



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 127863

(13) C2

(51) МПК

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2020 03795	(72) Винахідник(и):	Гізо Ніколас (GB)
(22) Дата подання заявки:	16.12.2016	(73) Володілець (володільці):	ЛОКСО ОНКОЛОДЖІ, ІНК., Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	01.02.2024	(74) Представник:	Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1522245.8, 1613945.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2014/068527 A1, 08.05.2014 WO 2014/082598 A1, 05.06.2014 CN 105 085 474 A, 25.11.2015 WO 2015/048662 A2, 02.04.2015 US 2011/144068 A1, 16.06.2011 WO 2015/140566 A1, 24.09.2015 US 7 718 662 B1, 18.05.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.12.2015, 15.08.2016		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB, GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.09.2020, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	31.01.2024, Бюл.№ 5		
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	а201807294, 16.12.2016		

(54) СПОЛУКИ, ЯКІ МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових сполук. Сполуки згідно з даним винаходом являють собою інгібітори тирозинкінази. Зокрема, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати як інгібітори тирозинкінази Брутона (ВТК). Винахід також передбачає застосування сполук для лікування станів, які піддаються лікуванню шляхом інгібування тирозинкінази Брутона, наприклад раку, лімфоми, лейкозу й імунологічних захворювань.

UA 127863 C2

Даний винахід належить до сполук. Більше конкретно, даний винахід належить до сполук, які можна застосовувати як інгібітори кінази, а також до способів отримання таких сполук і застосування таких сполук. Зокрема, даний винахід належить до інгібіторів тирозинкінази Брутона (ВТК).

5 Рівень техніки

Кінази являють собою клас ферментів, які контролюють перенесення фосфатних груп від донора фосфатних груп, наприклад, АТФ, до конкретних субстратів. Протеїнкінази є великою підгрупою кіназ, які відіграють центральну роль у регуляції різних видів сигналізації та клітинних процесів, а ВТК є однією з таких протеїнкіназ.

10 ВТК є членом src-спорідненого сімейства цитоплазматичних кіназ. ВТК бере участь у шляху передачі сигналу В-клітинного рецептора (BCR) у В-клітинах, який необхідний для розвитку, активації та виживання В-клітин. Відповідно, інгібітори ВТК розробляються з метою лікування В-клітинних злоякісних утворень, залежних від сигналізації BCR, таких як хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL, ХЛЛ) і неходжкінська лімфома (NHL, НХЛ) (Buggy 2012). ВТК
15 також експресується у певних мієлоїдних клітинах, включаючи моноцити/макрофаги, нейтрофіли і гладкі клітини. Було виявлено, що в даних мієлоїдних клітинах ВТК бере участь в опосередкованій імунними комплексами активації FcγR і FcεR, яка, як вважають, вносить вклад у патогенез ревматоїдного артриту (РА) (Whang 2014). Крім того, ВТК необхідна для дозрівання остеокластів, і, відповідно, інгібування ВТК може запобігати ерозії кісток, пов'язану з РА. Критична роль ВТК у В-клітинах і мієлоїдних клітинах зробила ВТК привабливою мішенню
20 для лікування не тільки В-клітинних злоякісних утворень, але також для лікування аутоімунних захворювань.

Ібрутиніб являє собою необоротний інгібітор ВТК, схвалений для лікування ХЛЛ, мантійноклітинної лімфоми (MCL, МКЛ) і макроглобулінемії Вальденстрема (WM, МВ).
25 З моменту першого розкриття ібрутинібу з'явився ряд патентних заявок, що належать до структур, близько споріднених до ібрутинібу, див, наприклад, WO 2012/158843, WO 2012/158764, WO 2011/153514, WO 2011/046964, US 2010/0254905, US 2010/0144705, US 7718662, WO 2008/054827 і WO 2008/121742.

Інші інгібітори ВТК розкриті у документах WO 2013/010136, US 9090621, WO 2015/127310,
30 WO 2015/095099 і US 2014/221333. Інгібітори кінази також розкриті у документах US 6660744, US 2002/0156081, US 2003/0225098 і WO 01/19829.

Ібрутиніб також незворотно зв'язує індуковану інтерлейкіном-2 тирозинкіназу (ІТК) (Dubovsky 2013). ІТК відіграє вирішальну роль у стимульованому FcR функціонуванні природних кілерів (NK), яке необхідне для антитілозалежної клітинної цитотоксичності, реалізованої NK-клітинами (ADCC, АЗКЦ). АЗКЦ являє собою механізм, який, як вважається, активується анти-СБ20
35 антитілами, такими як ритуксимаб, при цьому було показано, що ібрутиніб протидіє цьому механізму in vitro (Kohrt 2014). Оскільки комбінована хіміотерапія із застосуванням ритуксимабу є сучасним стандартом лікування В-клітинних злоякісних утворень, було би бажано мати інгібітор ВТК, що характеризується високою селективністю щодо ВТК у порівнянні з ІТК.

40 Спостережувані при клінічному застосуванні небажані ефекти включають фібриляцію передсердь, діарею, висипання, артралгію та кровотечі (вкладка в упаковку IMBRUVICA, 2014). Також відомо, що відомі інгібітори ВТК, наприклад, ібрутиніб, викликають побічні ефекти з боку травної системи, які, як вважають, обумовлені вторинною активністю за інгібуванням рецептора фактора росту ендотелію (EGFR). Відповідно, бажано мати інгібітор ВТК, що характеризується високим інгібуванням ВТК і низьким інгібуванням EGFR, що дозволило би
45 знизити або виключити побічні ефекти з боку травної системи.

Необоротні та ковалентні інгібітори ВТК специфічно націлені на залишок цистеїну С481 у ВТК. Після лікування ібрутинібом виникали випадки первинної та вторинної стійкості. В літературі описані мутації у ВТК, такі як С481S, С481Y, С481R, С481F і повідомляється, що
50 вони очевидно втручаються у зв'язування лікарського засобу (Woyach 2014; Maddocks 2015). Очікується, що кількість спостережуваних випадків стійкості буде зростати з часом в результаті розширення клінічного застосування поза рамками клінічних випробувань (Zhang 2015).

Таким чином, задачею даного винаходу є забезпечення інгібіторів ВТК з іншим характером зв'язування, зокрема, до оборотних інгібіторів. Додатково, задачею даного винаходу є
55 забезпечення інгібіторів ВТК з високою селективністю щодо інгібування ВТК відносно інгібування EGFR й ІТК.

Крім того, задачею деяких варіантів реалізації даного винаходу є забезпечення нових засобів для лікування раку. Зокрема, задачею деяких варіантів реалізації даного винаходу є забезпечення сполук, що мають активність, порівняну з активністю існуючих засобів лікування

раку, але, що також мають ефективність проти мутацій. Один із аспектів даного винаходу спрямований на одержання інгібіторів, ефективних проти мутацій C481.

Задачею деяких варіантів реалізації даного винаходу є забезпечення сполук, які демонструють більше низьку цитотоксичність, ніж сполуки, відомі з рівня техніки й існуючі терапевтичні засоби.

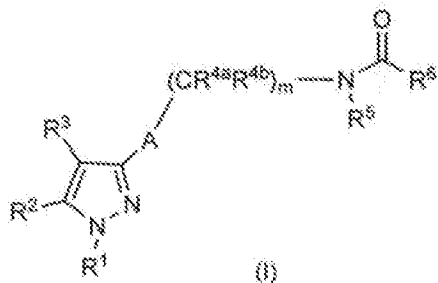
Іншим задачею деяких варіантів реалізації даного винаходу є забезпечення зручного фармакокінетичного профілю та придатного періоду дії після введення. Ще одним задачею деяких варіантів реалізації даного винаходу є забезпечення сполук, у яких метаболізовані фрагменти або фрагменти лікарського засобу після усмоктування належать до категорії GRAS (які вважаються загалом безпечними).

Деякі з варіантів реалізації даного винаходу вирішують деякі або всі з описаних вище задач.

Стисле викладення розкриття

Згідно з даним винаходом запропоновані сполуки, що розкриті нижче. Крім того, згідно з даним винаходом запропоновані сполуки, здатні інгібувати тирозинкіназу Брутона (ВТК) і застосування даних сполук в інгібуванні ВТК. Згідно з даним винаходом запропонований спосіб лікування станів, модульованих кіназою ВТК.

У першому аспекті винаходу запропонована сполука, згідно з формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

A являє собою кільце, вибране із заміщених або незаміщених: фенілу, піридину, піридазину, піримідину або піразину, причому, якщо A є заміщеним, він містить від 1 до 4 R⁷;

R¹ являє групу, вибрану з: C₁₋₈алкілу, C₁₋₈галогеналкілу, C₁₋₈алкокси, C₂₋₈алкілового ефіру, -C(O)R^A, C₃₋₁₀карбоциклічної групи, 3-10-членної гетероциклічної групи, C₁₋₈алкілу, заміщеного C₃₋₁₀карбоциклічною групою, і C₁₋₈алкілу, заміщеного 3-10-членною гетероциклічною групою, причому кожна з вищезгаданих груп може бути незаміщеною або містити від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкілового ефіру, -OR^A, -NR^AR^B, -CN, =O, -OC(O)R^A, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -NR^AC(O)R^B, -C(O)NR^AR^B, -NR^AS(O)₂R^B, -S(O)₂NR^AR^B, бензоїлу, 5- або 6-членного гетероциклоарилу, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, C₁₋₄алкілу, заміщеного групою -OR^A і C₁₋₄алкокси, заміщеного групою -OR^A, або єдиний атом в R¹ містить два замісники з утворенням 3-6-членного гетероциклоалкільного або циклоалкільного кільця;

R² являє групу, вибрану з: -OH, галогену, C₁₋₈алкілу, C₁₋₈галогеналкілу, C₁₋₈алкокси, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₆₋₁₀арилу, 3-10-членної гетероциклічної групи, алкілу, заміщеного групою -OR^C, C₁₋₈алкілу, заміщеного C₃₋₁₀карбоциклічною групою, алкілу, заміщеного 3-10-членною гетероциклічною групою, і -NR^CR^D;

R³ являє -C(O)NR^ER^F, C₁₋₆алкіл, заміщений -OR^G, або C₁₋₆галогеналкіл;

R^{4a} і R^{4b} незалежно у кожному випадку вибрані з: H, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкілу й C₁₋₆алкілу, заміщеного групою -OR^H;

R⁵ являє собою H або C₁₋₄алкіл;

R⁶ являє собою групу, вибрану із заміщених або незаміщених: фенілу або 5- або 6-членного гетероарильного кільця, причому, у випадку, коли R⁶ заміщений, він містить від 1 до 5 замісників, незалежно у кожному випадку вибраних із: галогену, -OR^I, -NR^IR^J, -CN, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу й C₁₋₆алкілу, заміщеного групою -OR^I;

R⁷ вибраний з: H, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси й C₁₋₆алкілу, заміщеного групою -OR^H;

m являє собою 1 або 2;

R^A і R^B у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, фенілу, бензилу або C₁₋₄алкілу, заміщеного групою -OR^H;

R^C , R^D , R^E і R^F у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, незаміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою, C_{1-4} алкілу, заміщеного незаміщеною C_{3-10} карбоциклічною групою, C_{1-4} алкілу, заміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою, заміщеною 1 або 2 групами R^H або $-OR^H$, і 3-10-членної гетероциклічної групи;

R^G , R^I і R^J незалежно у кожному випадку вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси й C_{1-4} алкілу, заміщеного групою $-OR^H$; і

R^H вибраний з H або C_{1-4} алкілу.

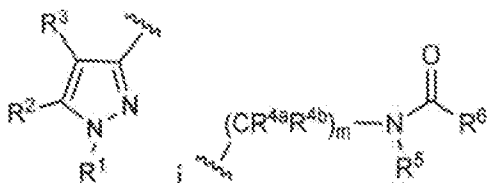
В одному з варіантів реалізації А являє собою незаміщений феніл, незаміщений піридин, феніл, заміщений 1-4 групами R^7 , або піридин, заміщений 1-4 групами R^7 .

У переважному варіанті А являє собою незаміщений феніл, незаміщений піридин, незаміщений піридазин, незаміщений піримідин, незаміщений піразин, або феніл, заміщений 1 або 2 групами R.

В одному з варіантів реалізації А являє собою незаміщений феніл, незаміщений піридил або феніл, заміщений 1-4 групами R^7 (необов'язково 1 або 2 групами R^7). В одному з варіантів

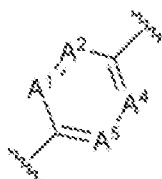
реалізації А являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений 1-4 групами R^7 .

Зі структурної Формули (I) фахівцю зрозуміло, що група "A" заміщена двома групами, показаними нижче (і також необов'язково може бути заміщена 1-4 групами R^7).



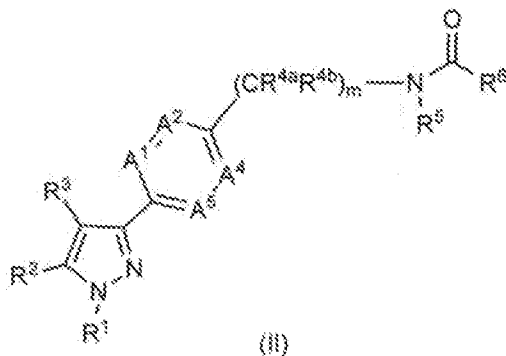
Ці дві групи можуть бути пара-замісниками на А. Інакше кажучи, ці дві групи можуть являти собою 1,4-замісники на А.

В одному з варіантів реалізації А може являти собою:



де 0, 1 або 2 із A^1 , A^2 , A^4 і A^5 незалежно вибрані з N, а інші являють собою CR^7 .

Відповідно, сполуки, згідно з формулою (I), можуть являти собою сполуки Формули (II) або їх фармацевтично прийнятні солі:



де 0, 1 або 2 із A^1 , A^2 , A^4 і A^5 незалежно вибрані з N, а інші являють собою CR^7 .

У варіантах реалізації 0 або 1 із A^1 , A^2 , A^4 і A^5 являють собою N, з решти A^1 , A^2 , A^4 і A^5 0 або 1 являють собою CR^7 , а інші являють собою CH.

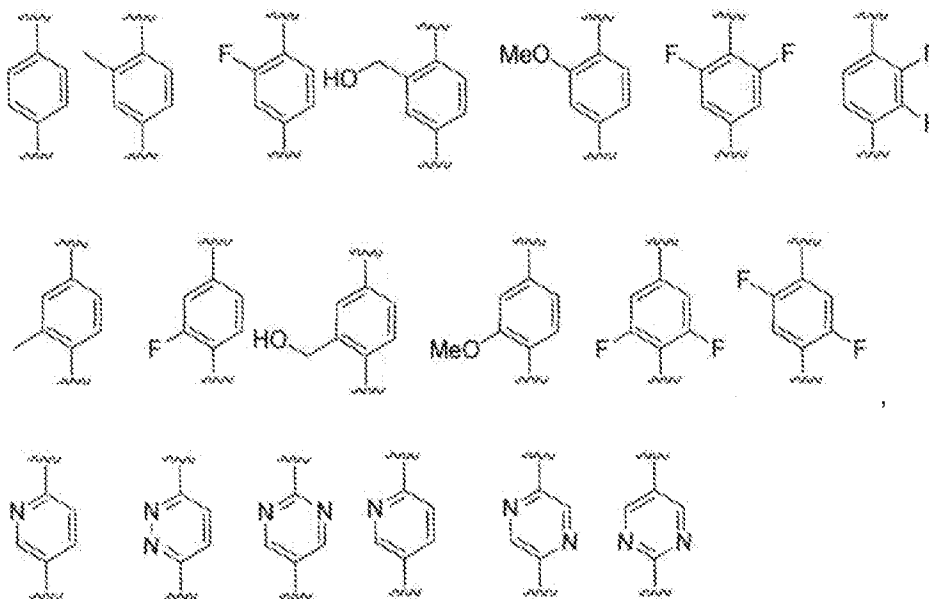
У варіантах реалізації A^1 , A^4 і A^5 являють собою CH, і A^2 являє собою CR^7 , і R^7 вибраний з фтору, метилу, метокси або $-CH_2OH$. У варіантах реалізації A^2 , A^4 і A^5 являють собою CH, і A^1 являє собою CR^7 , і R^7 вибраний з H, фтору, метилу, метокси або $-CH_2OH$. У варіантах реалізації A^1 , A^4 і A^5 являють собою CH, і A^2 являє собою N. У варіантах реалізації A^2 , A^4 і A^5

являють собою CH, і A¹ являє собою N. У варіантах реалізації A¹ і A⁵ являють собою CH, і A² і A⁴ являють собою N. У варіантах реалізації A¹ і A⁵ являють собою N, і A² і A⁴ являють собою CH. У варіантах реалізації A¹ і A⁴ являють собою CH, і A² і A⁵ являють собою N. У варіантах реалізації A¹ і A² являють собою CH, і A⁴ і A⁵ являють собою N.

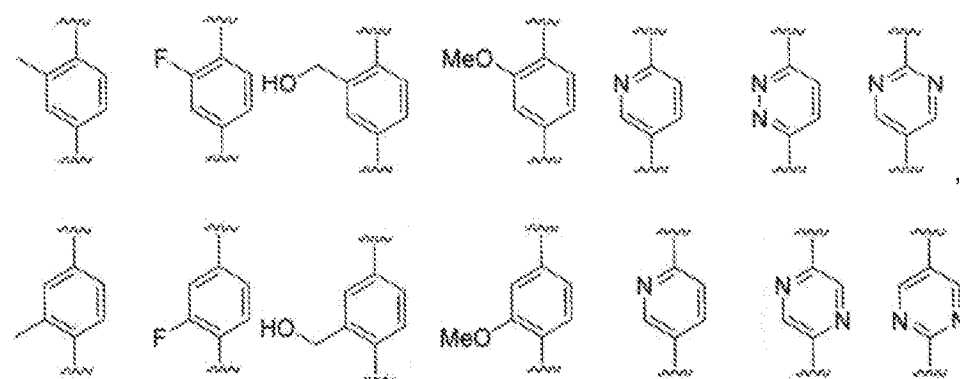
5 У варіантах реалізації A¹ і A⁵ являють собою CH, і A² і A⁴ являють собою CR⁷, і R⁷ вибраний з фтору, метилу, метокси або -CH₂OH. У варіантах реалізації A¹ і A² являють собою CH, і A⁴ і A⁵ являють собою CR⁷, і R⁷ вибраний з фтору, метилу, метокси або -CH₂OH. У варіантах реалізації A² і A⁴ являють собою CH, і A¹ і A⁵ являють CR⁷, і R⁷ вибраний з фтору, метилу, метокси або -CH₂OH. У варіантах реалізації A¹ і A⁴ являють собою CH, і A² і A⁵ являють собою CR⁷ і R⁷ вибраний з фтору, метилу, метокси або -CH₂OH.

10 Необов'язково, R⁷ може бути вибраний з: H, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси й C₁₋₆алкілу, заміщеного групою -OR^H. У переважному варіанті R⁷ можуть бути вибрані з: H, фтору, метилу, метокси і -CH₂OH. У переважному варіанті R⁷ являє собою H.

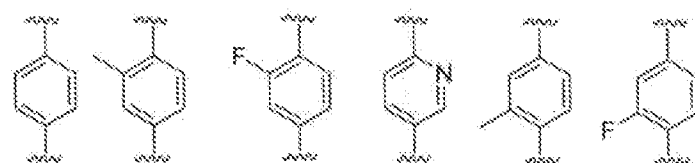
У варіантах реалізації A може бути вибраний з:

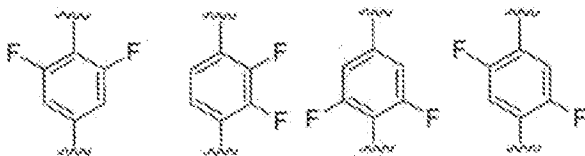


У варіантах реалізації A може бути вибраний з:

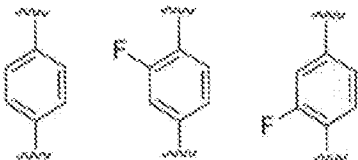


У варіантах реалізації A може бути вибраний з:





У переважних варіантах реалізації, А вибраний з:



5

У варіантах реалізації R^6 являє собою групу, вибрану із заміщених або незаміщених: фенілу або 6-членного гетероарильного кільця. У переважному варіанті R^6 являє собою групу, вибрану із заміщеного: фенілу або 6-членного гетероарильного кільця, заміщеного 1 або 2 (переважно 1) метокси-групою (-OMe).

