 30°C, затем добавляют ACN (250 мл) с малононитрилом (81,7 г, 1,24 моль). В пустой сосуд 2 добавляют раствор TEA (191,8 г, 1,90 моль) и ACN (250 мл), охлаждают до -5 °C и перемешивают в течение 120 минут до достижения постоянной температуры. Раствор хлорангидрида/малононитрила в сосуде 1 добавляют к раствору триэтиламина в сосуде 2, поддерживая температуру -5 °C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов при -10°C. В отдельный сосуд добавляют водный 1 н. раствор HCl (1073 г, 1,285 эквивалентов HCl), и доводят температуру до 10 °C, затем, поддерживая температуру на уровне 10 °C, добавляют к раствору продукта в сосуде 2 при постоянном перемешивании в течение 3 часов. Твердые вещества фильтруют, и осадок на фильтре промывают водой. Твердый влажный осадок (669,2 г) затем разделяют на две части: один (535,4 г) влажный осадок используют для повторного суспендирования в этом эксперименте, в то время как другую часть влажного осадка (133,8 г) высушивают, а качество оценивают для исследовательских целей. Для повторного суспендирования первый влажный осадок (535,4 г) переносят в другой сосуд, и добавляют ACN (700 мл) и воду (1400 мл). Смесь нагревают до 40 °C и перемешивают в те-

чение 15 часов. Температуру снижают до 10 °С и перемешивают в течение 2 часов. Твердые вещества фильтруют и промывают водой. Твердые вещества сушат при 60-65 ° в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (193,5 г, 551 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,85 (m, 1H).

Способ получения 3

N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид



К триметилортоформиату (3 л, 270,0 ммоль) добавляют N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (300 г, 849 ммоль). Смесь перемешивают и нагревают до 92°С течение 18 часов. Раствор охлаждают до 40°С, затем концентрируют в вакууме до примерно 1200 г общего раствора, поддерживая температуру ниже 50°С. Смесь охлаждают до 20°С, получая указанное в заголовке соединение (1200 г, 8,54 ммоль, раствор 26 масс.%).

Способ получения 3а

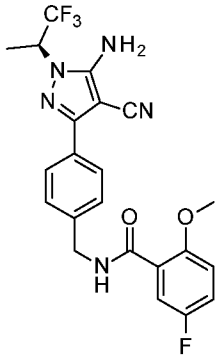
N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид

N-[[(4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид (20 г, 56,9 ммоль) и триметил ортоформиат (190 г, 200 мл, 1790 ммоль) добавляют вместе, и смесь нагревают до 95°С в течение 15 часов. Температуру снижают до 40°С, и добавляют MeOH (200 мл). Из реакционной смеси отгоняют двести мл при поддержании температуры 40 °С при пониженном давлении (200 мбар). Процесс добавления MeOH (200 мл) и его отгонки повторяют 6 раз, что дает конечный общий объем раствора приблизительно 200 мл. В раствор вносят затравку N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид, позволяют температуре опуститься до 22 °С, и смесь перемешивают в течение ночи. При затравке кристаллами, как описано в настоящем документе, указанные кристаллы могут быть получены с помощью ряда известных методов, которые

должны быть оценены специалистом в данной области техники. Полученные твердые вещества собирают фильтрованием и промывают MeOH (100 мл). Твердые вещества сушат при 50°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (13,3 г, 36,4 ммоль, выход 64%). ES/MS *m/z* 388 (M+Na), 366 (M+H), ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 3,89 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,93 (m, 1H).

Способ получения 4

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

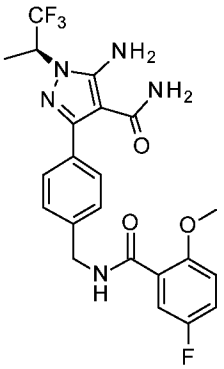


К N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамиду (1200 г, 8,5 моль, 26 масс.% раствора) при 15 °C загружают 95% EtOH (1,14 л). В отдельный сосуд, содержащий гидрохлорид (1,1,1-трифторпропан-2-ил)гидразина (общий раствор 709 г, 20 масс.%), при 0°C добавляют 95% EtOH (600 мл) с последующим добавлением по каплям TEA (390 г, 38,5 моль) в течение 1 часа при поддержании температуры 0-5°C. В растворе регистрировали pH=9. Раствор (1,1,1-трифторпропан-2-ил)гидразина добавляют к N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-этил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамиду по каплям в течение 1 ч при поддержании температуры 15-20°C. Сосуд, содержащий (1,1,1-трифторпропан-2-ил)гидразин, ополаскивают реакционной смесью 95% EtOH (510 мл) при температуре 15-20°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 18 часов, и добавляют воду (1200 мл) при 25°C в течение 30 минут. В раствор вносят затравку N-[[4-[(1S)-5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (1,5 г, 3,25 ммоль) при 25°C и перемешивают в течение 1 часа. Загружают воду (3120 мл) при 25°C в течение 3 часов, и продолжают перемешивание в течение дополнительных 3 часов. Твердые вещества собирают фильтрованием и промывают 28% раствором EtOH в воде (2×1,4 л) и водой (1,5 л). К собранной влажному осадку на фильтре добавляют 95% EtOH (3,0 л), смесь нагревают до 65°C и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до 55°C, и добавляют по каплям воду (3,0 л) в течение 3

часов, поддерживая температуру на уровне 50-60°C. Смесь охлаждают до 21°C и перемешивают при 21°C в течение 60 часов. Твердые вещества собирают, промывают водой (600 мл) и сушат в вакууме при 55°C в течение 24 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (336 г, выход 83%, чистота 99,3%, количественное определение 97,1%, 99,7% хиральной чистоты). KF=0,26 масс.%, остаточный растворитель EtOH 0,17 масс.%, с отсутствием обнаружения метилформиата, триметилортоформиата, толуола, MeOH, м-ксилола. ^{1}H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,65 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,29 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,86 (m, 1H).