У варіантах реалізації R^6 являє собою групу, вибрану із заміщених або незаміщених: фенілу, піридилу, піридазинілу, піразинілу, піримідинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тіофенілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, оксадіазолілу або тіодіазолілу.

У переважному варіанті R^6 являє собою групу, вибрану із заміщеного: фенілу, піридилу, піридазинілу, піразинілу, піримідинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тіофенілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, оксадіазолілу або тіодіазолілу, причому R містить 1, 2 або 3 замісники, незалежно у кожному випадку вибраних із: галогену, -OR^I, -CN, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-галогеналкілу й C₁₋₆-алкілу, заміщеного групою -OR^I, причому необов'язково R^I вибраний з: H, метилу, етилу, -CF₃, -CH₂-OR^H і -CH₂CH₂-OR^H. У переважному варіанті R^I являє собою H або метил.

Виходячи із зображення структурної формули сполук згідно з даним винаходом фахівцю буде зрозуміло, що, R^6 приєднаний до іншої частини сполуки згідно з даним винаходом через карбонільну групу (-C(=O)-). Якщо R^6 заміщений 1, 2 або 3 замісниками, R^6 заміщений карбонільною групою (яка з'єднує R^6 з іншою частиною сполуки) і ще 1, 2 або 3 замісниками. У переважних варіантах реалізації один із замісників знаходиться у положенні, сусідньому з -C(=O)-. Інакше кажучи, один із замісників знаходиться в орто-положенні щодо карбонільної групи (-C(=O)-). У переважному варіанті той замісник із 1, 2 або 3 замісників, який знаходиться на R^6 в орто-положенні щодо карбонільної групи, являє собою.

У варіантах реалізації R^6 являє собою заміщений або незаміщений: феніл або піридил (у переважному варіанті - заміщений). В особливо переважних варіантах реалізації R^6 являє собою заміщений феніл.

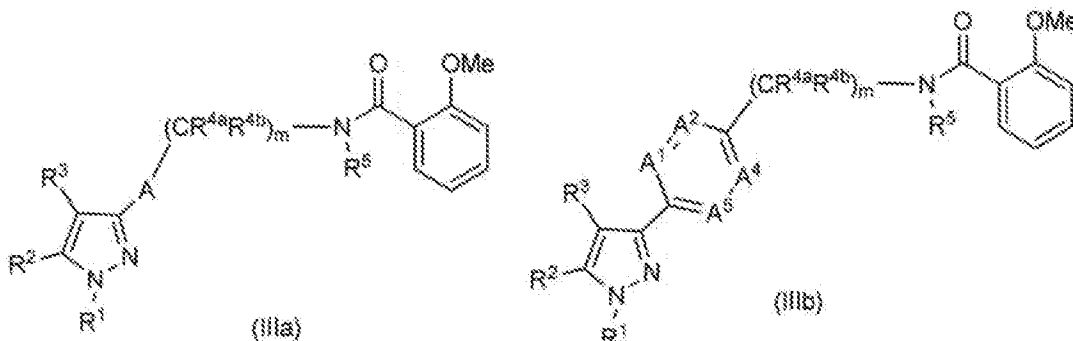
У переважному варіанті R^6 містить 1, 2 або 3 замісники, незалежно у кожному випадку вибраних із: фтору, хлору, метокси, етокси, ізопропокси, -CN, метилу, етилу, трифторметилу, трифторетилу або -OCF₃. У варіантах реалізації R^6 містить 1 або 2 замісники, незалежно у кожному випадку вибраних із: фтору, метокси або метилу. У переважному варіанті R^6 містить 1 метокси-замісник або 2 замісники, які являють собою фтор і метокси.

Особливо переважним замісником для R^6 є метокси. Відповідно, у переважних варіантах реалізації R^6 являє собою групу, вибрану з метокси-заміщеного: фенілу, піридилу, піридазинілу, піразинілу, піримідинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тіофенілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, оксадіазолілу або тіодіазолілу. Необов'язково, R^6 являє собою групу, вибрану з метокси-заміщеного: фенілу, піридилу, піридазинілу, піразинілу або піримідинілу.

Особливо переважними замісниками для R^6 є метокси і фтор. Відповідно, у переважних варіантах реалізації R^6 являє собою групу, вибрану з фтор- і метокси-заміщених: фенілу, піридилу, піридазинілу, піразинілу, піримідинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тіофенілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, оксадіазолілу або тіодіазолілу. Необов'язково, R^6 являє собою групу, вибрану з фтор- і метокси-заміщених: фенілу, піридилу, піридазинілу, піразинілу або піримідинілу.

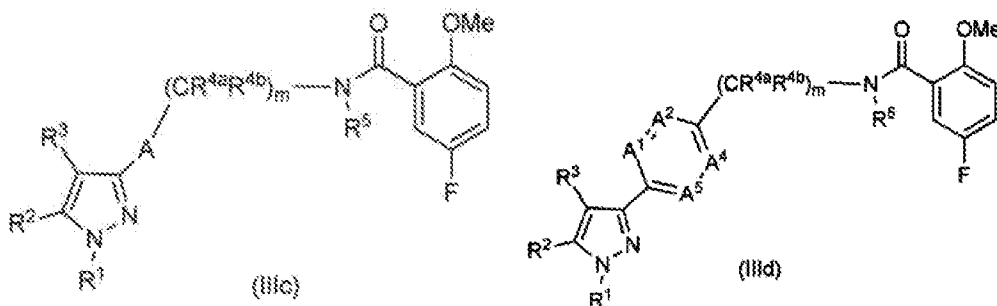
R^6 може являти собою метоксифеніл або фторметоксифеніл. R^6 може являти собою метоксифеніл. Для фахівця зрозуміло, що R^6 приєднаний до іншої частини сполуки згідно з

даним винаходом через карбонільну групу ($-C(=O)-$). Якщо R^6 являє собою метоксифеніл, фенільна група в R^6 заміщена карбонільною групою (яка з'єднує фенільне кільце з іншою частиною сполуки) і метокси-групою. У переважних варіантах реалізації, де R^6 являє собою метоксифеніл, метокси-група являє собою замісник у положенні, сусідньому з $-C(=O)-$. Інакше кажучи, метокси-група являє собою замісник в орто-положенні щодо карбонільної групи ($-C(=O)-$). Відповідно, в одному з варіантів реалізації сполуки, згідно з формулою (I), являють собою сполуки формул (IIIa) і (IIIb):



Відповідно, у переважних варіантах реалізації R^6 являє собою 2-метоксифен-1-іл.

R^6 може являти собою фторметоксифеніл. Для фахівця зрозуміло, що R^6 приєднаний до іншої частини сполуки згідно з даним винаходом через карбонільну групу ($-C(=O)-$). У випадках, коли R^6 являє собою фторметоксифеніл, фенільна група в R^6 заміщена карбонільною групою (яка з'єднує фенільне кільце з іншою частиною сполуки), фторвмісною групою та метокси-групою. У переважних варіантах реалізації, де R^6 являє собою фторметоксифеніл, метокси-група являє собою замісник у положенні, сусідньому з $-C(=O)-$, а фторвмісна група являє собою замісник напроти метокси-групи. Інакше кажучи, метокси-група являє собою замісник в орто-положенні відносно карбонільної групи ($-C(=O)-$), а фторвмісна група приєднана у переположенні щодо метокси-групи. Відповідно, в одному з варіантів реалізації сполуки, згідно з формулою (I), являють собою сполуки формул (IIIc) і (IIId):



Відповідно, у переважних варіантах реалізації R^6 являє собою 5-фтор-2-метоксифен-1-іл.

У варіантах реалізації R^6 являє собою 2-метоксифен-1-іл або 5-фтор-2-метоксифен-1-іл.

R^5 може являти собою H або метил. У переважному варіанті R^5 являє собою H.

R^{4a} і R^{4b} можуть бути незалежно у кожному випадку вибрані з: H, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу й C_{3-6} алкілу, заміщеного групою $-OR^H$. Необов'язково, R^{4a} і R^{4b} можуть бути незалежно у кожному випадку вибрані з: H, метилу, етилу, циклопропілу або $-CH_2OH$. Необов'язково, R^{4a} являє собою H, і R^{4b} може бути вибраний з: H, метилу, етилу, циклопропілу або $-CH_2OH$. Необов'язково, R^{4a} являє собою H, і R^{4b} вибраний з: H, метилу або $-CH_2OH$. У переважному варіанті R^{4a} являє собою H, і R^{4b} являє собою H.

У варіантах реалізації m являє собою 1.

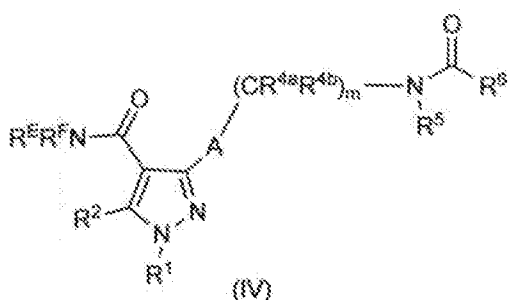
У варіантах реалізації m являє собою 1, і R^{4a} і R^{4b} являють собою H. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, і R^5 являє собою H. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, R^5 являє собою H, і R^6 являє собою фторметоксифеніл або метоксифеніл. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, і A являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений одним R^7 . У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, R^5 являє собою H, і A являє собою незаміщений феніл або

феніл, заміщений одним R^7 . У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, R^5 являє собою H, R^6 являє собою фторметоксифеніл або метоксифеніл, і A являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений одним R^7 . R^7 можуть бути вибрані з: фтору, метилу, метокси і $-CH_2OH$.

5 У варіантах реалізації m являє собою 1, і R^{4a} і R^{4b} являють собою H. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, і R^5 являє собою H. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, R^5 являє собою H, і R^6 являє собою метоксифеніл. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, і A являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений одним R^7 . У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, R^5 являє собою H, і A являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений одним R^7 . У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, R^5 являє собою H, R^6 являє собою метоксифеніл, і A являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений одним R^7 . R^7 можуть бути вибрані з: фтору, метилу, метокси і $-CH_2OH$.

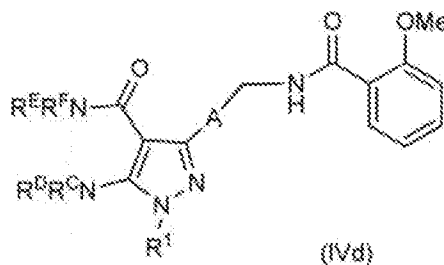
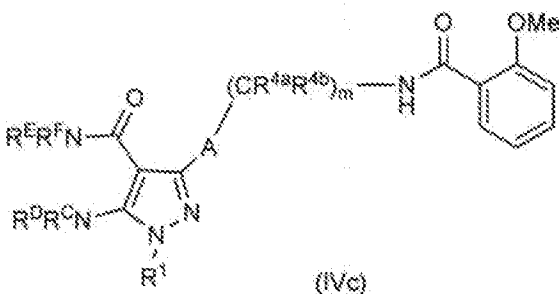
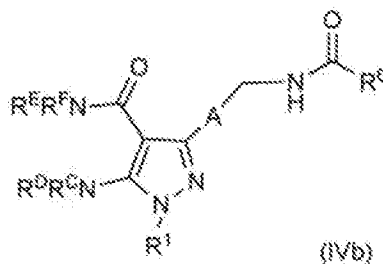
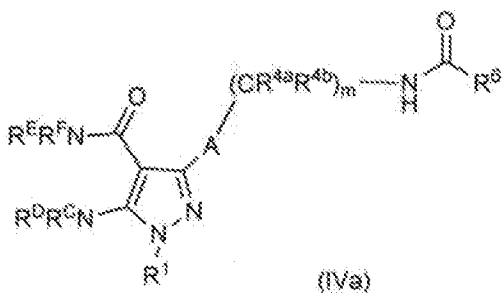
15 У варіантах реалізації R^3 являє $-C(O)NR^{EF}$. У переважному варіанті R^3 являє $-C(O)NHMe$ або $-C(O)NH_2$.

У варіантах реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки Формули (IV) або їх фармацевтично прийнятні солі:

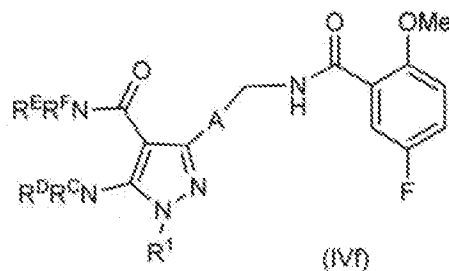
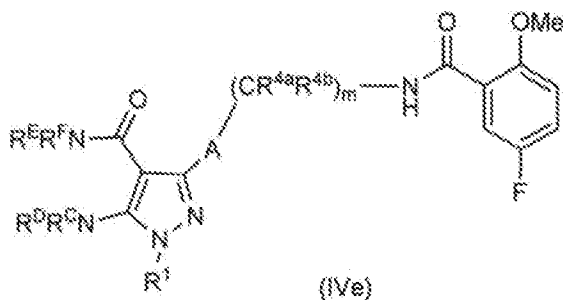


20 У варіантах реалізації R^2 являє групу, вибрану з: галогену, C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу і $-NR^{CD}$. У переважному варіанті R^2 являє Cl, CHF_2 , CF_3 , NH_2 , $NHPh$, $NHMe$, $NHEt$ і NH^iPr .

У варіантах реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (IVa), (IVb), (IVc) або (IVd) або їх фармацевтично прийнятні солі:



30 У додаткових або альтернативних варіантах реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (IVe) або (IVf) або їх фармацевтично прийнятні солі:



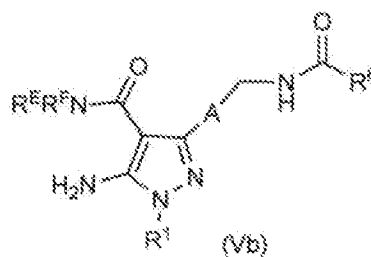
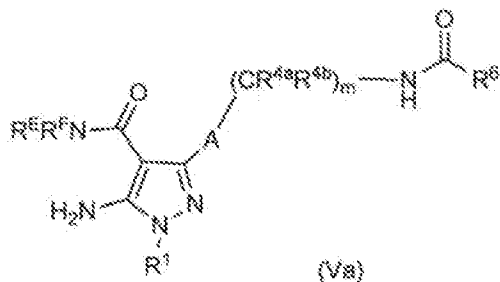
В одному з варіантів реалізації R^C і R^D у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, незаміщеної C_{3-10} карбоциклічної групи (необов'язково C_{3-6} карбоциклічної групи або фенілу), 3-10-членної гетероциклічної групи (необов'язково 3-6-членної гетероциклічної групи). У переважному варіанті R^C і R^D незалежно вибрані з: H, метилу, етилу, ізопропілу, дифторметилу, трифторметилу, циклопропілу, фенілу, піридилу та сек-бутилу. Наприклад, R^C являє собою H і R^D вибраний з: H, метилу, етилу, ізопропілу, дифторметилу, трифторметилу, циклопропілу, фенілу, піридилу та сек-бутилу.

В одному з варіантів реалізації R^C і R^D у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, незаміщеної C_{3-10} карбоциклічної групи (необов'язково C_{3-6} карбоциклічної групи), 3-10-членної гетероциклічної групи (необов'язково 3-6-членної гетероциклічної групи). У переважному варіанті R^C і R^D незалежно вибрані з: H, метилу, етилу, ізопропілу, трифторметилу, циклопропілу, фенілу, піридилу та сек-бутилу. Особливо переважні варіанти реалізації R^C і R^D являють собою H.

У варіантах реалізації R^E і R^F у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, незаміщеної C_{3-10} карбоциклічної групи (необов'язково C_{3-6} карбоциклічної групи), 3-10-членної гетероциклічної групи (необов'язково 3-6-членної гетероциклічної групи). У варіантах реалізації R^E і R^F у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, (у переважному варіанті R^E і R^F у кожному випадку незалежно вибрані з: H, метилу й етилу). У варіантах реалізації R^E і R^F являють собою H.

У варіантах реалізації R^C , R^D , R^E і R^F являють собою H.

У варіантах реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (Va) і (Vb) або їх фармацевтично прийнятні солі:



R^2 являє групу, вибрану з: -OH, галогену, C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкілу, C_{6-10} арилу, 3-10-членної гетероциклічної групи, C_{1-8} алкілу, заміщеного групою -OR^C, C_{1-8} алкілу, заміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою, C_{1-8} алкілу, заміщеного 3-10-членною гетероциклічною групою та -NR^CR^D.

У варіантах реалізації R^2 являє групу, вибрану з: галогену, C_{1-8} алкілу або -NR^CR^D, причому R^C і R^D у кожному випадку незалежно вибрані з: H або C_{1-4} алкілу.

У варіантах реалізації R^2 являє групу, вибрану з: фтору, метилу, етилу, циклопропілу, трифторметилу, дифторметилу, морфолінілу, -CH₂OH і -NR^CR^D, причому R^C і R^D у кожному випадку незалежно вибрані з: H, метилу, етилу, ізопропілу, трифторметилу, циклопропілу, фенілу, піридилу та сек-бутилу.

У переважному варіанті R^2 являє собою NH₂ або Me.

У варіантах реалізації R^3 являє -C(O)NR^ER^F, C_{1-6} алкіл, заміщений -OR^G або C_{1-6} галогеналкіл, при цьому необов'язково R^E і R^F у кожному випадку незалежно вибрані з: H або C_{1-4} алкіл (у переважному варіанті R^E і R^F у кожному випадку незалежно вибрані з: H, метилу й етилу, і R^G вибраний з: H або C_{1-4} алкілу).

У варіантах реалізації один із R^E і R^F являє собою H, а інший вибраний з

У варіантах реалізації R^3 являє $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $-CF_3$ або $-CHF_2$.

У переважному варіанті R^3 являє $-C(O)NH_2$.

У варіантах реалізації R^2 являє собою NH_2 або Me , і R^3 являє собою $-C(O)NH_2$. В особливо переважному варіанті реалізації R^2 являє собою NH_2 , і R^3 являє собою $-C(O)NH_2$.

5 У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H , і R^2 являє собою NH_2 , і R^3 являє собою $-C(O)NH_2$. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H , R^5 являє собою H , і R^2 являє собою NH_2 , і R^3 являє собою $-C(O)NH_2$. У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H , R^5 являє собою H , R^6 являє собою фторметоксифеніл або метоксифеніл, R^2 являє собою NH_2 , і R^3 являє собою $-C(O)NH_2$.
10 У варіантах реалізації m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H , R^5 являє собою H , R^6 являє собою метоксифеніл, R^2 являє собою NH_2 , і R^3 являє собою $-C(O)NH_2$.

R^1 являє групу, вибрану з: C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{2-8} алкілового ефіру, $-C(O)R^A$, C_{3-10} карбоциклічної групи, 3-10-членної гетероциклічної групи, C_{1-8} алкілу, заміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою, і C_{1-8} алкілу, заміщеного 3-10-членною гетероциклічною групою, причому кожна з вищезгаданих груп є незаміщеною або містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкілового ефіру, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, C_{1-4} алкілу, заміщеного групою $-OR^A$, C_{1-4} алкокси, заміщеного групою $-OR^A$;

причому R^A і R^B незалежно вибрані з: H , C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, бензилу або C_{1-4} алкілу, заміщеного групою $-OR^H$.

R^1 являє групу, вибрану з: C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{2-8} алкілового ефіру, $-C(O)R^A$, C_{3-10} карбоциклічної групи, 3-10-членної гетероциклічної групи, C_{1-8} алкілу, заміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою й C_{1-8} алкілу, заміщеного 3-10-членною гетероциклічною групою, причому кожна з вищезгаданих груп є незаміщеною або містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкілового ефіру, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, C_{1-4} алкілу, заміщеного групою $-OR^A$, C_{1-4} алкокси, заміщеного групою $-OR^A$;

причому R^A вибраний з: H , C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, бензилу або C_{1-4} алкілу, заміщеного групою $-OR^H$.