Пример 1

5-Амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид

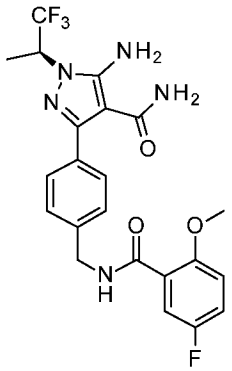


N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамид (20 г, 43,4 ммоль), MsOH (80 мл, 1220 ммоль) и воду (1,50 г, 83,3 ммоль) добавляют вместе, и смесь нагревают при перемешивании до 85°C. Температуру реакции поддерживают на уровне 85°C в течение 6 часов, затем охлаждают до 20°C. В отдельный сосуд загружают воду (100 мл) и NH_4OH в воде (28 масс.%, 200 мл, 1000 ммоль) и охлаждают до 0-10°C. Кислую реакционную смесь медленно загружают в раствор NH_4OH в течение 6-7 часов, поддерживая температуру на уровне 0-10°C. Реакционную смесь промывают MsOH (20 мл) в течение 30 минут при 5-20°C и добавляют к раствору NH_4OH для гашения в течение 1-2 часов, поддерживая температуру на уровне 5-20°C во время добавления. Погашенную реакционную смесь нагревают до 15-25°C, загружают EtOAc (140 мл), и смесь перемешивают при 15-25°C в течение 30 минут, затем оставляют на 30 минут. Водный слой удаляют. К раствору EtOAc добавляют воду (100 мл)

при 20°C при перемешивании в течение 30 минут, затем слои оставляют на 30 минут. Водный слой отделяют. EtOAc (130 мл) загружают в существующий раствор EtOAc и перемешивают при 20°C в течение 30 минут, затем органический слой концентрируют до 140 мл в вакууме при температуре ниже 50°C. Добавляют дополнительное количество EtOAc (120 мл), перемешивают при 20°C в течение 30 минут, затем концентрируют в вакууме до общего объема раствора 140 мл при температуре ниже 50°C. Загружают EtOH (120 мл), и смесь концентрируют до общего объема раствора 120 мл при температуре ниже 50°C. Добавление EtOH (120 мл) и концентрирование до общего объема раствора 120 мл повторяют 2 раза. Температуру раствора доводят до 42°C, загружают EtOH (12 мл), и нагревают до 50-60°C. N-гептан (32 мл) загружают в течение 30 минут при 50-60°C. Загружают затравку 5-Амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (0,40 г, 0,83 ммоль), и смесь перемешивают в течение 3-4 часов при 50-60°C. Первую часть *н*-гептана (56 мл) загружают при 50-60°C с постоянной скоростью в течение 5 часов. Вторую часть *н* -гептана (93 мл) загружают при 55°C с постоянной скоростью в течение 5 часов. Смесь охлаждают до 15°C в течение 4 часов и перемешивают в течение дополнительных 4 часов. Твердые вещества собирают, и влажный осадок сушат при 50°C в течение 66 часов с получением указанного в заголовке соединения (17,5 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

Пример 2

5-Амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид

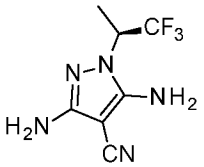


К MeOH (17,5 л) добавляют 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид (3,5 кг, 7,30 моль), и раствор перемешивают и нагревают до 50-60°C. Температуру поддерживают на уровне 50-60°C в течение 1 часа, проводят окончательное фильтрование раствора, промывают MeOH (3,5 л) и переносят для объединения с раствором субстрата. Температуру доводят

до 55-65°C и перемешивают в течение 0,5-1 часа. Воду (9450 мл) загружают по каплям в течение 1-2 часов, поддерживая температуру 55-65°C. Температуру доводят до 50-60 °C при перемешивании со скоростью 91 об/мин, затем добавляют затравку 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамида (35 г, 73 ммоль). Перемешивание продолжают в течение 1-2 часов при 50-60°C. Воду (4,55 л) загружают по каплям в течение 8-10 часов при перемешивании при 50-60°C. Затем смесь охлаждают до 5-15°C в течение 5-7 часов и поддерживают температуру смеси на уровне 5-15°C в течение 2-4 часов. Твердые вещества собирают и промывают раствором MeOH:вода (3:2) (2×3,5 л). Твердые вещества сушат в течение 6 часов в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (3312 г, выход 95%, чистота 100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,62 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,68 (bs, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 8,83 (m, 1H)

Способ получения 5

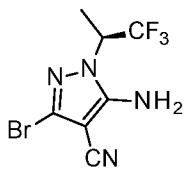
3,5-диамино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил



[(1S)-2,2,2-Трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорид (0,5 г, 3 ммоль) и (дицианоэтенилиден)азанид калия (0,4 г, 3 ммоль) смешивают в автоклаве с водой (2 мл) и нагревают до 100°C в течение ночи. Реакцию охлаждают до комнатной температуры, и образуется осадок. Осадок фильтруют, и водный фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток затем растворяют в ДХМ (1 мл) и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиентного элюента). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 593 мкмоль, выход 20%). ES/MS *m/z* = 220,1 [M+H]. ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 1,46 (d, J=1,00 Гц, 3H), 4,91 – 5,09 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,67 (s, 2H).