R^1 являє групу, вибрану з: C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкілового ефіру, $-C(O)R^A$, C_{3-10} циклоалкілу (переважно C_{3-6} циклоалкілу), C_{6-10} арилу (переважно фенілу або інданілу), 3-10-членного гетероциклоалкілу (необов'язково 3-6-членного), 3-10-членного гетероарилу (необов'язково 3-6-членного, наприклад, 5- або 6-членного), C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{3-10} циклоалкілом (переважно C_{3-6} циклоалкілом), C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{6-10} арилом (переважно фенілом), C_{1-6} алкілу, заміщеного 3-10-членним гетероциклоалкілом (необов'язково 3-6-членним), і C_{1-6} алкілу, заміщеного 3-10-членним гетероарилом (необов'язково 3-6-членним, наприклад, 5- або 6-членним), причому кожна з вищезгаданих груп є незаміщеною або містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкілового ефіру, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, C_{1-4} алкілу, заміщеного групою $-OR^A$, C_{1-4} алкокси, заміщеного групою $-OR^A$,

де R^A вибраний з: H , C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, бензилу або C_{1-4} алкілу, заміщеного групою $-OR^H$.

У варіантах реалізації R^1 вибраний із заміщених або незаміщених: метилу, етилу, ізо-пропілу, пропілу, гексилу, трет-гексилу, трет-бутилу, трифторетилу, трифторпропілу, трифторбутилу, дифторпропілу, хлорпропілу, пропілового ефіру, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, інданілу, біцикло[3.1.0]гексилу, оксетану, тетрагідропіранілу, тетрагідрофуранілу, піролідинілу, піперидинілу, фенілу, піридилу, тіазолілу, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного оксетаном, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного морфоліном, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного тетразолом, C_{1-4} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного піперидином, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного циклогексилу, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного циклопентилом, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного тетрагідропіранілом, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного піролідинілом, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного піридинілом, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного фенілом, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного тетрагідрофураном, і C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного циклопропілом.

У варіантах реалізації R^1 вибраний із заміщених або незаміщених: метилу, етилу, ізо-пропілу, трет-гексилу, трет-бутилу, трифторетилу, пропілового ефіру, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, інданілу, біцикло[3.1.0]гексилу, оксетану, тетрагідропіранілу, фенілу, піридилу, C_{1-8} алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного

оксетаном, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного морфоліном, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного тетразолом, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного піперидином, і C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного циклогексилном.

У переважному варіанті R¹ містить від 1 до 5 замісників (необов'язково від 1 до 4), вибраних із: галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкілового ефіру, -OR^A, -CN, =O, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, 5- або 6-членного гетероарилу, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, C₁₋₄алкілу, заміщеного групою -OR^A, C₁₋₄алкокси, заміщеного групою -OR^A, або єдиний атом в R¹ містить два замісники з утворенням 3-6-членного гетероциклоалкільного або циклоалкільного кільця.

У варіантах реалізації R¹ містить від 1 до 4 замісників, вибраних із: -OH, =O, -OMe, -CN, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трет-бутилу, CF₃, Cl, F, -OBn, -CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)NMe₂, -C(O)NHOMe, піридинілу, піролідинілу, оксетанілу, тетрагідропіранілу або тетрагідрофуранілу, або єдиний атом в R¹ містить два замісники з утворенням оксетану або оксетану.

Необов'язково, R¹ містить від 1 до 5 замісників (необов'язково від 1 до 3), вибраних із: галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкілового ефіру, -OR^A, -CN, =O, -C(O)OR^A, C₁₋₄алкілу, заміщеного групою -OR^A, C₁₋₄алкокси, заміщеного групою -OR^A. У варіантах реалізації R¹ містить від 1 до 3 замісників, вибраних із: -OH, =O, -OMe, -CN, метилу, CF₃, Cl, F, -OBn або -CO₂Et.

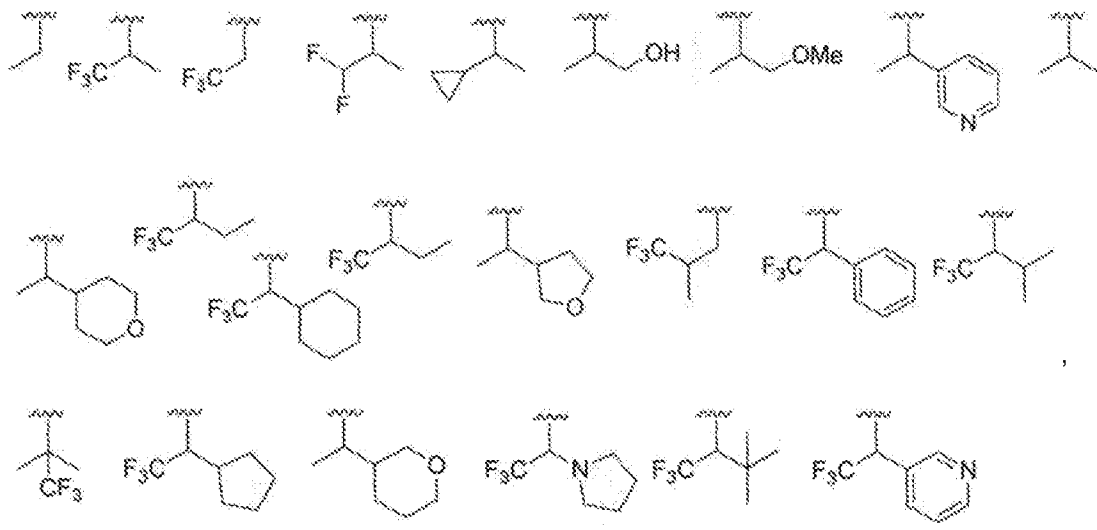
У варіантах реалізації R¹ вибраний із заміщених або незаміщених: метилу, етилу, ізопропілу, трет-гексилу, трет-бутилу, трифторетилу, пропілового ефіру, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, інданілу, біцикло[3.1.0]гексилу, оксетану, тетрагідропіранілу, фенілу, піридилу, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного оксетаном, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного морфоліном, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного тетразолом, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного піперидином, і C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного циклогексилном,

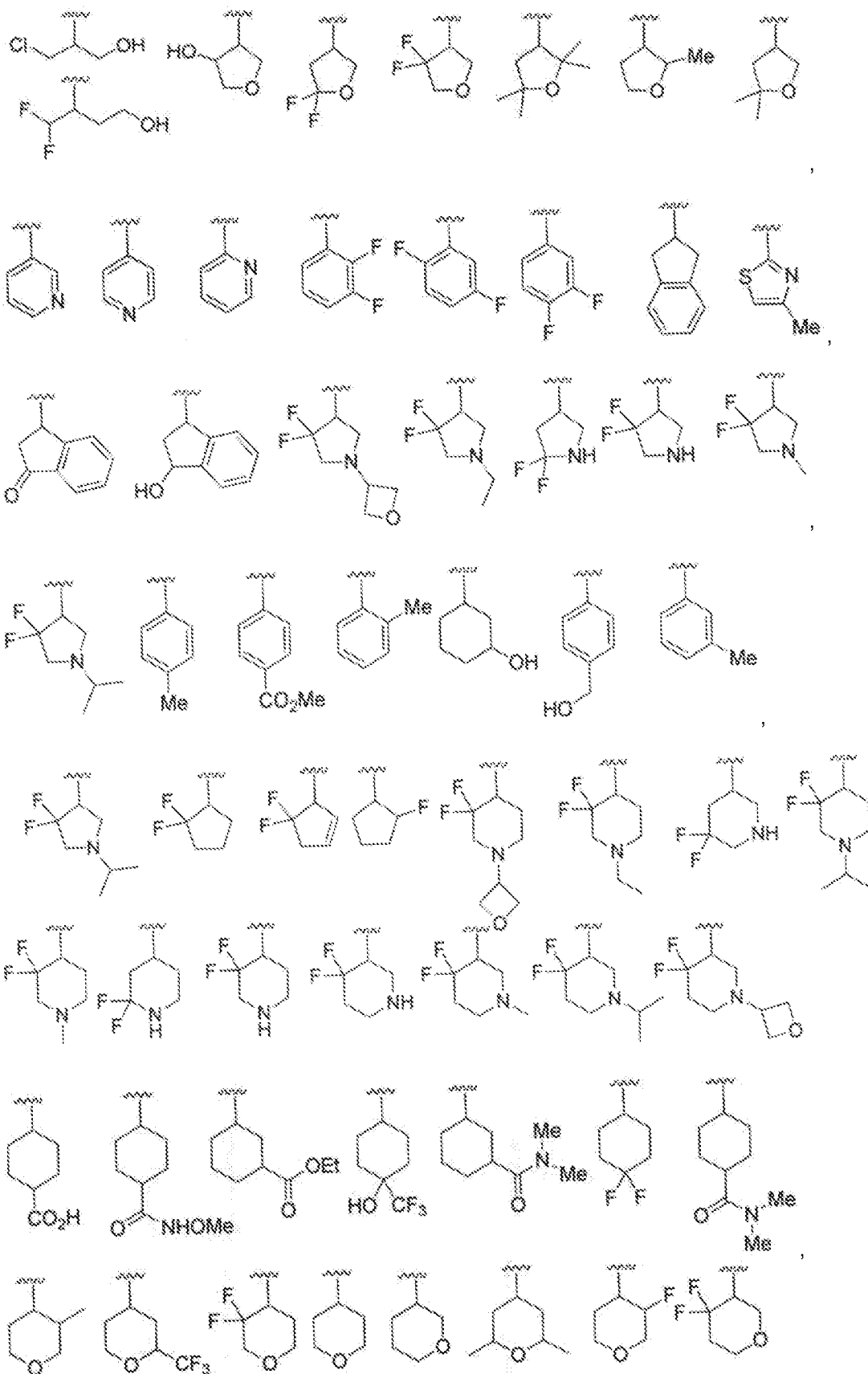
де R¹ містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: -OH, =O, -OMe, -CN, метилу, CF₃, Cl, F, -OBn або -CO₂Et.

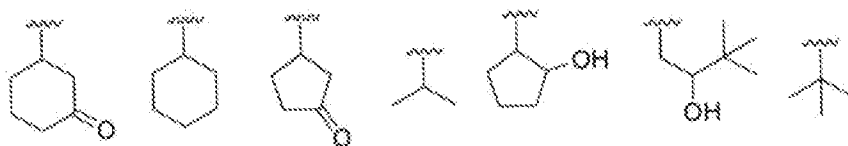
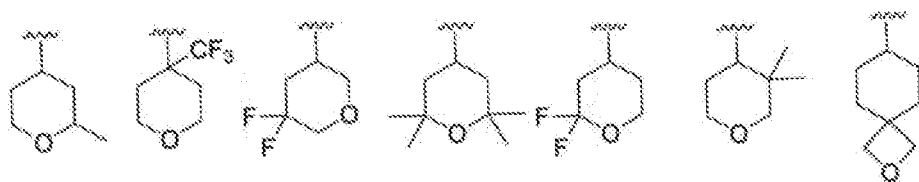
У варіантах реалізації R¹ містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: метилу, етилу, ізопропілу, трет-гексилу, трет-бутилу, трифторетилу,

причому R¹ містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: -OH, =O, -OMe, -CN, метилу, CF₃, Cl, F, -OBn або -CO₂Et.

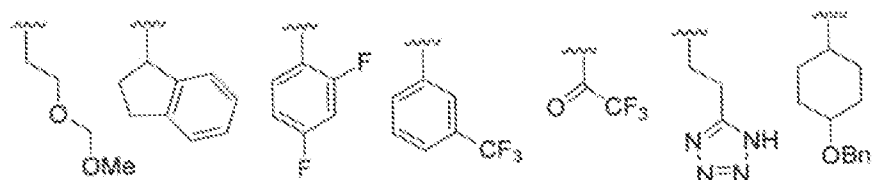
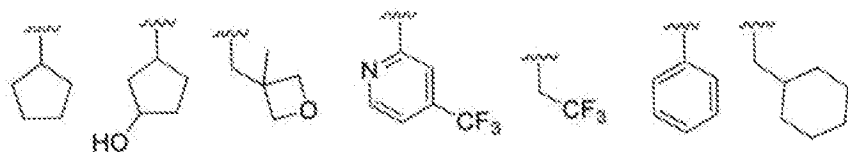
R¹ можуть бути вибрані з:



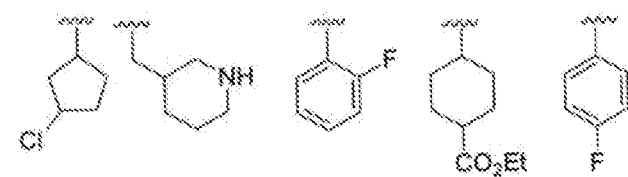
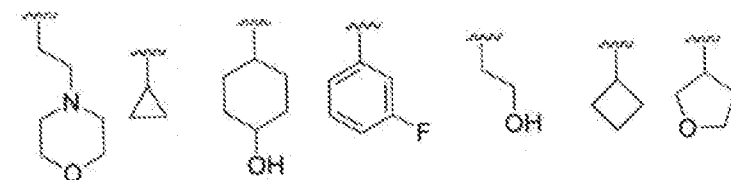
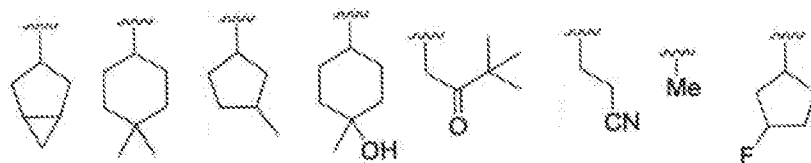




5

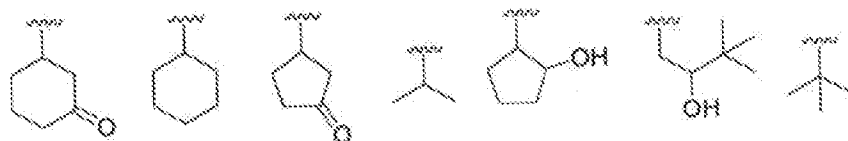


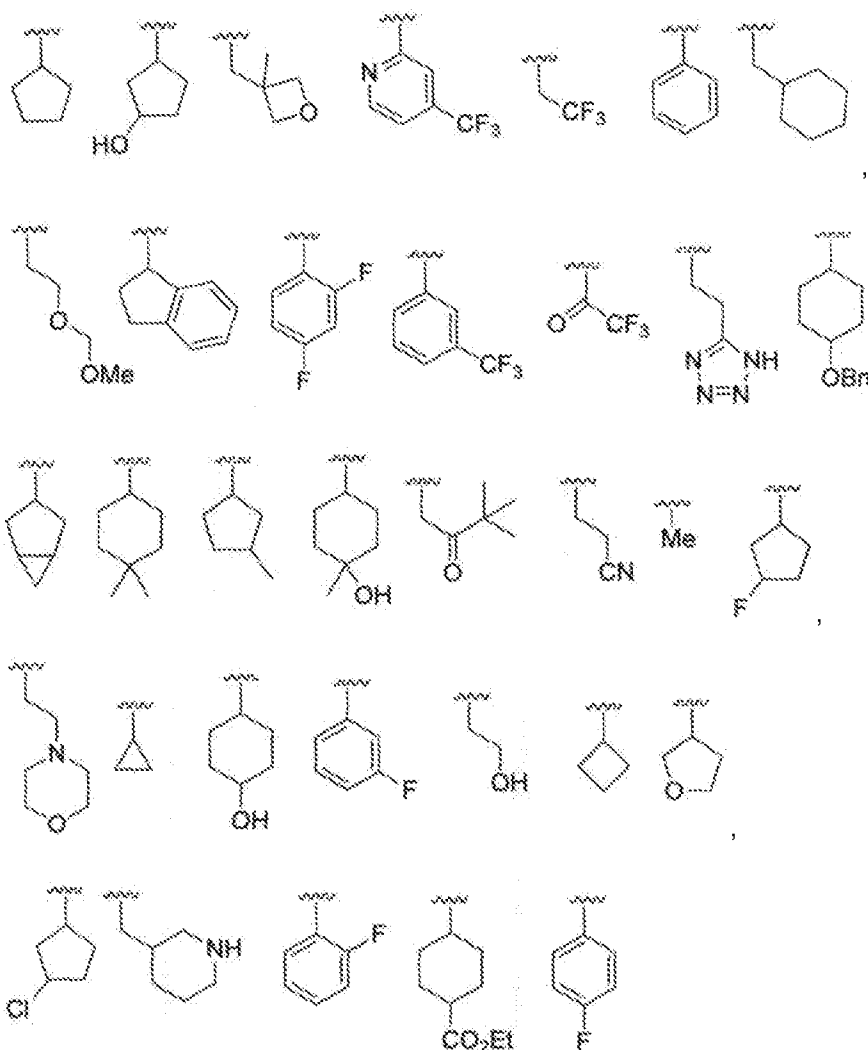
10



15

R¹ може бути вибраний з:





5

10

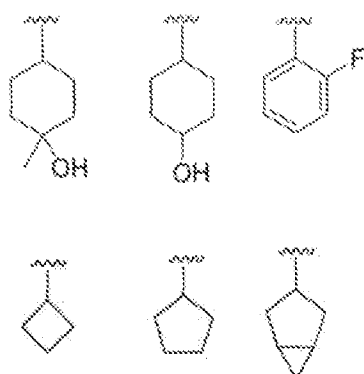
У варіантах реалізації R^1 вибраний із заміщених або незаміщених: C_{3-10} карбоциклічної групи, причому, якщо R^1 заміщений, він містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C_{1-4} алкілу або $-OR^A$, причому R^A вибраний з H або C_{1-4} алкілу.

15

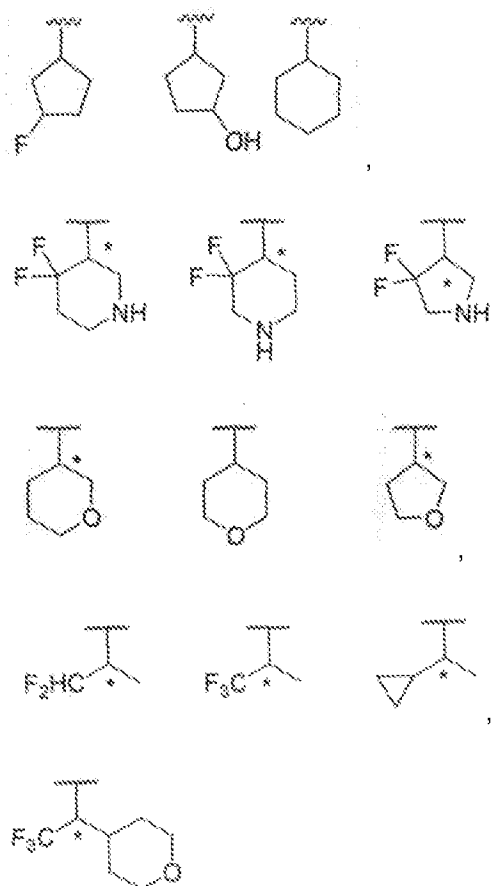
У варіантах реалізації R^1 вибраний із заміщених або незаміщених: C_{3-6} циклоалкілу або фенілу, причому якщо R^1 заміщений, він містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C_{1-4} алкілу або $-OR^A$, причому R^A вибраний з H або C_{1-4} алкілу.