Способ получения 6

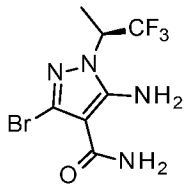
5-Амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил



К 3,5-диамино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрилу (56,6 мг, 258 мкмоль) и ACN (2 мл) добавляют бромид меди (II) (57,7 мг, 12,1 мкл, 258 мкмоль), и смесь перемешивают в течение 20 минут при охлаждении на бане с солевым раствором/льдом. Затем *трет*-бутил нитрит (26,6 мг, 30,8 мкл, 258 мкмоль) растворяют в ACN (2 мл) и по каплям добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают при -20°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляют водой (6 мл), и органические слои экстрагируют с помощью EtOAc (3×20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане в качестве градиентного элюента). Фракции, содержащие продукт, концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 74 мкмоль, выход 29%). ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) = 283,00/285,00 (M+); ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 1,58 (d, J=1,00 Гц, 3H), 5,17 – 5,30 (m, 1H), 7,40 (s, 2H).

Способ получения 7

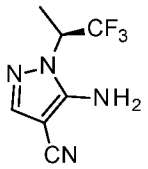
5-Амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид



В реакционном флаконе на 20 мл смешивают 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил (16,5 мг, 58,3 мкмоль) и катализатор Гаффара-Паркинса (25,0 мг, 58,3 мкмоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл). Смесь нагревают до 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь пропускают через фильтр 0,45 мкм, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH с 0,1% NH_4OH в ДХМ в качестве градиентного элюента). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (12,5 мг, 41,5 мкмоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ES/MS *m/z* ($^{79}Br/^{81}Br$) = 301,0/303,0 (M+); ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 1,56 (d, J=1,00 Гц, 3H), 5,18 – 5,39 (m, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,31 (br s, 1H).

Способ получения 8

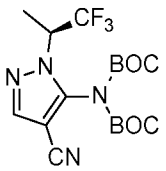
5-Амино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил



[(1S)-2,2,2-Трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорид (0,5 г, 3 ммоль), DIEA (0,8 г, 1 мл, 6 ммоль) и EtOH (25 мл) объединяют в круглодонной колбе. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут до растворения твердых частиц гидразина. Затем к реакционной смеси частями добавляют 2-(этоксиметилен)пропандинитрил (0,4 г, 3 ммоль), и реакционный сосуд закупоривают. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиентного элюента). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (385 мг, 1,89 мкмоль, выход 60%). ES/MS *m/z* = 204,9 (M+H); ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 1,58 (d, J=1,00 Гц, 3H), 5,13 – 5,30 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,66 (s, 1H).

Способ получения 9

трет-Бутил N-*трет*-бутоксикарбонил-N-[4-циано-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамат

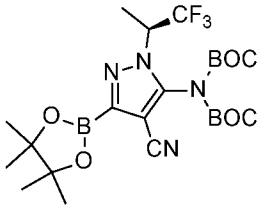


(S)-5-амино-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (290 мг, 1 экв., 1,42 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл) в круглодонной колбе. Затем к реакционной смеси добавляют DMAP (17,4 мг, 0,1 экв., 142 мкмоль), BOC_2O (620 мг, 653 мкл, 2 экв., 2,84 ммоль) и TEA (431 мг, 594 мкл, 3 экв., 4,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагируют ДХМ (3×15 мл) через фритту фазового сепаратора. Органические вещества концентрируют *в вакууме,* и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиентного

элюента). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (409,8 мг, 1,013 ммоль, выход 71%). ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 1,68 – 1,66 (d, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Способ получения 10

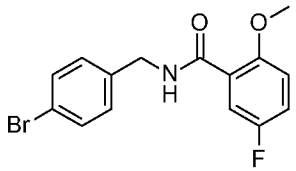
трет -Бутил N-*трет* -бутоксикарбонил-N-[4-циано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамат



BISPIN (47 мг, 1,5 экв., 0,19 ммоль), *трет*-бутил N-*трет*-бутоксикарбонил-N-[4-циано-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамат (50 мг, 0,12 ммоль), димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (1 мг, 2 мкмоль) и 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (1 мг, 4 мкмоль) смешивают в флаконе для нагревания микроволнами с 1,4-диоксаном (0,5 мл). Реакционную колбу закрывают и нагревают до 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют ДХМ (20 мл) и затем экстрагируют ДХМ (3×20 мл) через фритту фазового сепаратора. Органическую фазу концентрируют *в вакууме*. Затем остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане в качестве градиентного элюента). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют *в вакууме*, затем сушат в вакууме. Остаток суспендируют в пентане (4 мл), обрабатывают ультразвуком в течение 4 мин, затем осадок выделяют фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение (20 мг, 38 мкмоль, выход 30%). ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 5,71 (m, 1H), 1,60 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,32 (S, 12H).