[0082] У переважних варіантах реалізації R^1 вибраний із заміщених або незаміщених: циклогексила, феніла, циклобутила, цикlopентила, біцикло[3.1.0]гексила, піперидиніла, піролідиніла, тетрагідропіраніла, тетрагідрофураніла, дифторізопропіла, трифторізопропіла, (циклопропіл)етилу або (тетрагідропіраніл)етилу. Відповідно, R^1 може бути вибраний з:

20

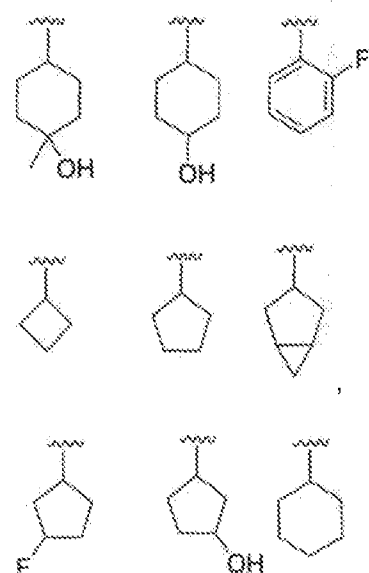


25



5

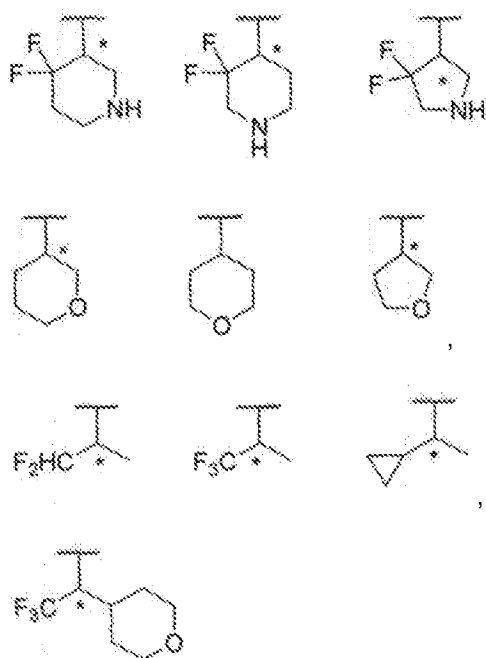
У переважних варіантах реалізації R^1 вибраний із заміщених або незаміщених: циклогексили, фенолі, циклобутилу, циклопентилу або біцикло[3.1.0]гексили. У переважному варіанті R^1 можуть бути вибрані з:



15

20

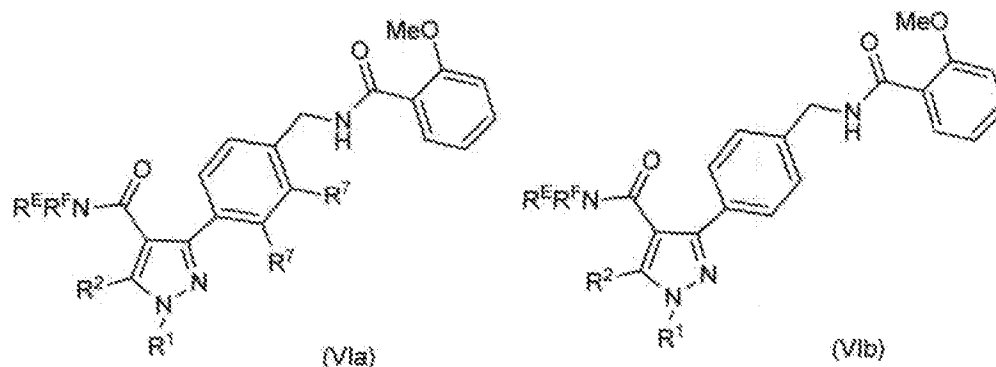
У переважних варіантах реалізації R^1 вибраний із заміщених або незаміщених: піперидинілу, піролідинілу, тетрагідропіранілу, тетрагідрофуранілу, дифторізопропілу, трифторізопропілу, (циклопропіл)етилу або (тетрагідропіраніл)етилу. Відповідно, R^1 можуть бути вибрані з:



5

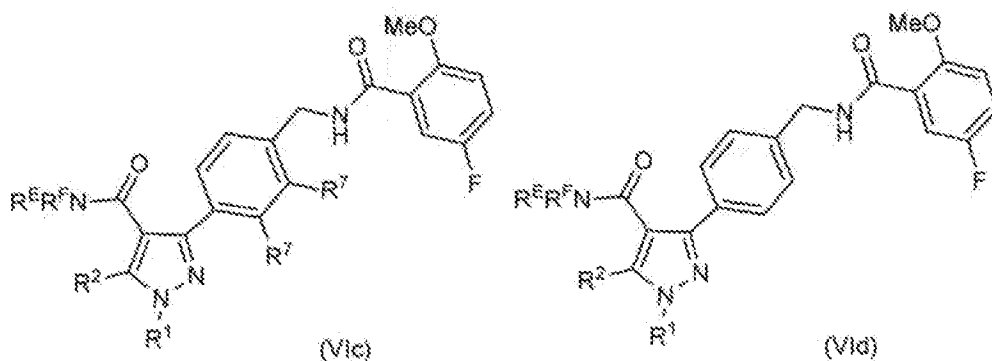
В одному з варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (Via) і (Vlb) або їх фармацевтично прийнятні солі:

10



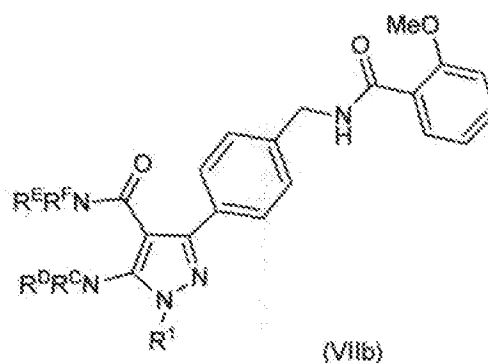
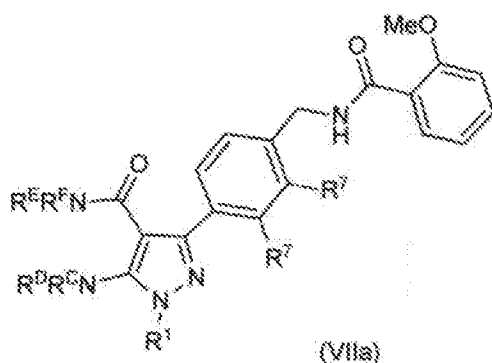
[0086] В альтернативному варіанті сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (Vic) і (Vld) або їх фармацевтично прийнятні солі:

15



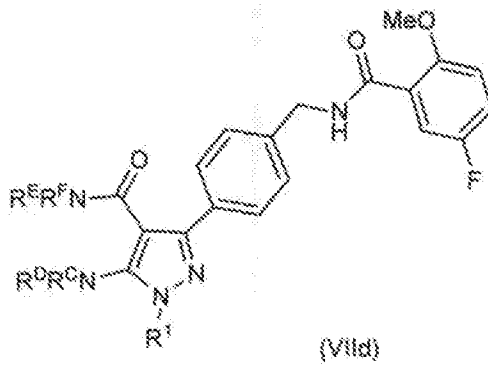
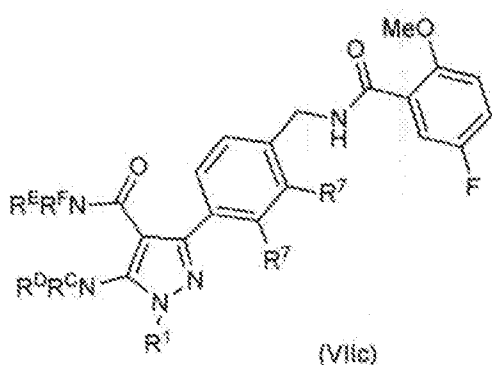
В одному з варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (1), може являти собою сполуки формул (Vila) і (VIlb) або їх фармацевтично прийнятні солі:

20



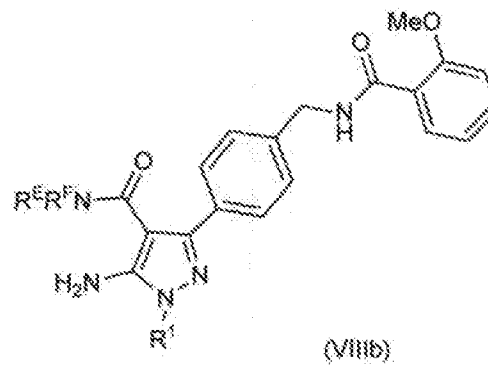
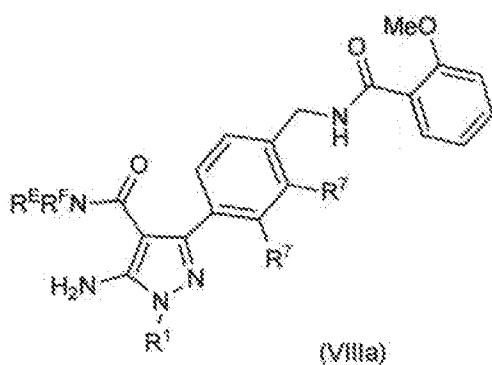
В альтернативному варіанті сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (VIIc) і (VIIId) або їх фармацевтично прийнятні солі:

5



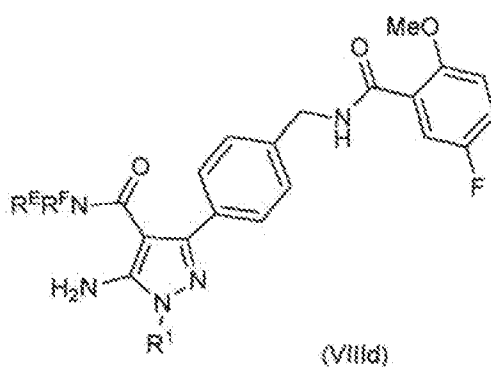
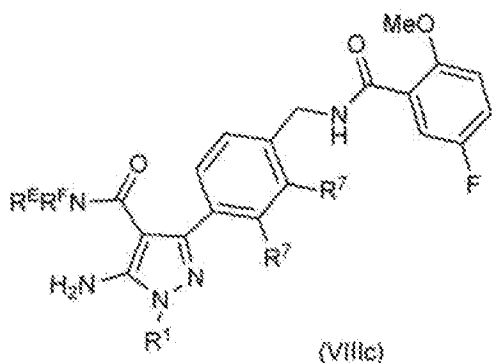
В одному з варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (VIIa) і (VIIb) або їх фармацевтично прийнятні солі:

10



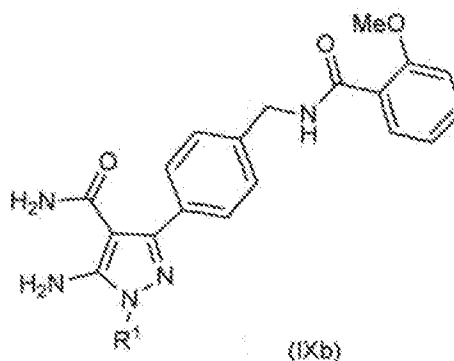
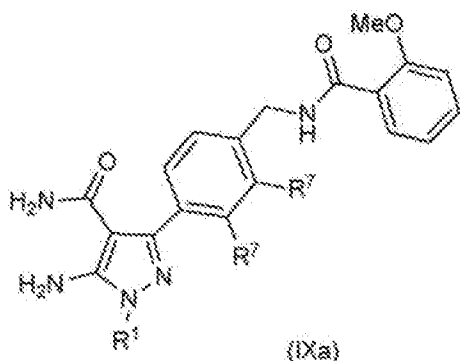
В альтернативному варіанті сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (VIIc) і (VIIId) або їх фармацевтично прийнятні солі:

15



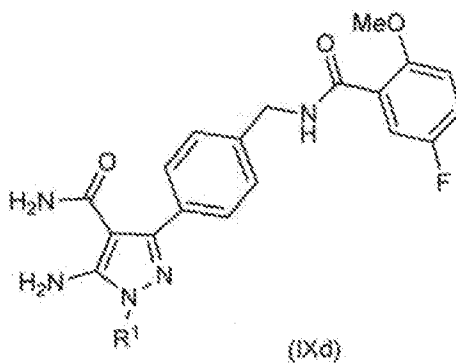
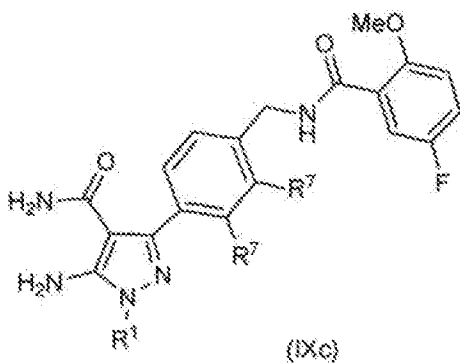
В одному з варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (IXa) і (IXb), або їх фармацевтично прийнятні солі:

5



В альтернативному варіанті сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (IXc) і (IXd) або їх фармацевтично прийнятні солі:

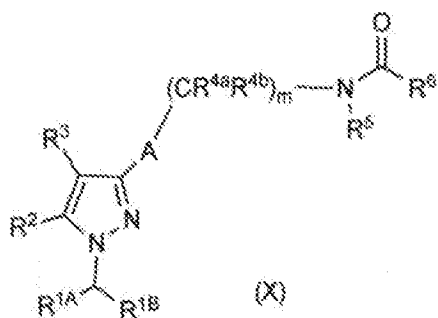
10



Для сполук формул (Via), (Vila), (Villa), (IXa), (Vic), (VIIc), (VIIIc) і (IXc) R⁷ може відповідати визначенню, даному в будь-якій іншій частині даного тексту, у переважному варіанті R⁷ може бути вибраний з: H, фтору, метилу, метокси і -CH₂OH.

15

В особливо переважному варіанті реалізації винаходу R¹ являє собою . Відповідно, сполука, згідно з формулою (I) може являти собою сполуку Формули (X) або її фармацевтично прийнятну сіль:

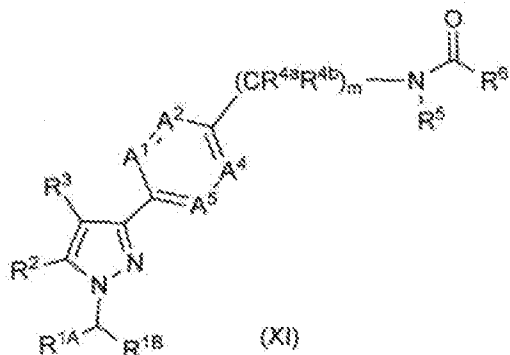


де R^{1A} вибраний з C_{1-2} -алкілу або C_{1-2} -галогеналкіл, і R^{1B} вибраний з незаміщеного C_{1-4} -алкілу, C_{1-4} -галогеналкілу, C_{1-4} -алкілу, заміщеного групою OH, C_{1-4} -алкілу, заміщеного групою OMe, 5- або 6-членного гетероарильного, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, фенілу або C_{3-10} -карбоциклічної групи (такої як 3-10-членне циклоалкільне кільце); за умови, що якщо R^{1A} являє собою C_{1-2} -алкіл, то R^{1B} не є незаміщеним C_{1-4} -алкілом.

У переважному варіанті R^{1A} вибраний з метилу, дифторметилу або трифторметилу, і R^{1B} вибраний з метилу, етилу, пропілу, трифторметилу, дифторметилу, трифторетилу, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OMe$, піролідинілу, піперидинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піридинілу, фенілу, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу або циклогексилу; за умови, що, якщо R^{1A} не є метилом, то R^{1B} не є метилом, етилом або пропілом. У варіантах реалізації R^{1A} являє собою трифторметил.

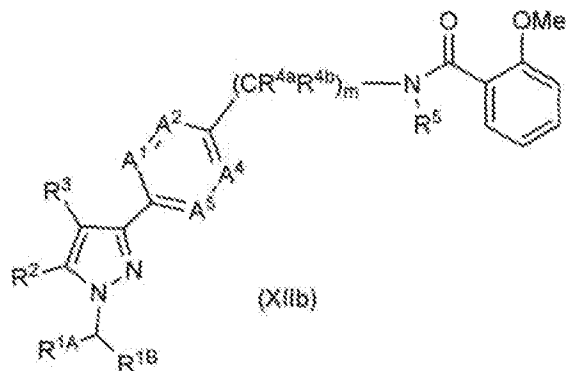
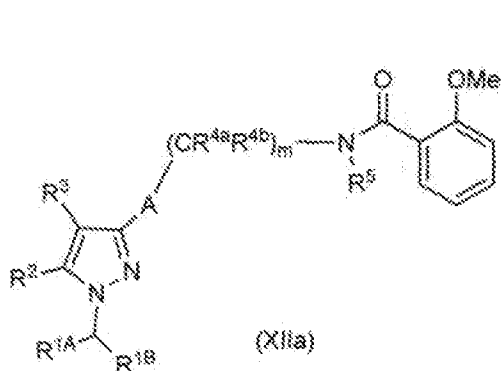
У переважному варіанті R^{1A} вибраний з метилу або трифторметилу, і R^{1B} вибраний з метилу, етилу, пропілу, трифторметилу, дифторметилу, трифторетилу, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, піролідинілу, піперидинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піридинілу, фенілу, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу або циклогексилу; за умови, що, якщо R^{1A} не є метилом, то R^{1B} не є метилом, етилом або пропілом. У варіантах реалізації R^{1A} являє собою трифторметил.

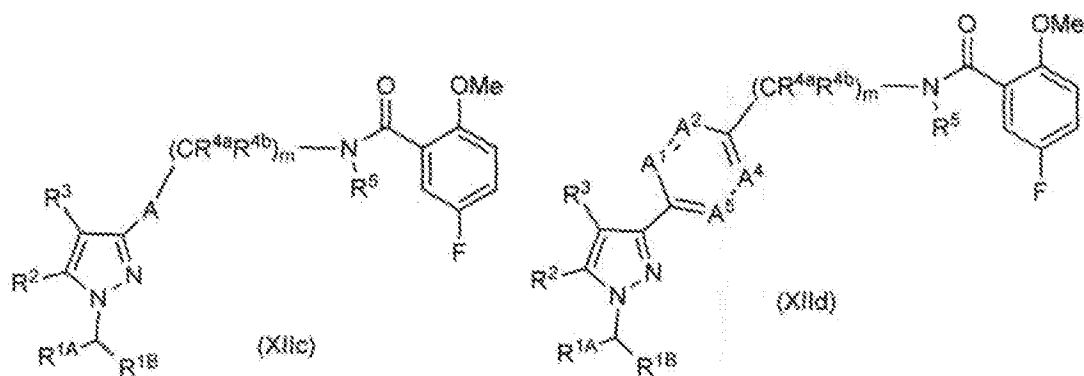
Сполуки, згідно з формулою (I), можуть являти собою сполуки Формули (II) або їх фармацевтично прийнятні солі:



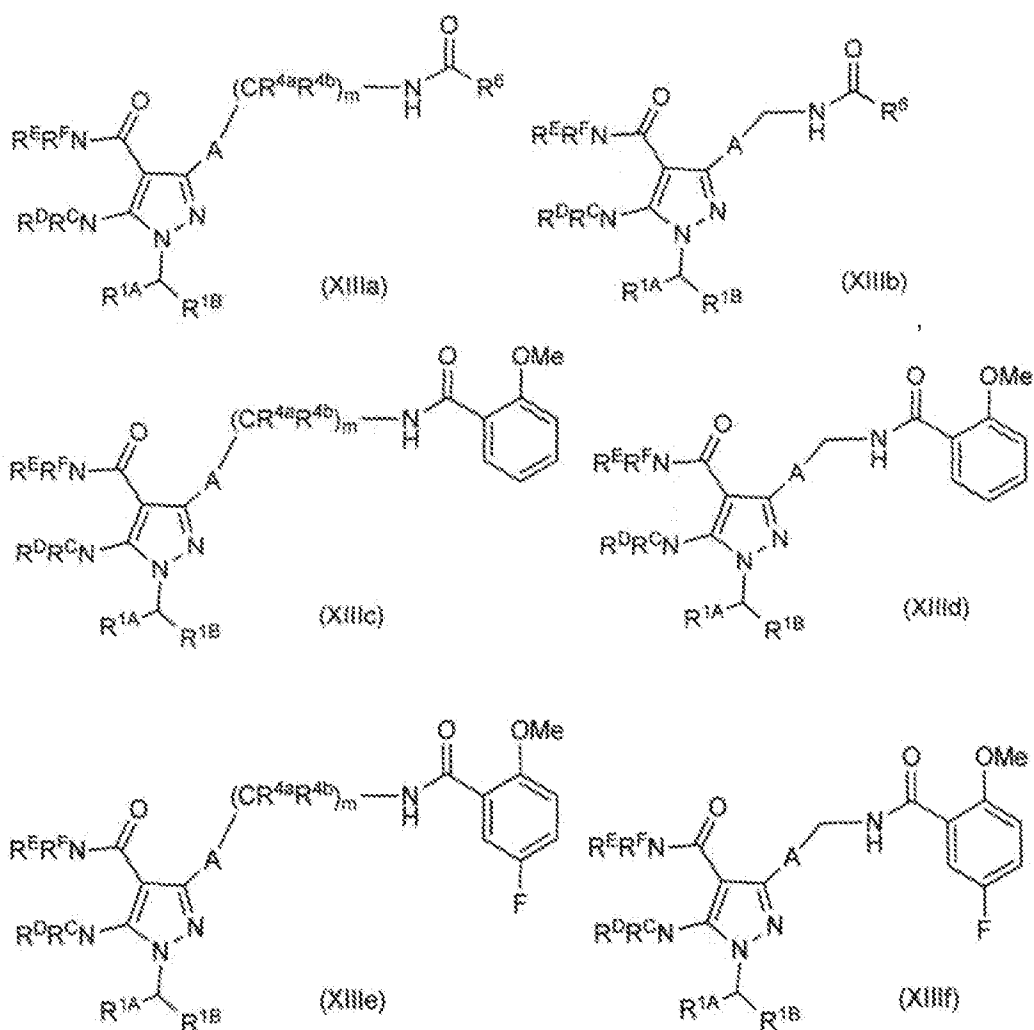
де 0, 1 або 2 в A^1 , A^2 , A^4 і A^5 незалежно вибрані з N, а інші являють собою CR^7 .