Способ получения 11

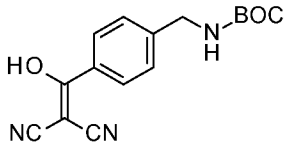
N-[(4-бромфенил)метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид



К перемешиваемой смеси 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (10,0 г, 58,8 ммоль) и 4-бром-бензиламина (10,9 г, 58,8 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляют по каплям DIEA (22,8 г, 176,3 ммоль) и T3P (44,9 г, 70,5 ммоль, 50% в EtOAc) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 часов при 50°C в атмосфере азота. Смеси дают остыть до комнатной температуры. Реакцию гасят добавлением воды (150 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором (2 x 100 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (17 г, выход 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР 300 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,62 (d, 2H), 3,92 (s, 3H).

Способ получения 12

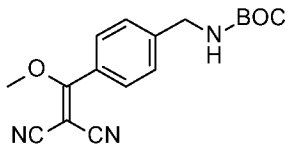
трет -Бутил N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]карбамат



К перемешиваемой смеси 4-[(*трет*-бутоксикарбониламино)метил]бензойной кислоты (10,0 г, 39,8 ммоль) и малононитрила (3,39 г, 51,3 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляют DIEA (25,7 г, 198,98 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. К вышеуказанной смеси по каплям добавляют T3P (75,97 г, 119,4 ммоль, 50% в EtOAc) в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают еще 2 часа при комнатной температуре. Реакцию гасят водой (200 мл) и экстрагируют ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 x 100 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрируют при пониженном давлении Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью ДХМ/MeOH (20:1-10:1), с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г, 88%) в виде темно-оранжевого масла. ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,14 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

Способ получения 13

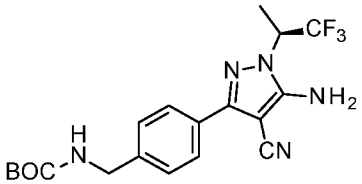
трет-Бутил N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]карбамат



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]карбамата (10,5 г, 35,1 ммоль) в ACN (150 мл) добавляют TEA (10,7 г, 105,2 ммоль) частями при комнатной температуре в атмосфере N_2. К вышеуказанной смеси по каплям добавляют диметил сульфат (26,6 г, 210,5 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают еще 3 часа при 50 °C. Смеси дают остыть до комнатной температуры. Реакцию гасят водой (200 мл) и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором (3 x 100 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрируют при пониженном давлении Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (5:1-3:2), с получением указанного в заголовке соединения (10,9 г, выход 99%) в виде темно-желтого масла. ^{1}H ЯМР 300 МГц, (ДМСО-d_6) δ 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Способ получения 14

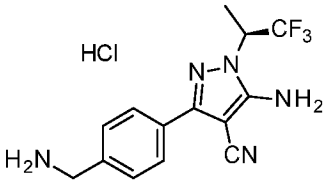
трет -Бутил N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамат



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]карбамата (1,00 г, 3,191 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляют гидрохлорид [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (0,53 г, 3,2 ммоль) и TEA (0,65 г, 6,38 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 2 часа при 50 °C. Смеси затем дают остыть до комнатной температуры. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (5:1-3:1), с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 92%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 7,72 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,09 (s, 2H), 5,32 – 5,25 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 1,65 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

Способ получения 15

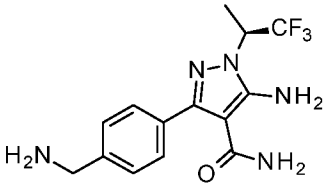
5-Амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила гидрохлорид



В круглодонную колбу на 25 мл добавляют *трет*-бутил N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамат (1,20 г, 2,93 ммоль) и HCl (4M в 1,4-диоксане, 7 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрируют в вакууме, затем промывают Et_2O (3×5 мл) и снова концентрируют в вакууме, получая неочищенное указанное в заголовке соединение. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS *m/z* = 310,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 8,50 (s, 2H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,45 – 5,38(m, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 2H), 1,65 (d, 3H).

Способ получения 16

5-Амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид

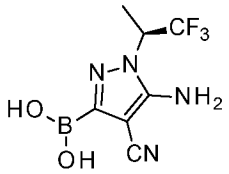


К перемешиваемой смеси 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила (120 мг, 0,388 ммоль) и NaOH (77,6 мг, 1,94 ммоль) в ДМСО (1 мл) и EtOH (6 мл) добавляют по каплям H_2O_2 (0,7 мл, 30% в H_2O) при комнатной температуре. Полученную смесь затем перемешивают в течение 2 часов при 50°C. Смеси дают остыть до комнатной температуры, и затем концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Prep C18 OBD™, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; Скорость потока: 25 мл/мин, градиент: от 10% B до 26% B за 6 мин, 26% B, длина волны: 254/220 нм). Содержащую продукт фракцию лиофилизируют с получением

указанного в заголовке соединения (15,2 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ES/MS *m/z* = 328,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 7,55 – 7,31 (m, 4H), 5,21 (q, 1H), 4,19 (t, 0,5H), 3,78 (t, 1,5H), 1,75-1,50 (m, 3H).

Пример получения 17

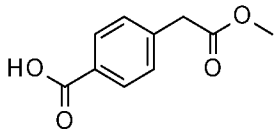
[5-Амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]бороновая кислота



трет-Бутил N-*трет*-бутоксикарбонил-N-[4-циано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамат (25 мг, 47 мкмоль) растворяют в ДХМ (1 мл) и обрабатывают ТФУ (0,54 г, 0,36 мл, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Продукт очищают непосредственно без обработки с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане в качестве градиентного элюента). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 0,03 ммоль, выход 60%). ^1H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ .67 (d, J=1,00 Гц, 3H), 5,33 – 5,58 (m, 1H), 9,03 (br s, 2H), 11,56 (s, 1H) 12,46 (s, 1H).

Пример получения 18

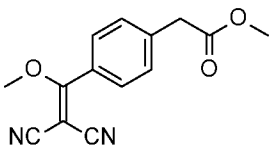
4-(2-метокси-2-оксо-этил)бензойная кислота



К перемешиваемому раствору HCl (газ) в MeOH (1000 мл, 0,3 н.) добавляют 4-(карбоксиметил)бензойную кислоту (50 г, 278 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 1 часа при 0°C. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении, поддерживая температуру ниже 20°C, с получением остатка. Остаток перекристаллизовывают из PE/EtOAc (120 мл/40 мл) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 г, выход 74%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,63 (s, 3H).

Пример получения 19

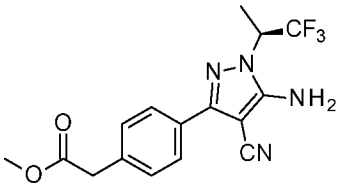
Метил 2-[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]ацетат



К перемешиваемому раствору 4-(2-метокси-2-оксо-этил)бензойной кислоты (40,0 г, 206,2 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляют несколько капель ДМФА. Затем по каплям добавляют оксалил хлорид (31,4 г, 247,4 ммоль) при 0°С. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении для получения неочищеннного метил 2-(4-(хлоркарбонил)фенил)ацетата. В другой бутыли раствор малононитрила (13,61 г, 206,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляют к перемешиваемой суспензии NaH (16,5 г, 412,4 ммоль, 60% в масле) в ТГФ (100 мл) при 0-10 °С в атмосфере N_2. Смесь гидридов затем перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси по каплям добавляют неочищенный метил 2-(4-(хлоркарбонил)фенил)ацетат в ТГФ (200 мл) при 0-10°С. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют диметил сульфат (31,2 г, 247,4 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи при 80°С в атмосфере N_2. К смеси добавляют воду (300 мл) и органические вещества экстрагируют EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EtOAc: 4/1-1/1) с получением указанного в заголовке соединения (42,0 г, выход 88%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР 400 МГц, ($CDCl_3$) δ 7,51 – 7,40 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

Пример получения 20

Метил 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]ацетат

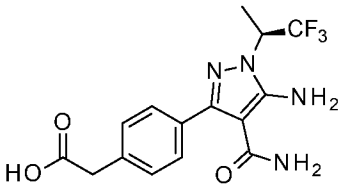


К перемешиваемому раствору метил 2-[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]ацетата

(300 мг, 1,17 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляют гидрохлорид [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (231,2 мг, 1,40 ммоль) и ТЕА (236,9 мг, 2,34 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50°C в атмосфере N_2. Смеси дают остыть до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (4:1-1:1), с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ES/MS *m/z* = 353,1 $[M+H]^+$.

Пример получения 21

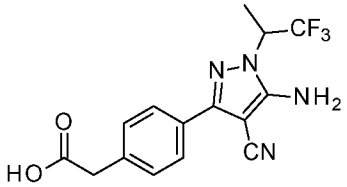
2-[4-[5-Амино-4-карбамоил-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]уксусная кислота



К перемешиваемому раствору метил 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]ацетата (100 мг, 0,284 ммоль) в EtOH (3 мл) и ДМСО (0,5 мл) добавляют NaOH (34,1 мг, 0,85 ммоль) и H_2O_2 (0,5 мл, 30% в H_2O) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50°C в атмосфере N_2. Смеси дают остыть до комнатной температуры, и затем подкисляют до pH 5 с помощью водн. HCl (1 н.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 x 10 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрируют при пониженном давлении Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD™ Column, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% FA), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 25 мл/мин, градиент: от 15% B до 44% B за 8 мин, 44% B, длина волны: 254/220 нм. Фракцию, содержащую продукт, лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (18,4 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ES/MS *m/z* = 357,05 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d_6) δ 7,43 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,66 (brs, 3H), 5,34 – 5,23 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,61 (d, 3H).