В одному з варіантів реалізації сполуки, згідно з формулою (I) являють собою сполуки формул (XIIa), (XIIb), (XIIc) і (XIId):



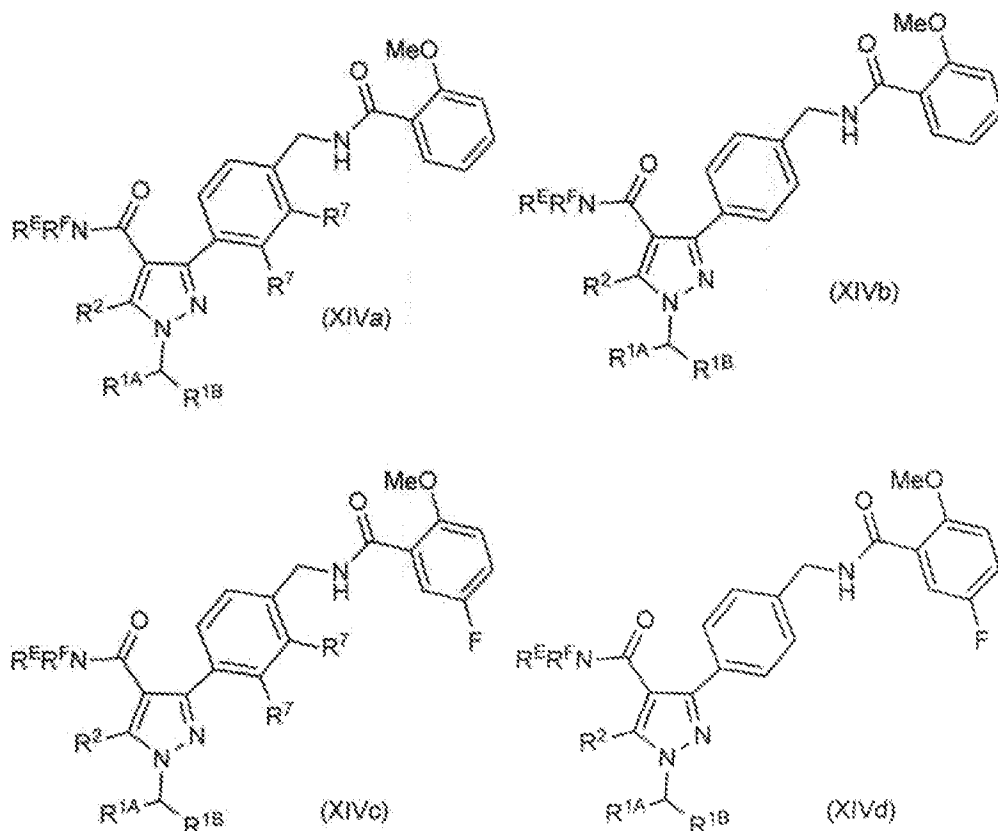


У варіантах реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc), (XIId), (XIIIe) або (XIIIf) або їх фармацевтично прийнятні солі:

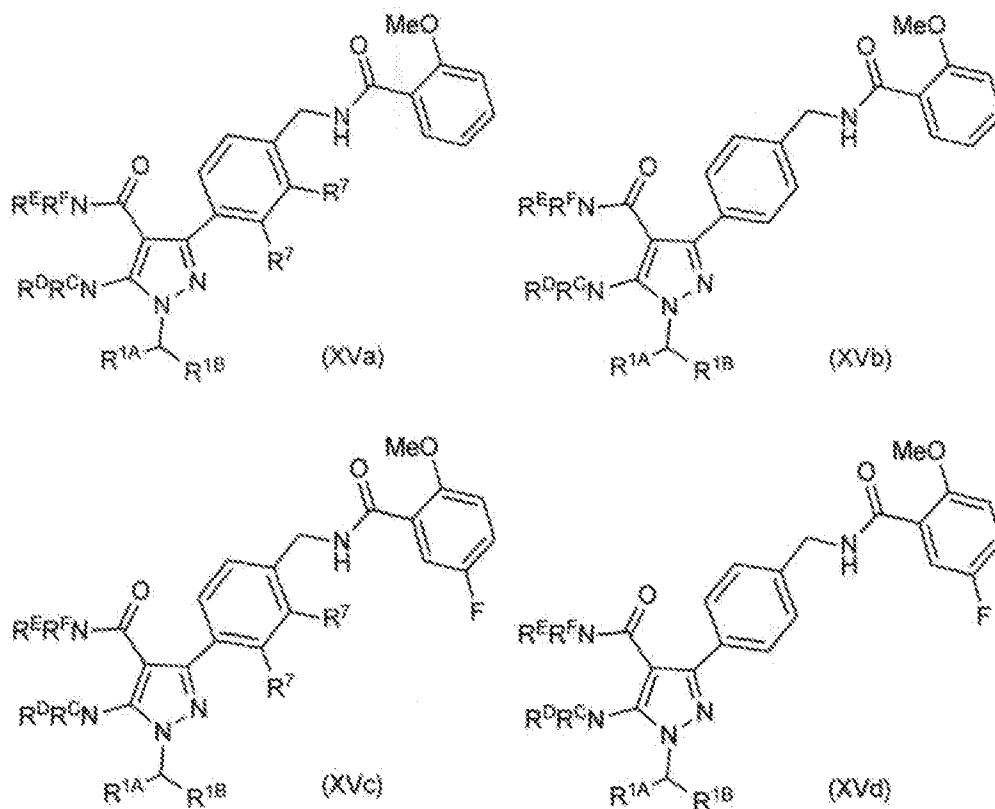


10

В одному з варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (XIVa), (XIVb), (XIVc) і (XIVd) або їх фармацевтично прийнятні солі:

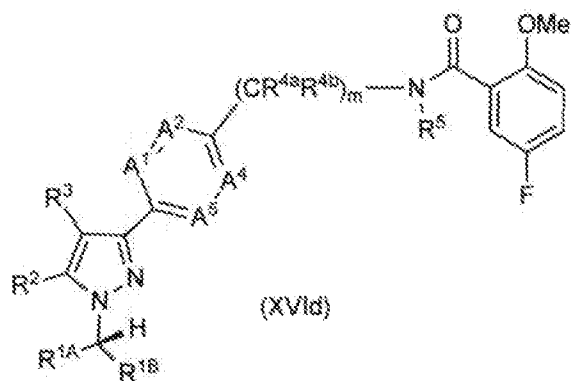
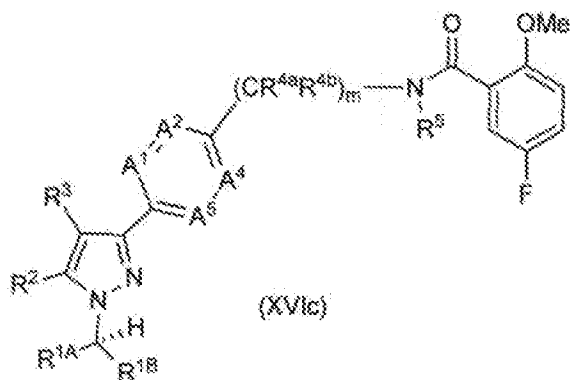
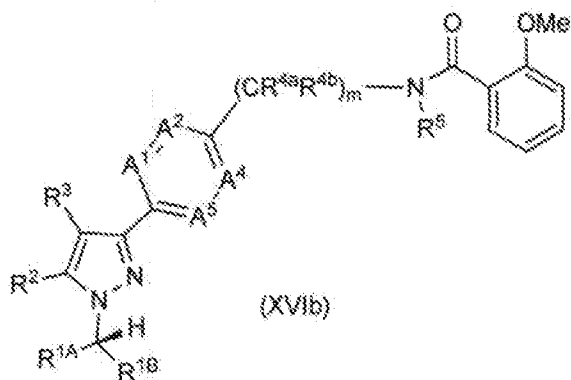
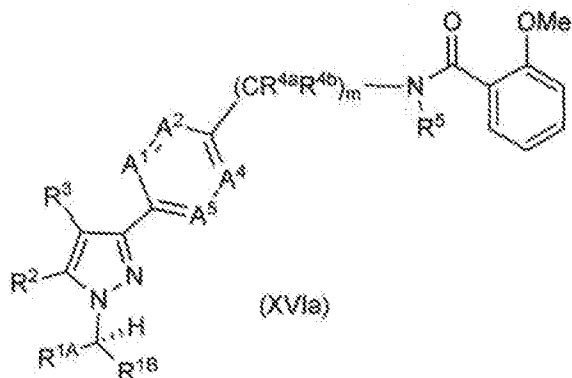


- 5 В одному з варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (XVa), (XVb), (XVc) і (XVd) або їх фармацевтично прийнятні солі:



В сполуках формул (XVa), (XVb), (XVc) і (XVd) R^C і R^D можуть являти собою H. В сполуках формул (XVa), (XVb), (XVc) і (XVd) R^E і R^F можуть являти собою H. В сполуках формул (XVa), (XVb), (XVc) і (XVd) R^C і R^D можуть являти собою H, і R^E і R^F можуть являти собою H.

В одному з варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (I), може являти собою сполуки формул (XVa), (XVb), (XVc) і (XVd) або їх фармацевтично прийнятні солі:



10

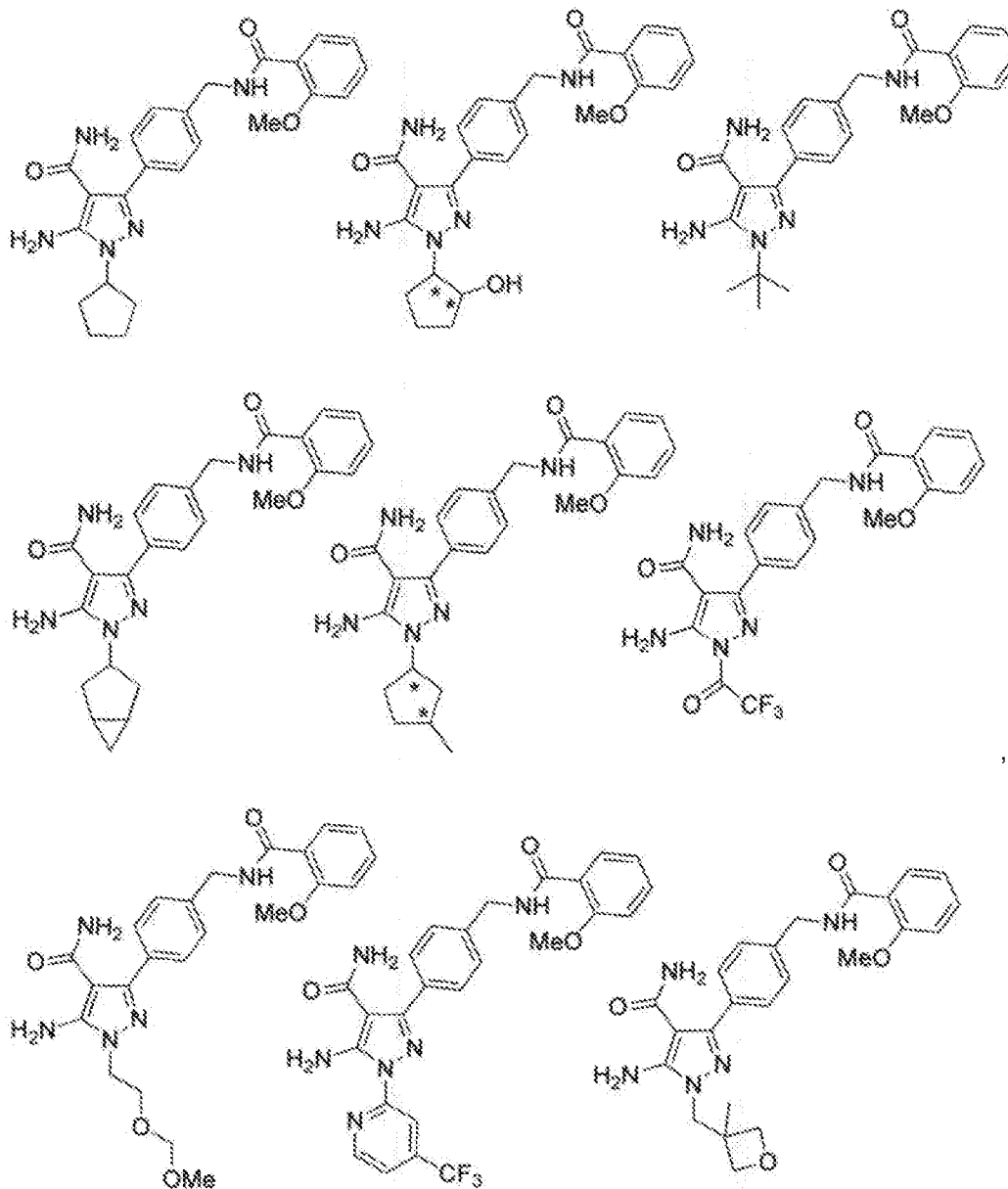
У варіантах реалізації сполук Формули (XVIa), (XVIb), (XVIc) і (XVI d) A^1 , A^2 , A^4 і A^5 являють собою CH, або A^1 , A^4 і A^5 являють собою CH, і A^2 являє собою CH, або A^2 , A^4 і A^5 являють собою CH, і A^1 являє собою CF.

5 У варіантах реалізації сполук Формули (XVIa), (XVIb), (XVIc) і (XVI d) R^2 являє $-NR^C R^D$ і R^3 являє $-C(O)NR^E R^F$. Необов'язково, R^C і R^D являють собою H, R^E і R^F являють собою H.

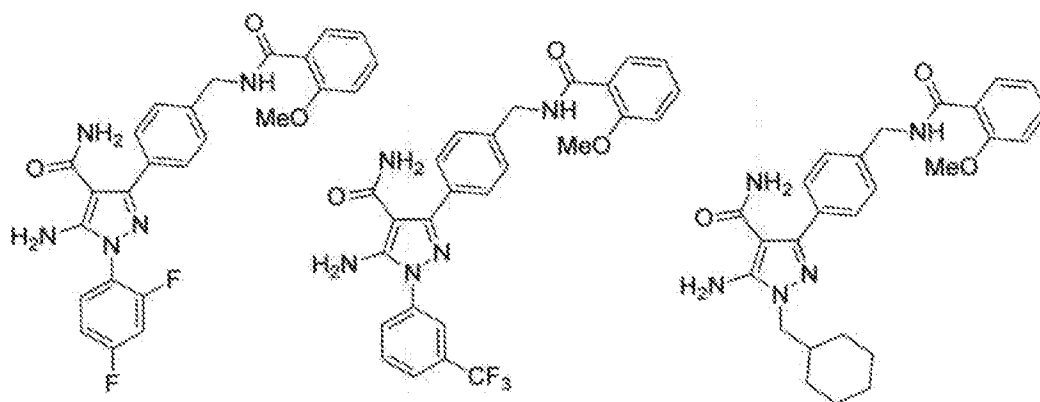
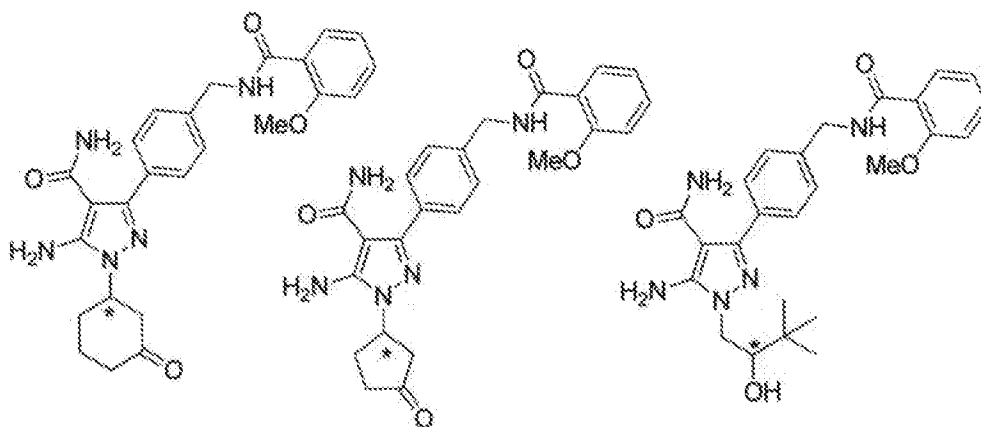
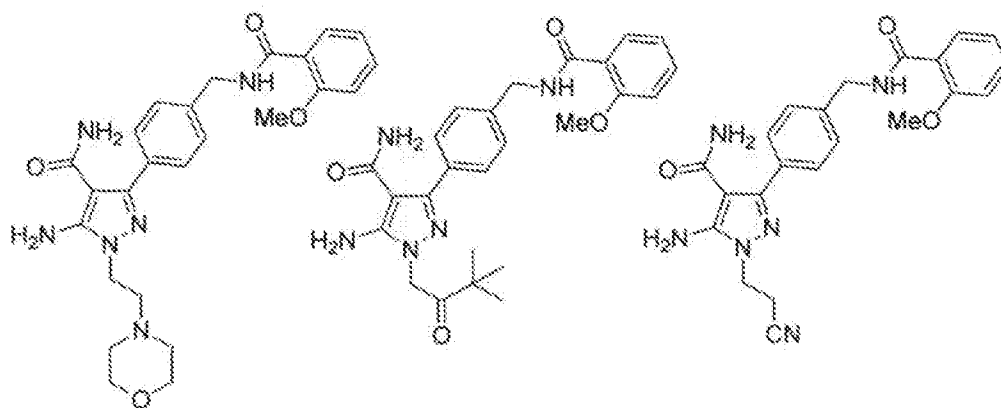
Споріднена група сполук, представлена формулою (X), тобто, де R^1 являє собою $-CHR^{1A}R^{1B}$, є активною спорідненою групою.

Переважні сполуки згідно з даним винаходом включають:

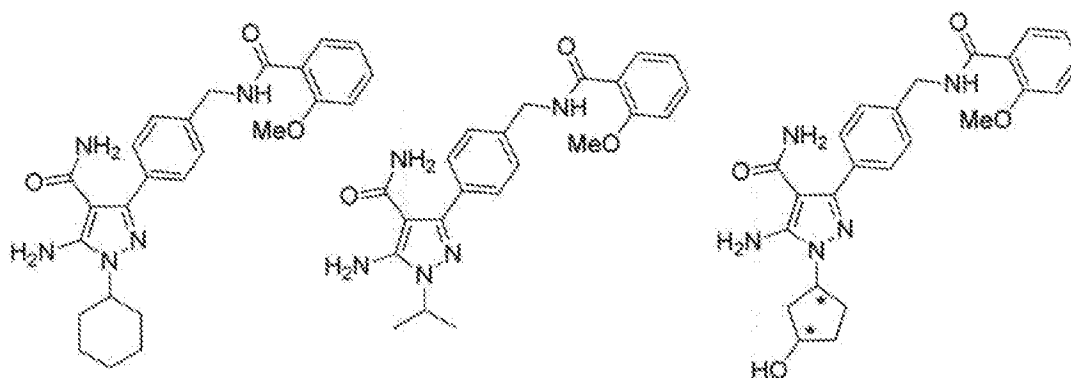
10

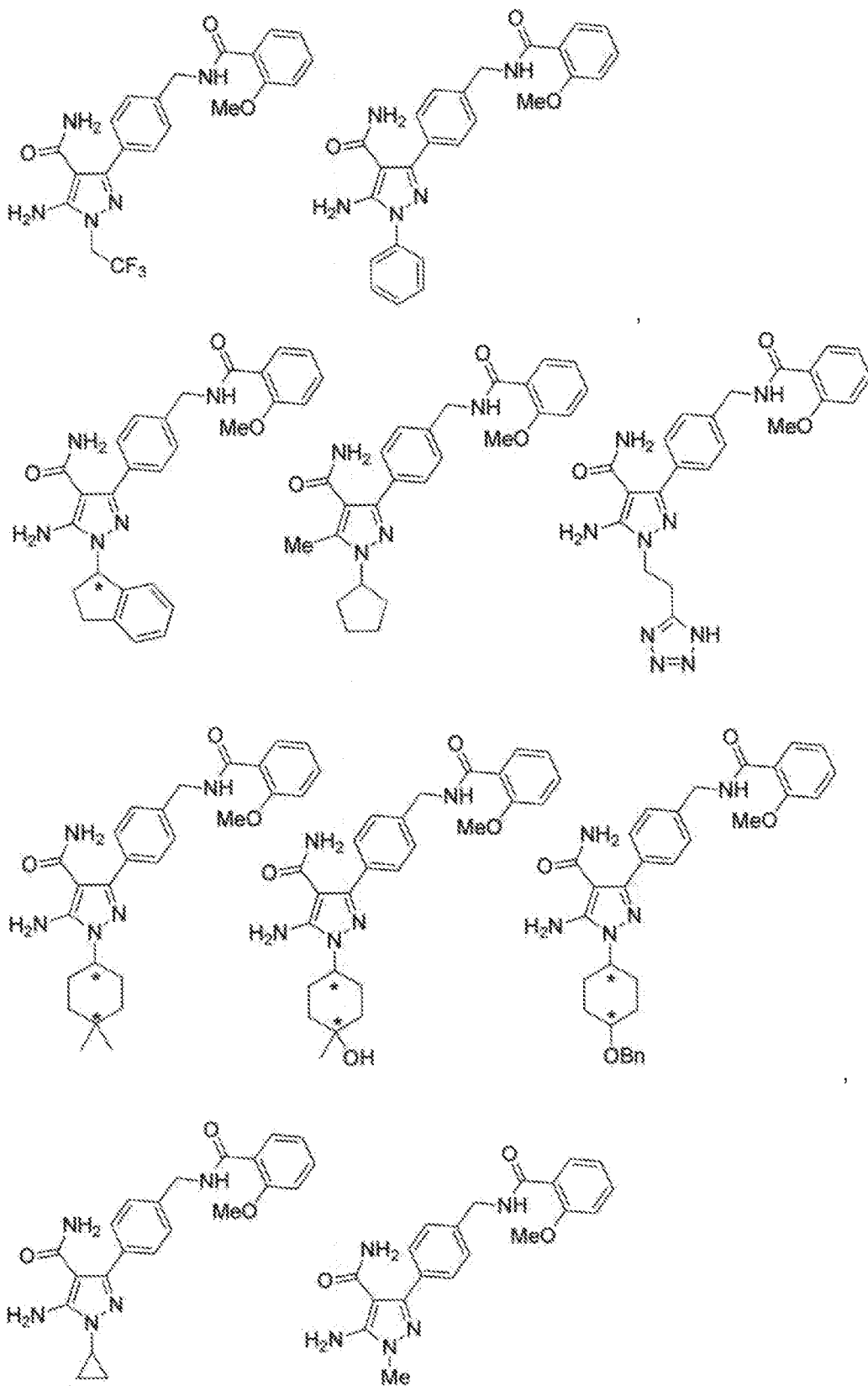


15

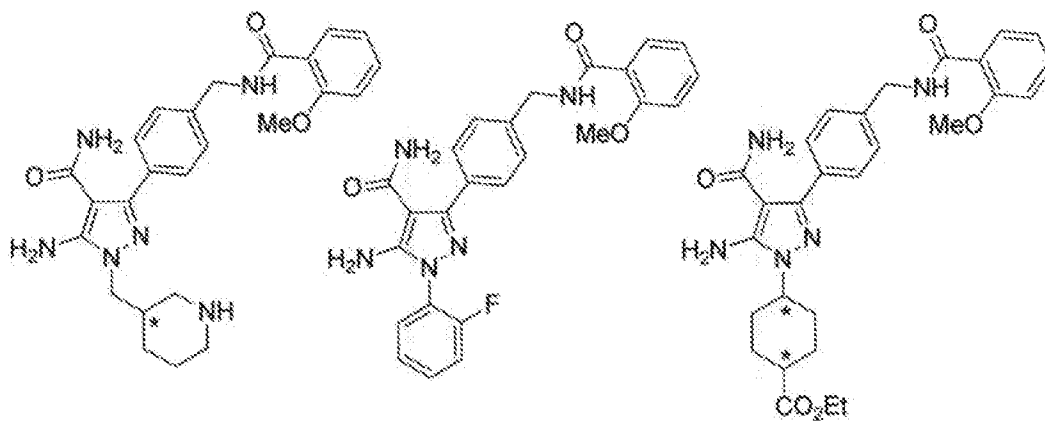
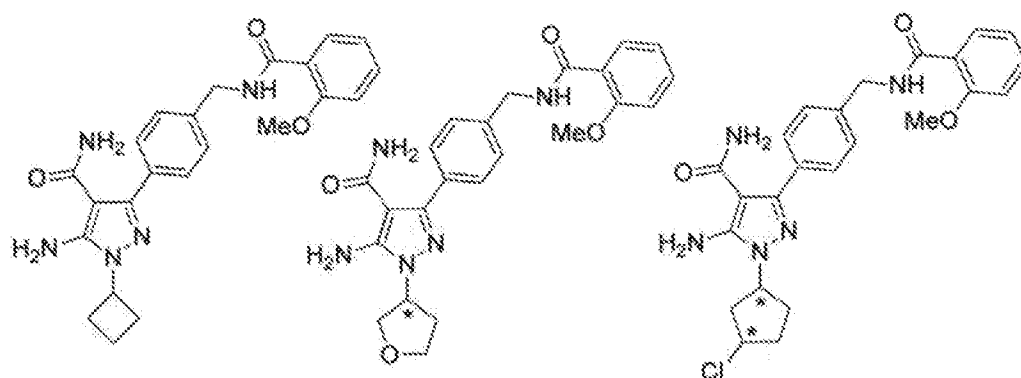
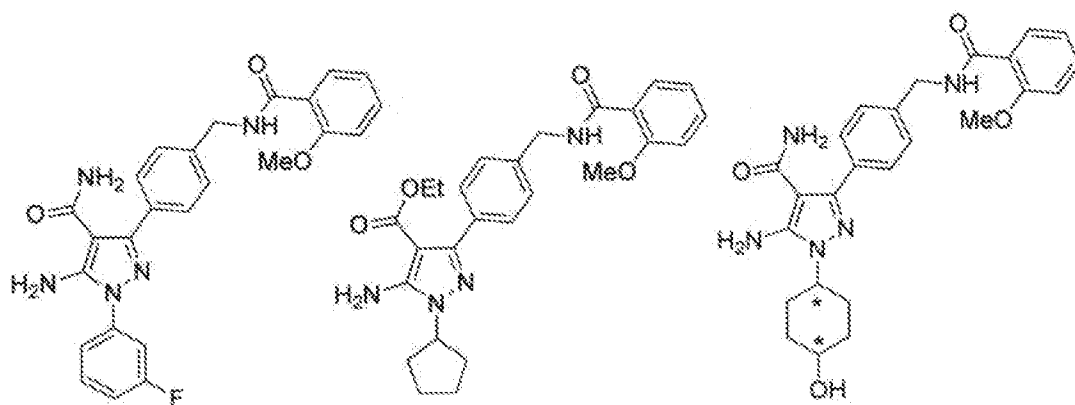


5

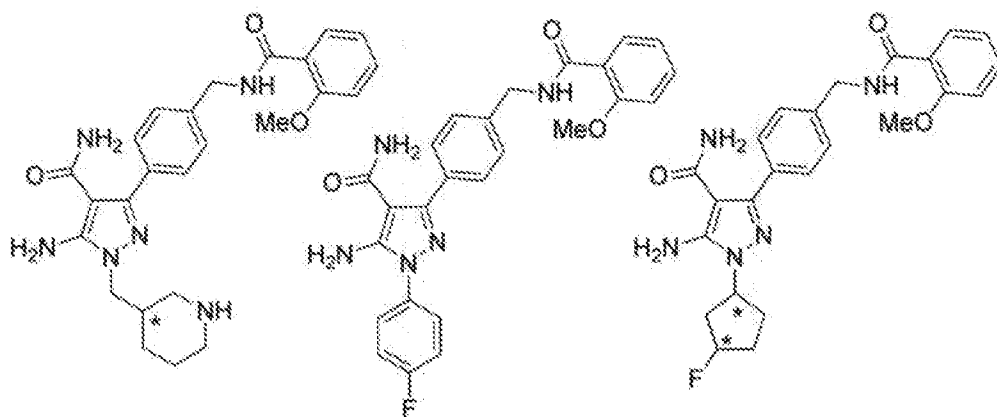


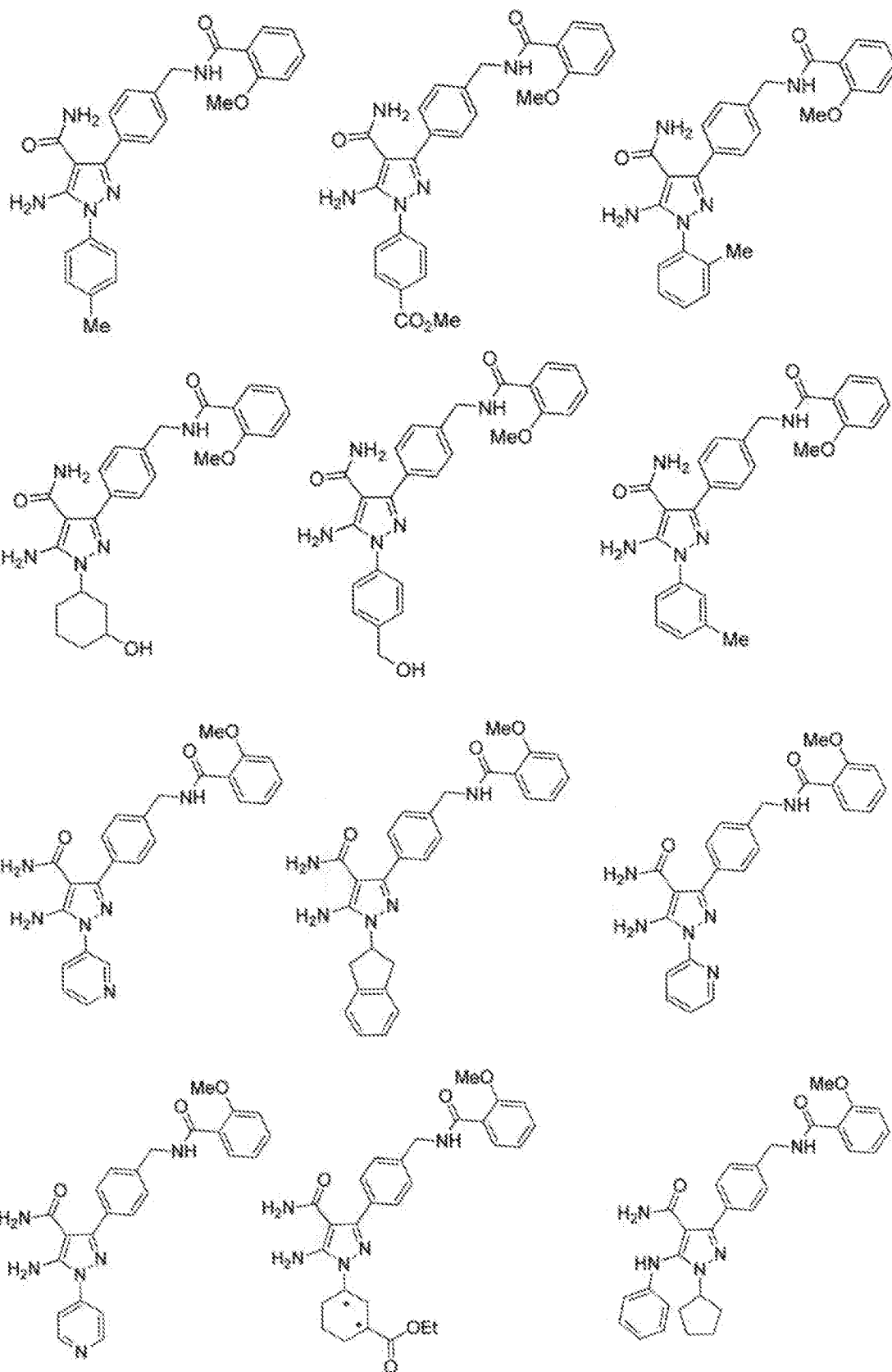


5

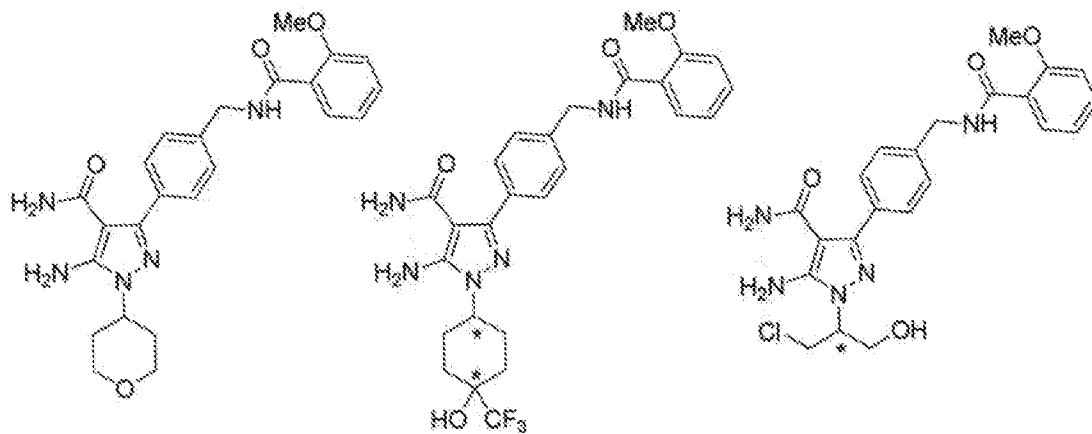
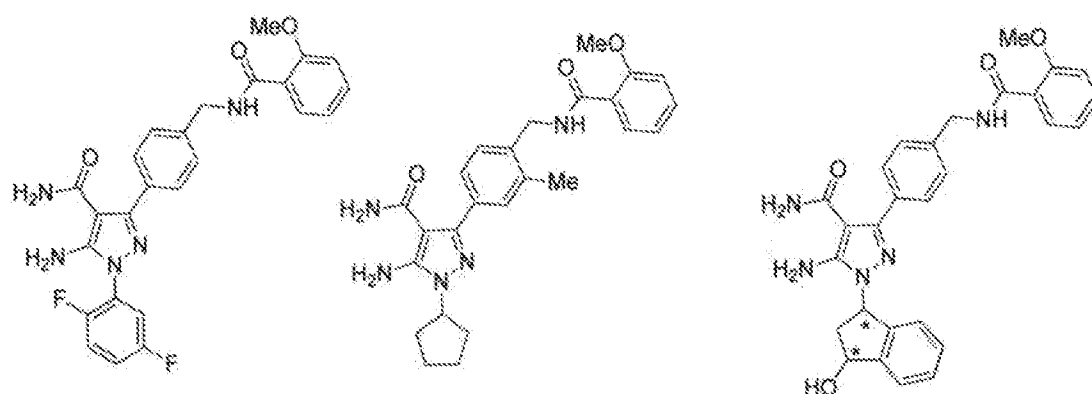
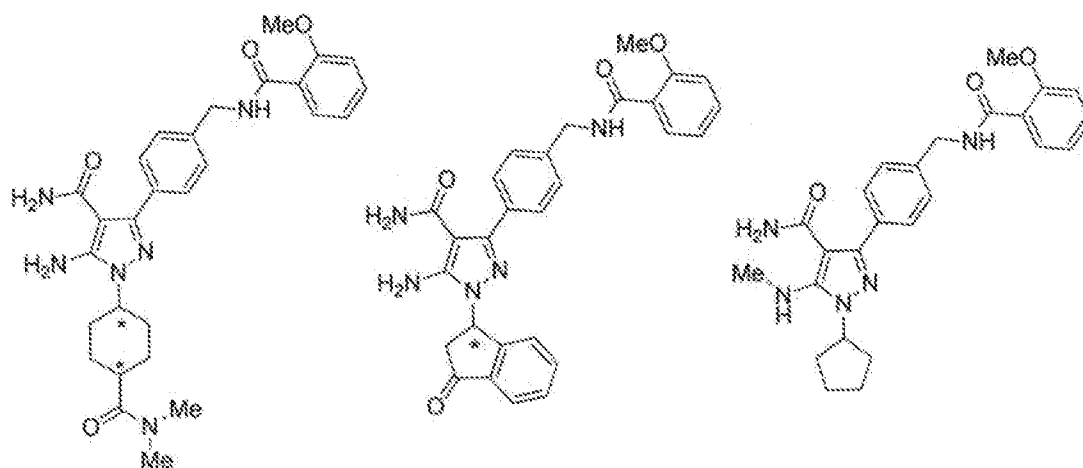


5

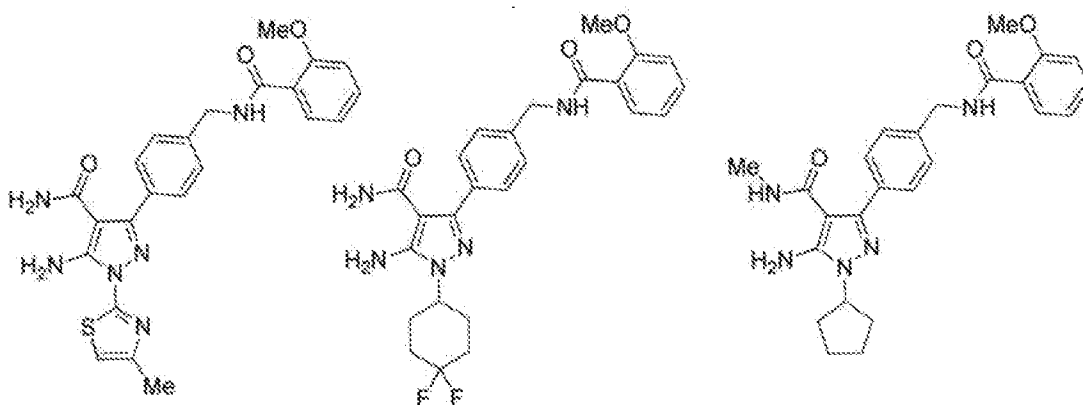


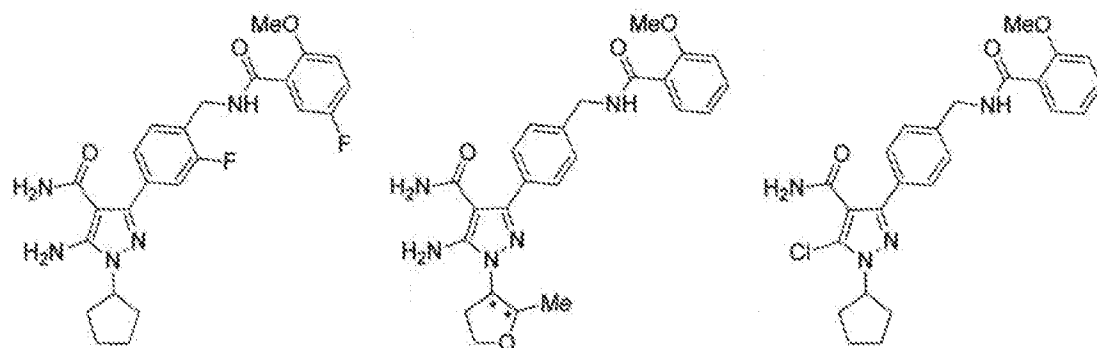
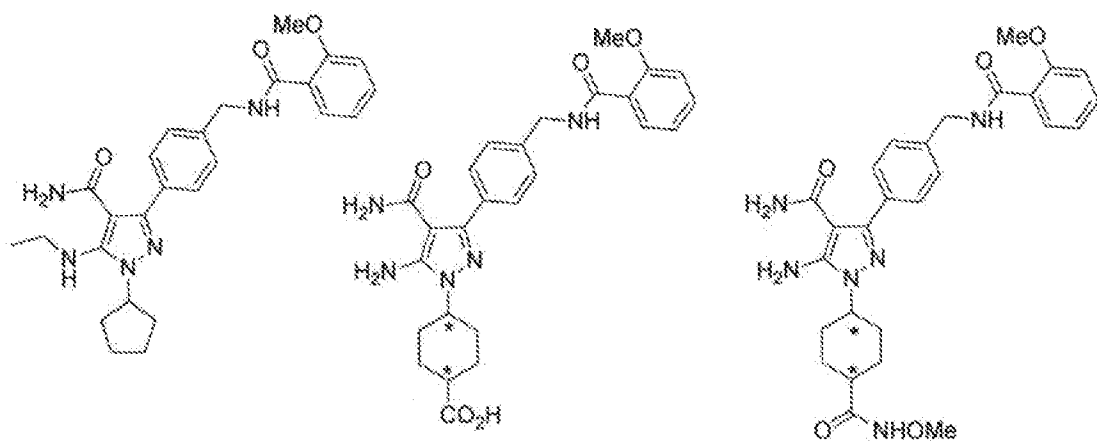
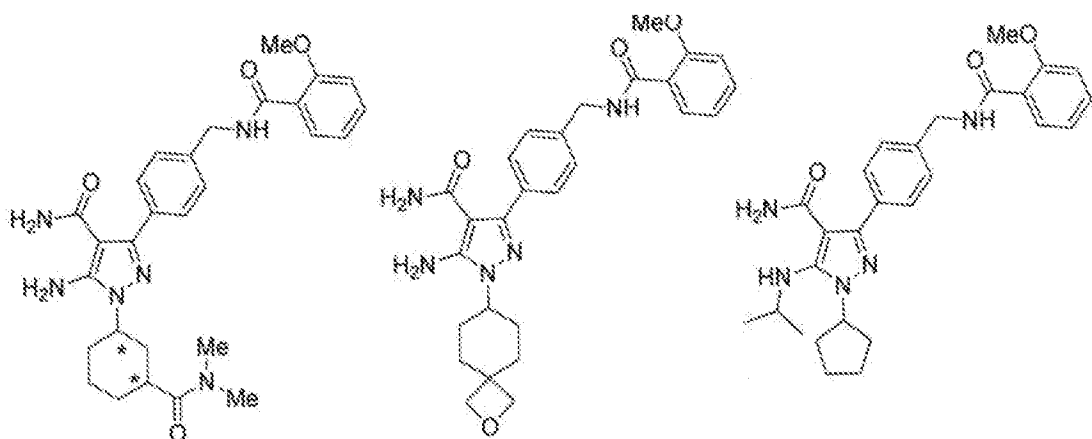