Пример получения 22

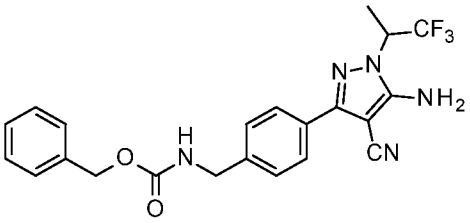
2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]уксусная кислота



Раствор метилового эфира 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]ацетата (3,20 г, 9,08 ммоль) и LiOH (0,65 г, 27,3 ммоль) в $MeOH/H_2O$ (4:1, 25 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя, и затем добавляют EtOAc (10 мл). Осадок на фильтре растворяют в воде (50 мл) и подкисляют до pH 6 с помощью водн. HCl (4M). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 x 50 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (3 г, 97%) в виде коричневого твердого вещества. ES/MS *m/z* = 339,2 $[M+H]^+$.

Пример получения 23

Бензил N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамат



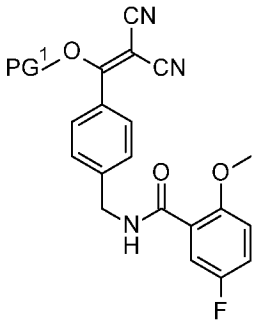
К перемешиваемому раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]уксусной кислоты (1,00 г, 2,956 ммоль, 1,00 экв) и бензилового спирта (383,60 мг, 3,547 ммоль, 1,20 экв) в толуоле (20,00 мл) по каплям добавляют TEA (598,2 мг, 5,91 ммоль) и DPPA (1,22 г, 4,43 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 110°C в атмосфере N_2. Смеси дают остыть до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью PE/EtOAc (2:1-1:1), с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 23%) в виде твердого вещества желтого цвета. ES/MS *m/z* = 444,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР 400

МГц, (ДМСО-d_6) δ 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 6H), 7,10 (s, 2H), 5,35 – 5,06 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31 – 4,24 (m, 2H), 1,66 (d, 3H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), включающий стадии:

viii) сочетания соединения формулы (III):



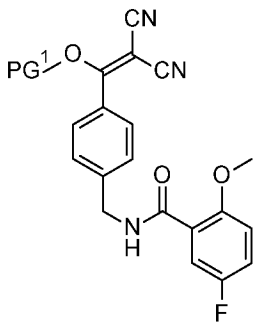
,

где PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиран, бензил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, ди-трет-бутилизобутилсилил, ди-трет-бутил[пирен-1-илметокси]силил, трет-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил; и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соль с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли;

ix) синтеза (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли; и

x) необязательно кристаллизации (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) в кристаллической форме.

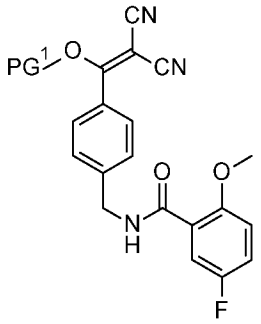
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что перед стадией сочетания соединения формулы (III):



,

и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соли, способ дополнительно включает стадию:

взаимодействия N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) с алкилирующим агентом с получением соединения формулы (III):



.

3. Способ по любому из пп. 1 или 2, отличающийся тем, что перед стадией сочетания соединения формулы (III) и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) способ дополнительно включает стадию:

превращение [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразина гидрохлорида (7) в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]гидразин (8).

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что перед превращением [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорида (7) в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразин (8), способ дополнительно включает стадию:

взаимодействие с N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]бензогидразида (6) или его соли с получением [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорида (7).

5. Способ по п. 2 или 4, отличающийся тем, что перед взаимодействием N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) с алкилирующим агентом, способ дополнительно включает стадию:

взаимодействие 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорида (4) с малононитрилом с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II).

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что перед взаимодействием 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорида (4) с малононитрилом способ дополнительно включает стадию:

превращение 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или ее соли в 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорид (4).

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что перед превращением 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или ее соли способ дополнительно включает стадию:

сочетание 5-фтор-2-метоксибензоилхлорида (2) с 4-(аминометил)бензойной кислотой с получением 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или их соли.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что перед сочетанием 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2) с 4-(аминометил)бензойной кислотой способ дополнительно включает стадию:

превращение 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1) или ее соли с получением 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2).

9. Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), включающий стадии:

i) превращение 5-фтор-2-метокси-бензойной кислоты (1) или ее соли с получением 5-фтор-2-метокси-бензоил хлорида (2);

ii) сочетание 5-фтор-2-метоксибензоилхлорида (2) с 4-(аминометил)бензойной кислотой с получением 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или их соли;

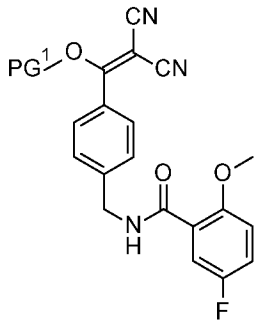
iii) превращение 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензойной кислоты (3) или ее соли в 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорид (4);

iv) взаимодействие 4-[[(5-фтор-2-метокси-бензоил)амино]метил]бензоил хлорида (4) с малононитрилом с получением N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II);

v) превращение N'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]бензогидразида (6) или его соли в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорид (7);

vi) превращение [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина гидрохлорида (7) в [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразин (8)

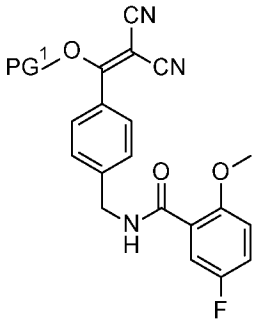
vii) превращение N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида (II) в соединение формулы (III):



,

где PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиран, бензил, триметилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, ди-*трет*-бутилизобутилсилил, ди-*трет*-бутил[пирен-1-илметокси]силил, трет-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил;

viii) сочетание соединения формулы (III):



,

и [(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]гидразина (8) или его соль с получением N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли;

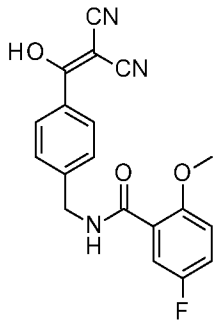
ix) синтез (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) из N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]-5-фтор-2-метоксибензамида (10) или его соли; и

x) необязательно кристаллизация (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) с получением (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I) в кристаллической форме.

10. Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), включающий превращение N-[[4-(2,2-дициано-1-метокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида в S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (I).

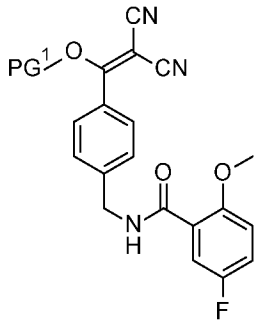
11. Способ получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I), включающий превращение N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамида в S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (I).

12. Соединение, которое представляет собой N-[[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]метил]-5-фтор-2-метокси-бензамид:



13. Применение соединения по п. 12 для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

14. Соединение:

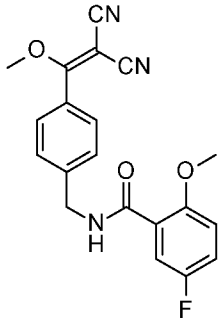


,

где PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиран, бензил, триметилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, ди-*трет*-бутилизобутилсилил, ди-*трет*-бутил[пирен-1-илметокси]силил, трет-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что PG^1 представляет собой $-CH_3$.

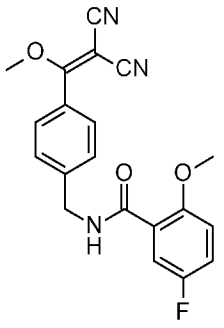
16. Соединение по п. 14, представляющее собой:



.

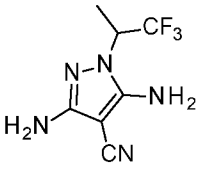
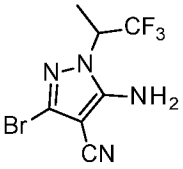
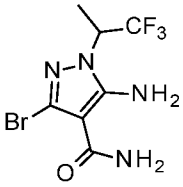
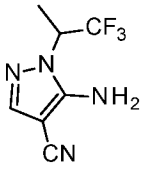
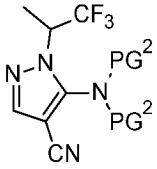
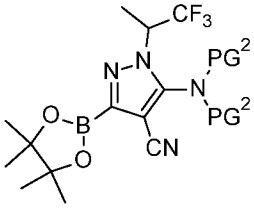
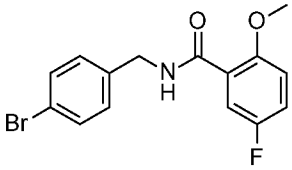
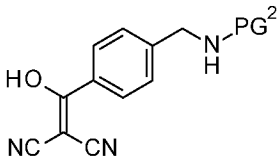
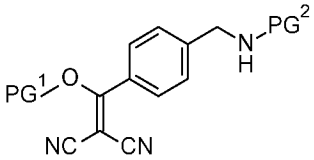
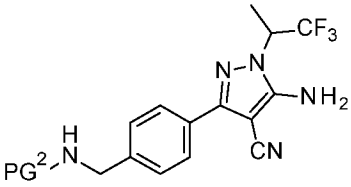
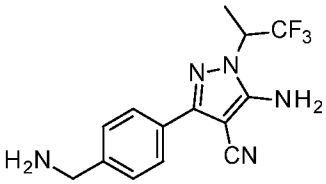
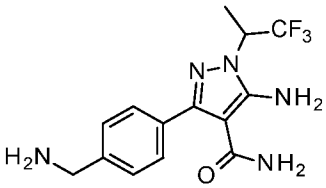
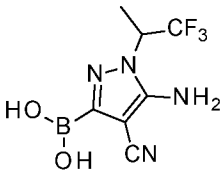
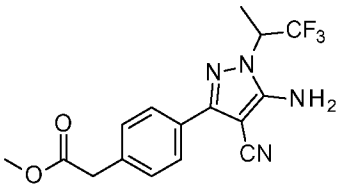
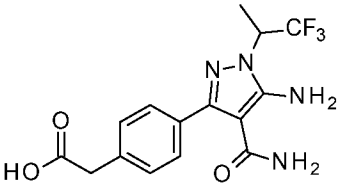
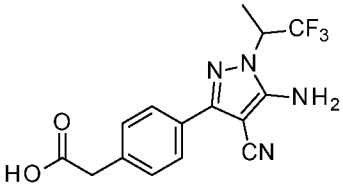
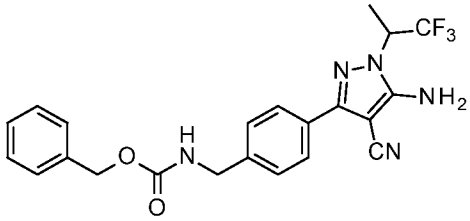
17. Применение соединения по п. 14 для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).

18. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (III) или соединение Формулы (IIIa):



.

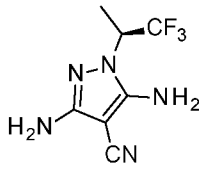
19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и


или его соли;

где PG^2 представляет собой флуоренилметоксикарбонил, *трет* -бутоксикарбонил, бензилкарбонил, трифторацетамид, фталимид, бензил, трифенилметил, бензилиденамин, *п*-толуолсульфонамид, PG^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH{=}CH_2$, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, триметилсилил, *трет*-бутил диметилсилил, ди-*трет*-бутилизобутилсилил, ди-*трет* -бутил[пирен-1-илметокси]силил, *трет*-бутил дифенилсилил, ацетил или бензоил.

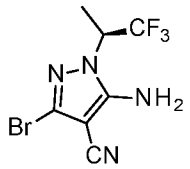
20. Соединение по п. 19, которое представляет собой 3,5-диамино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил:



,

или его соль.

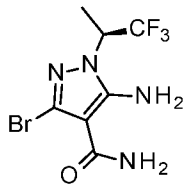
21. Соединение по п. 19, представляющее собой 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил:



,

или его соль.

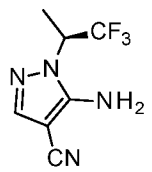
22. Соединение по п. 19, представляющее собой 5-амино-3-бром-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид:



,

или его соль.

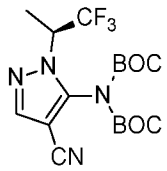
23. Соединение по п. 19, представляющее собой 5-амино-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрил:



,

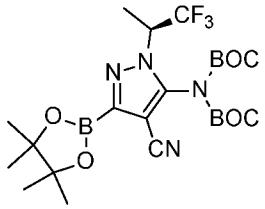
или его соль.

24. Соединение по п. 19, представляющее собой *трет*-бутил N-*трет*-бутоксикарбонил-N-[4-циано-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамат:



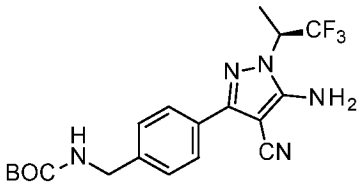
.

25. Соединение по п. 19, представляющее собой *трет*-бутил N-*трет*-бутоксикарбонил-N-[4-циано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]карбамат:



.

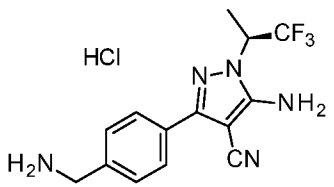
26. Соединение по п. 19, представляющее собой *трет*-бутил N-[[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамат:



,

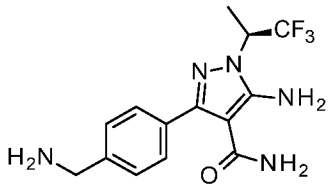
или его соль.

27. Соединение по п. 19, представляющее собой 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбонитрила гидрохлорид:



.

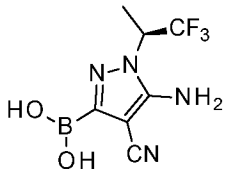
28. Соединение по п. 19, представляющее собой 5-амино-3-[4-(аминометил)фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид:



,

или его соль.

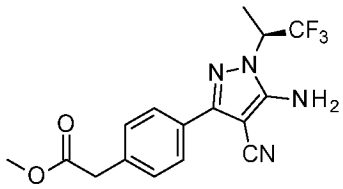
29. Соединение по п. 19, представляющее собой [5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-yl]бороновую кислоту:



,

или её соль.

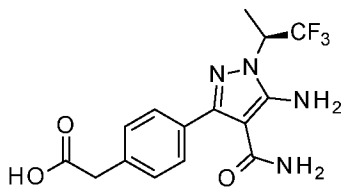
30. Соединение по п. 19, представляющее собой метил 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]ацетат:



,

или его соль.

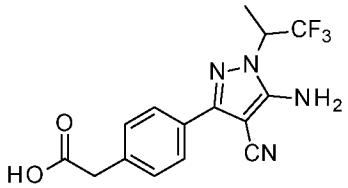
31. Соединение по п. 19, представляющее собой 2-[4-[5-амино-4-карбамоил-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-3-ил]фенил]уксусную кислоту:



,

или ее соль.

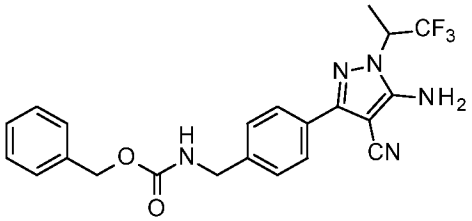
32. Соединение по п. 19, представляющее собой 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]уксусную кислоту:



,

или ее соль.

33. Соединение по п. 19, представляющее собой бензил N-[[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиразол-3-ил]фенил]метил]карбамат:



,

или его соль.

34. Применение соединения по любому из пп. 19-33 или его соли по любому из пп. 20-23, п. 26 или пп. 28-33 для получения (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (I).