5

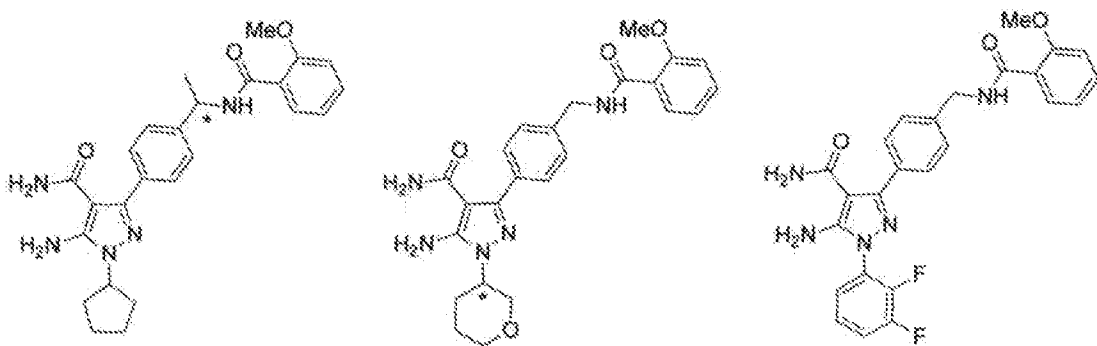


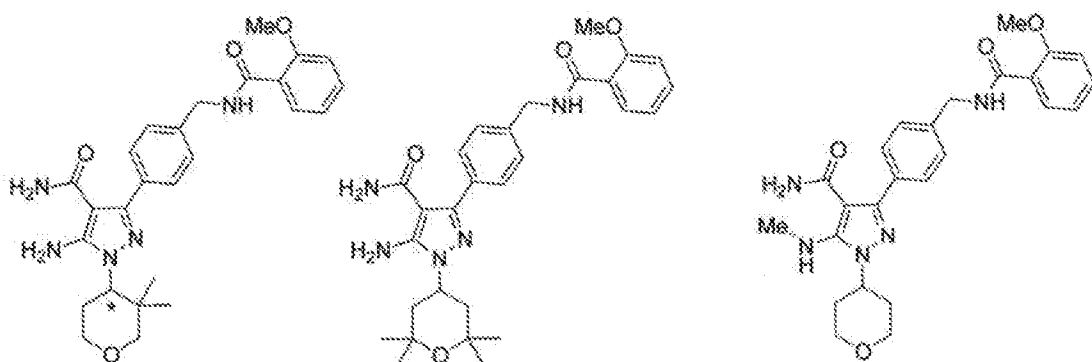
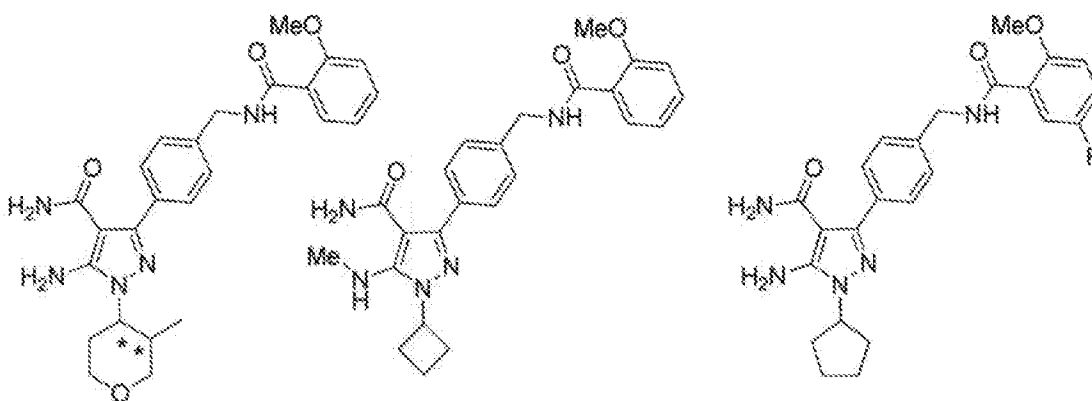
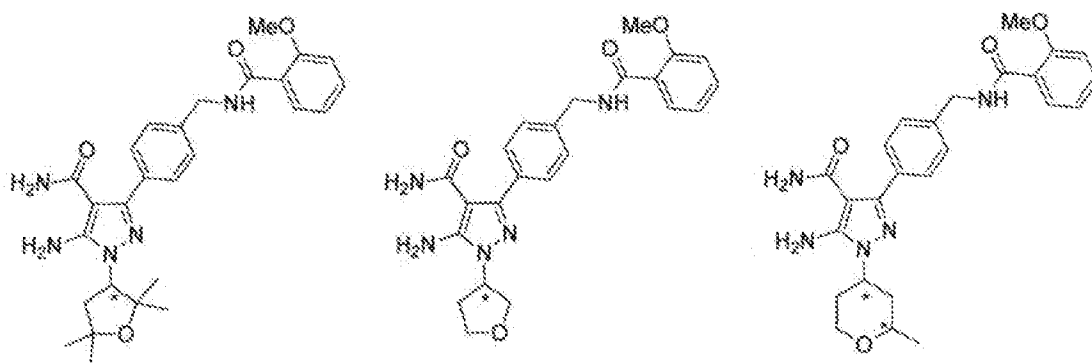
5



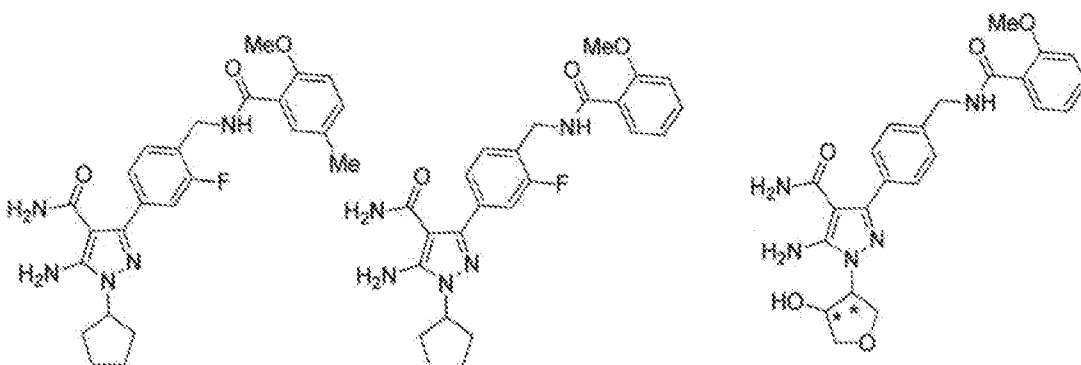


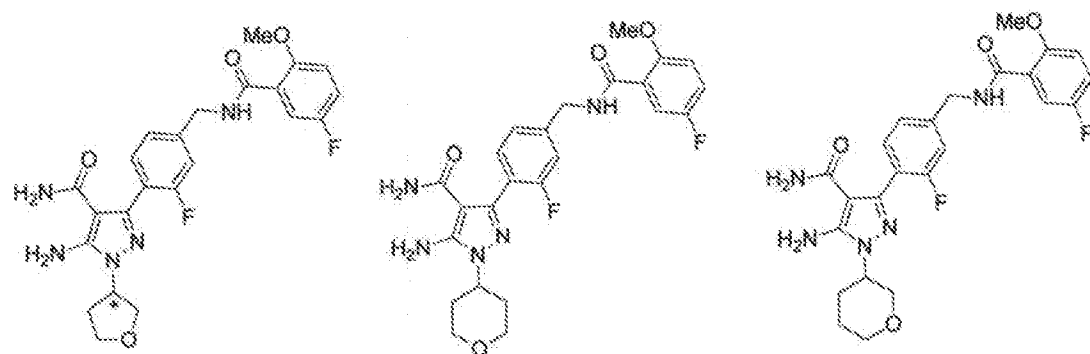
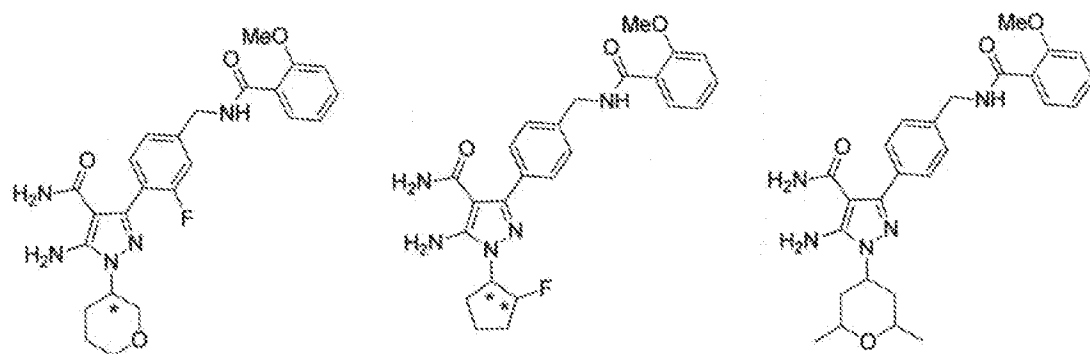
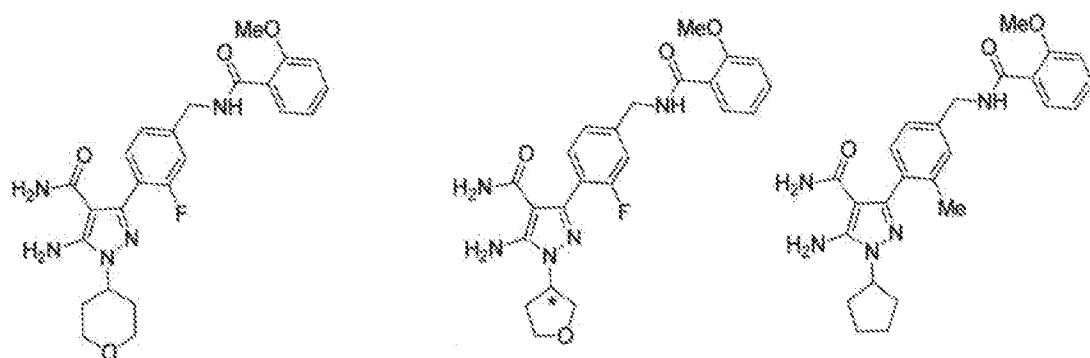
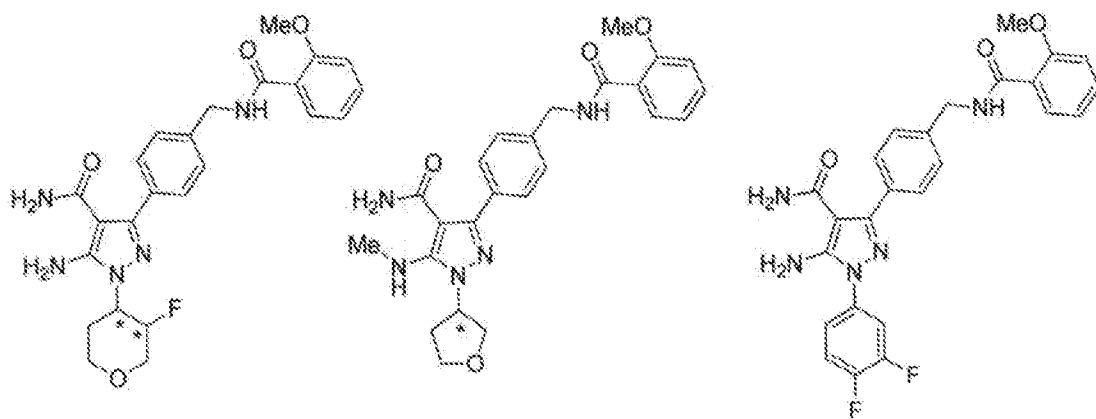
5



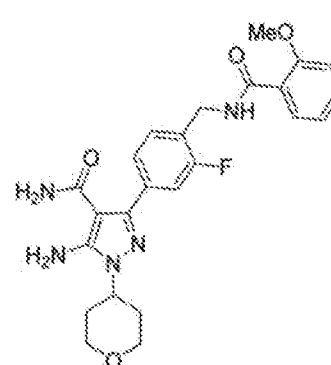
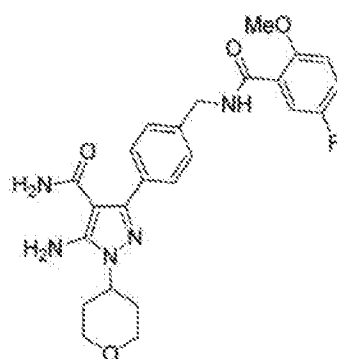
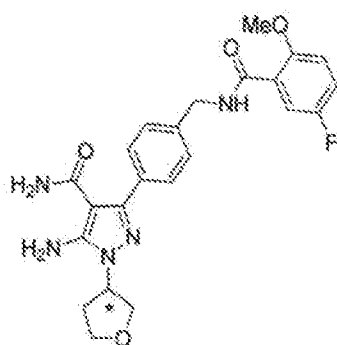
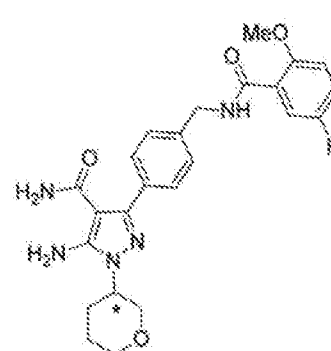
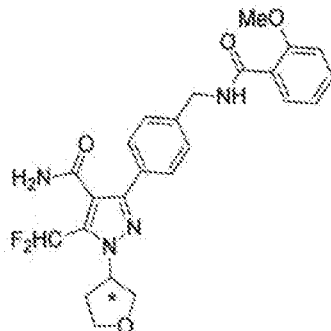
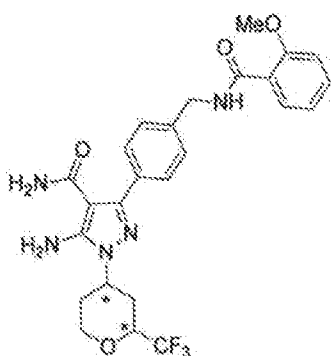
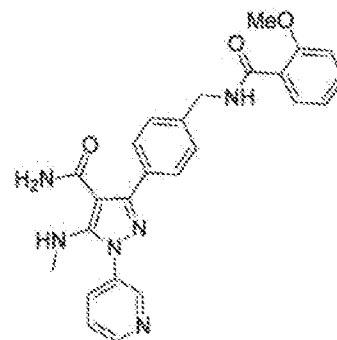
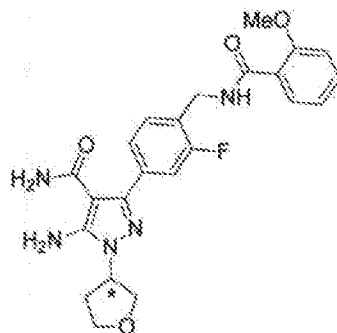
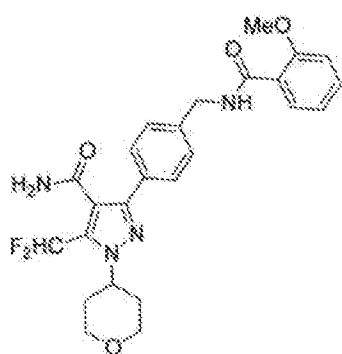


5

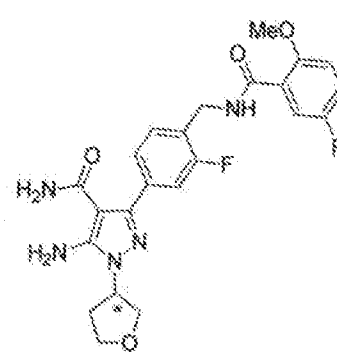
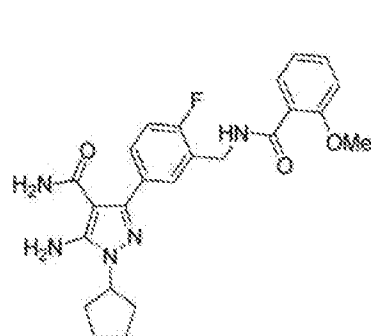
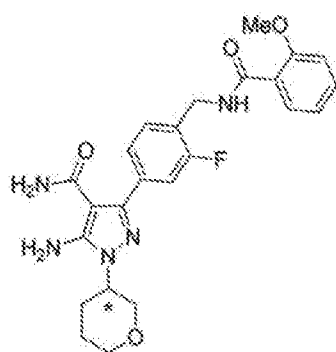


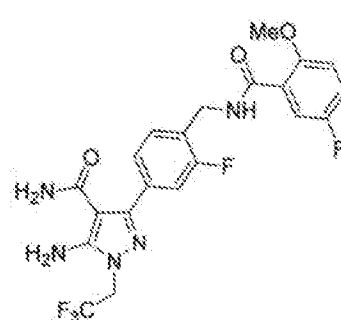
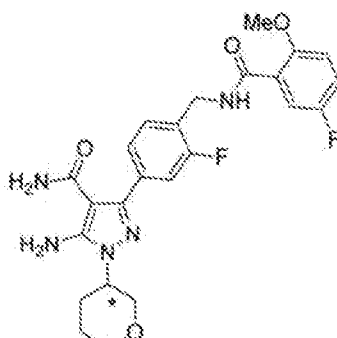
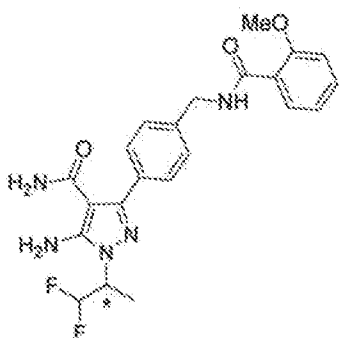
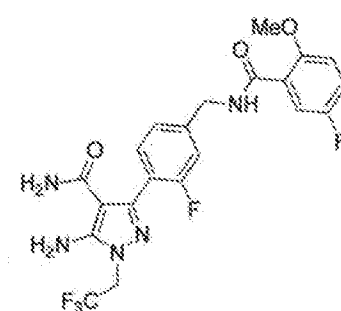
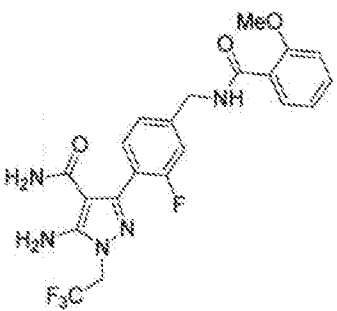
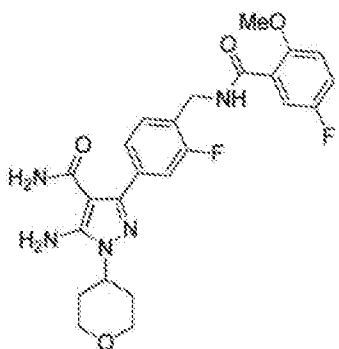
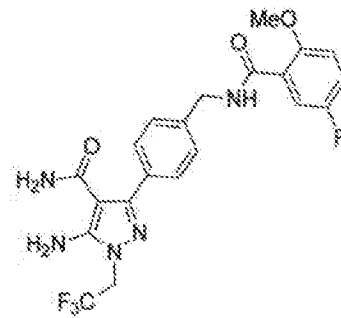
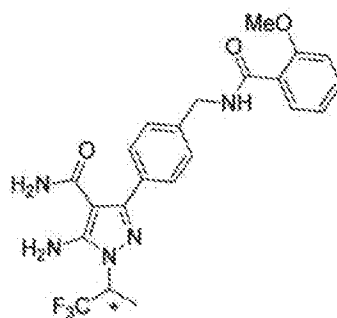
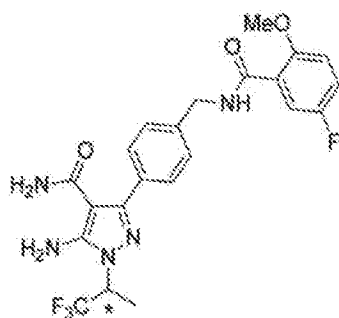


5

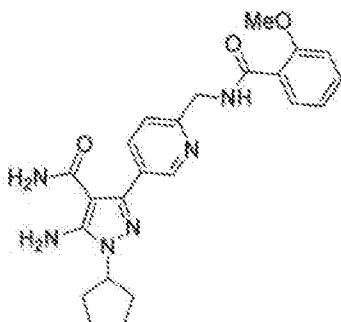
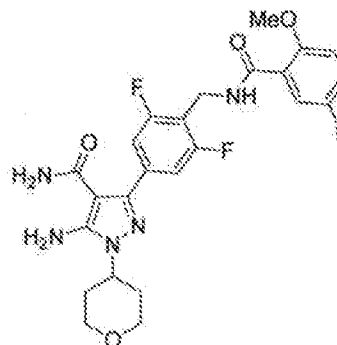
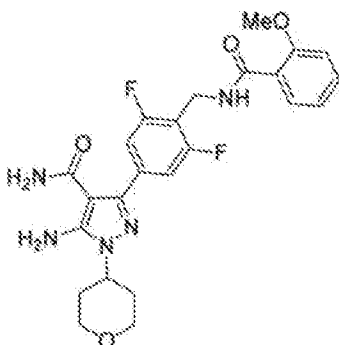
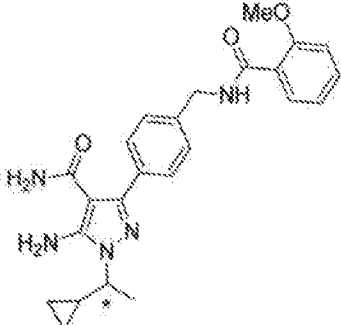
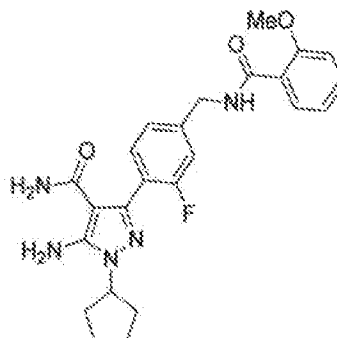
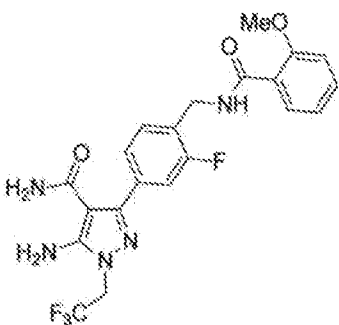


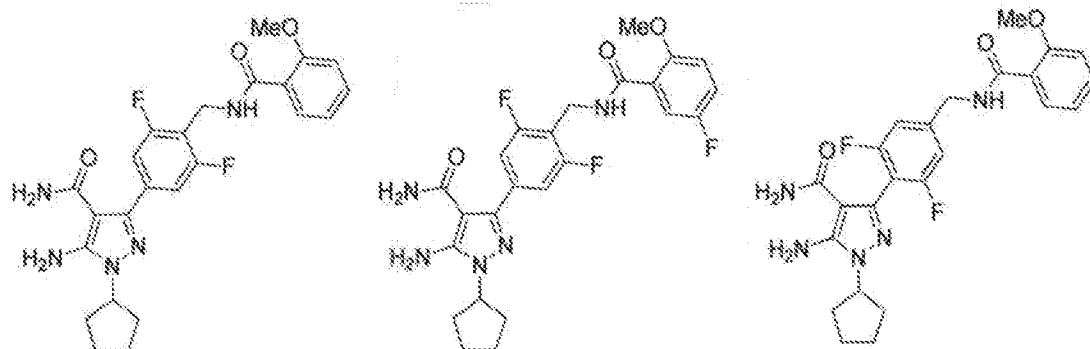
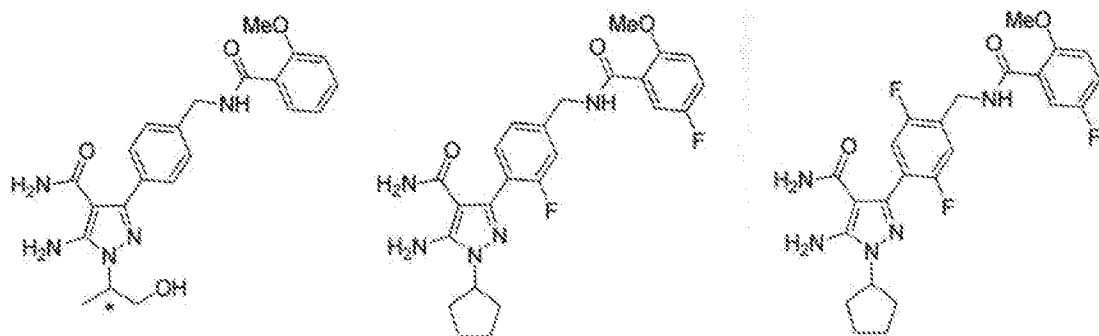
5



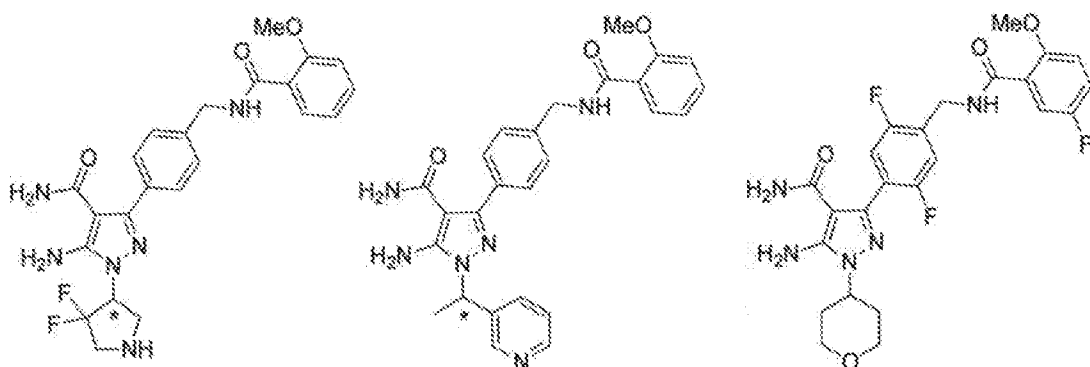
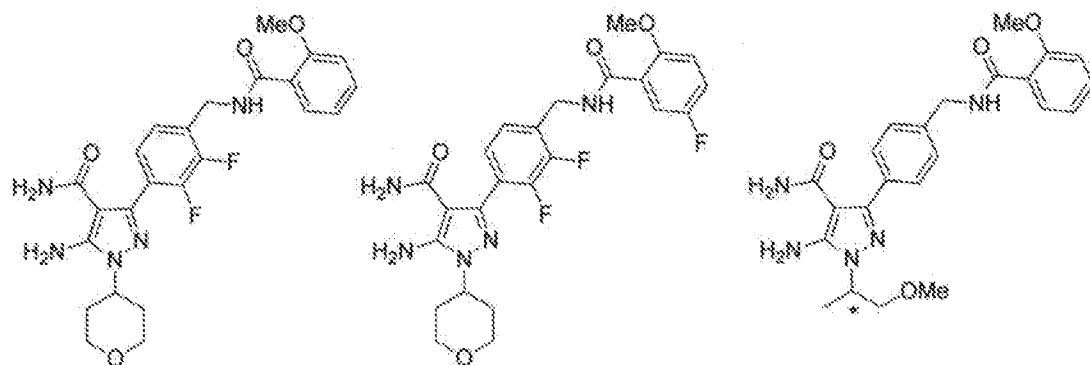


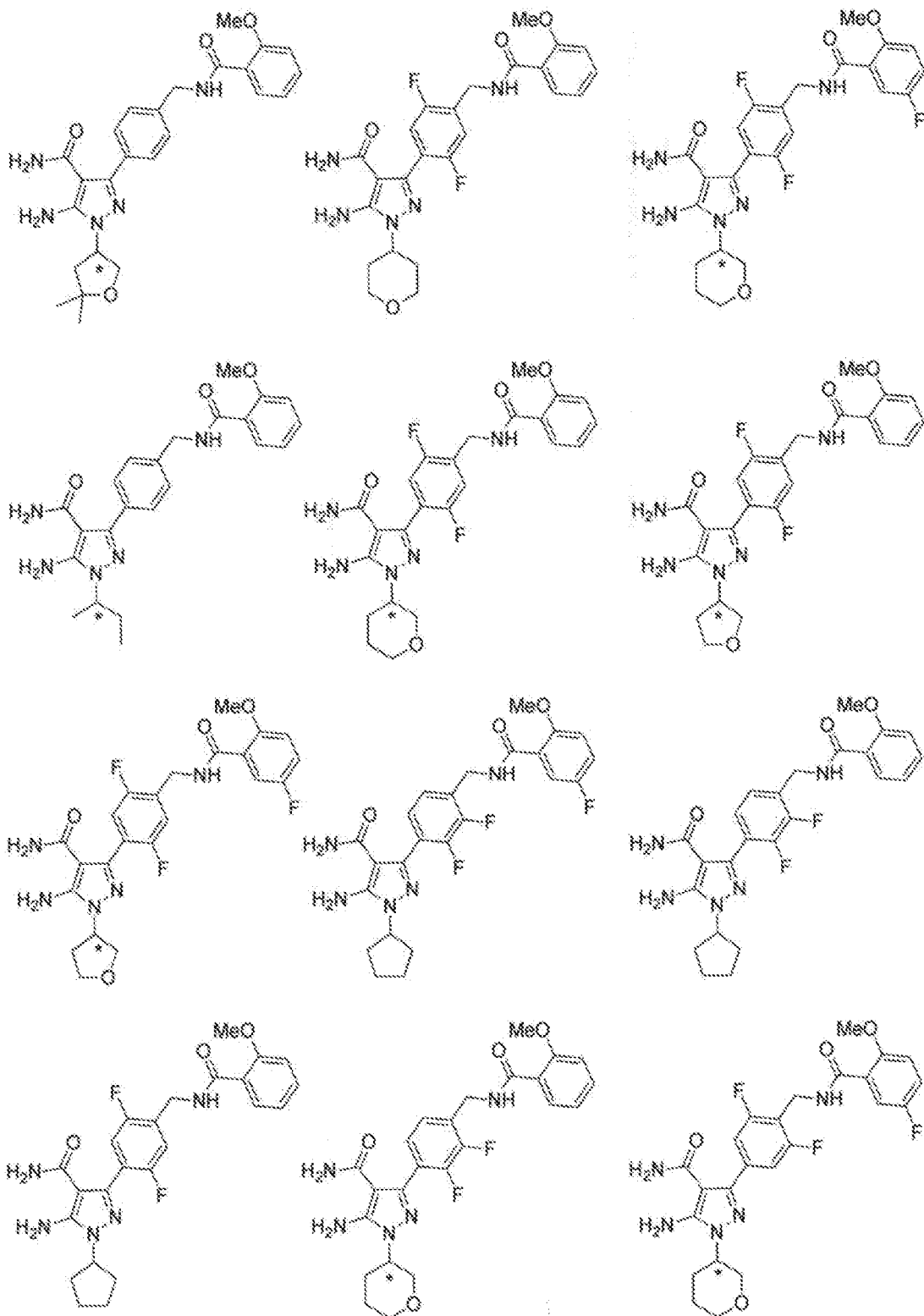
5



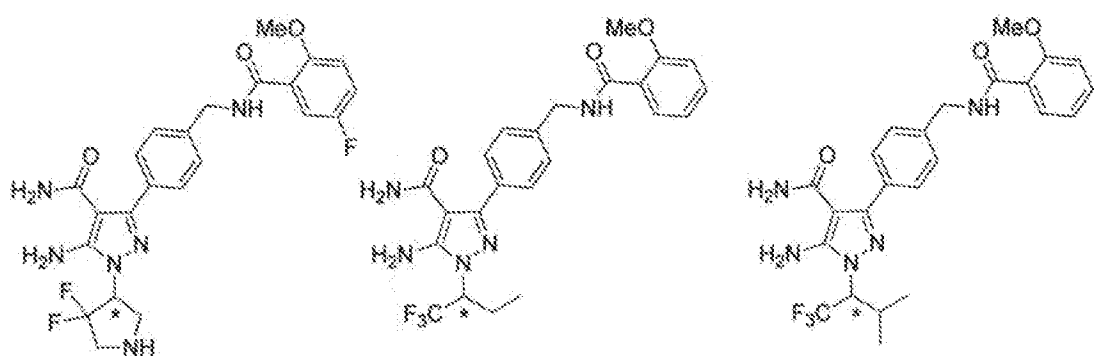
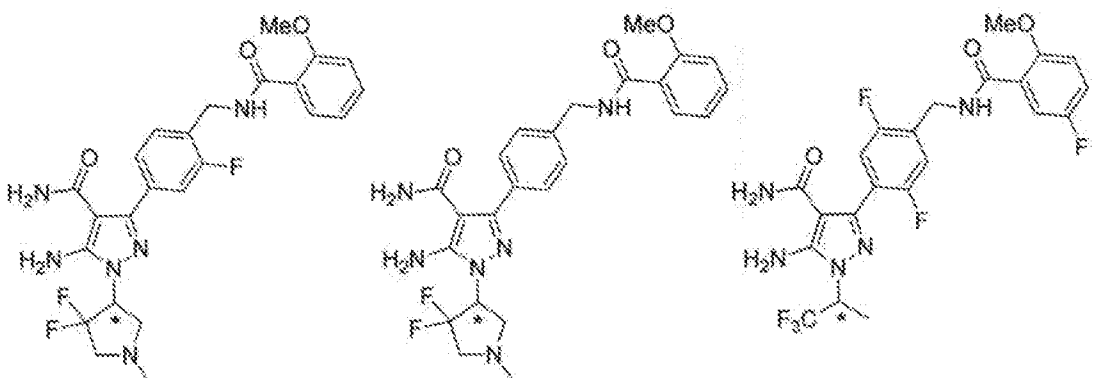
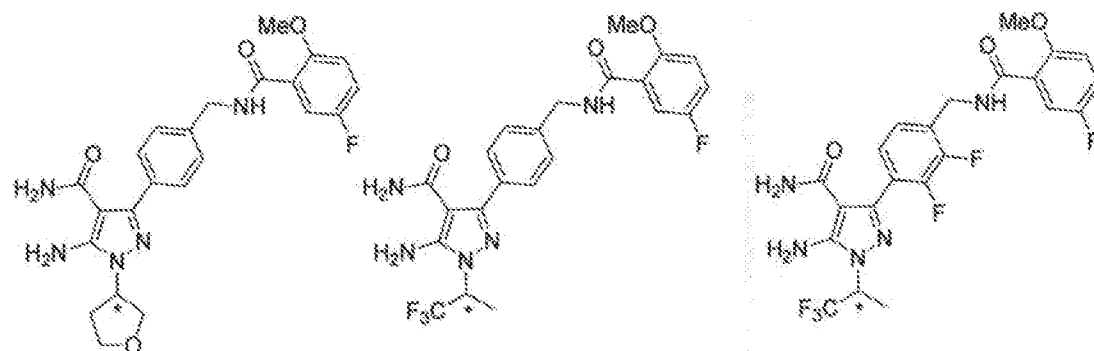
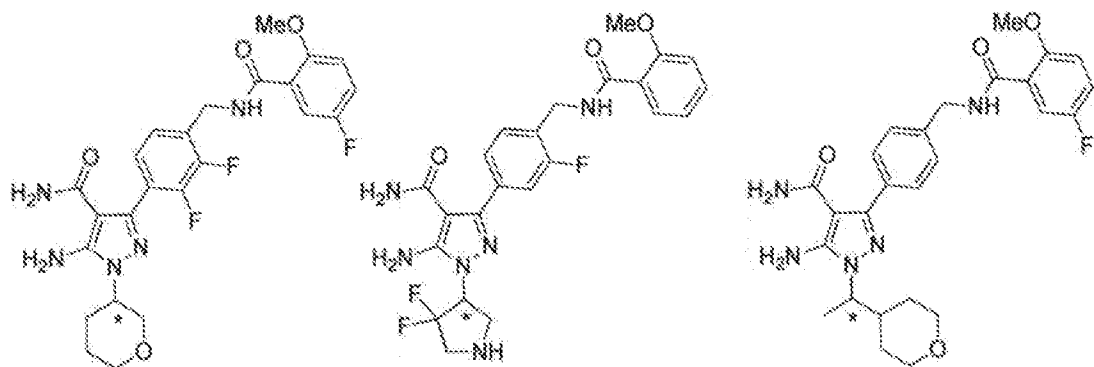


5

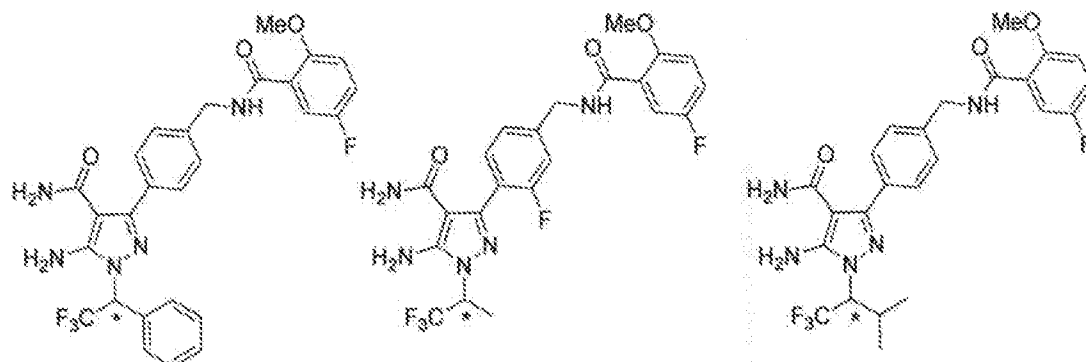
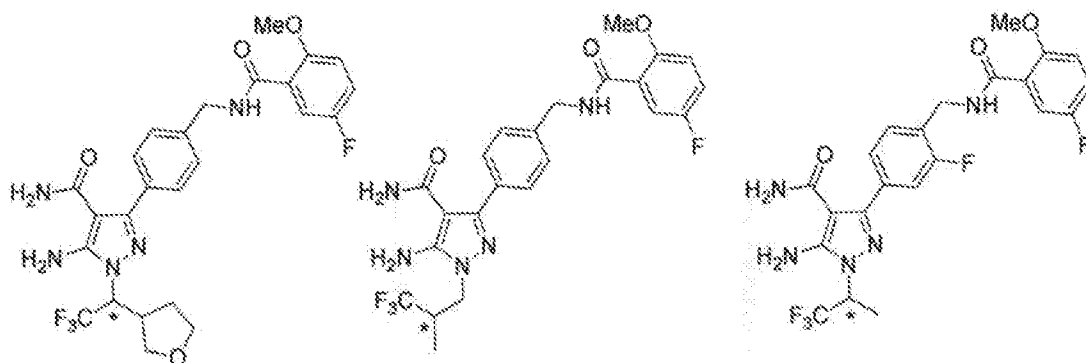
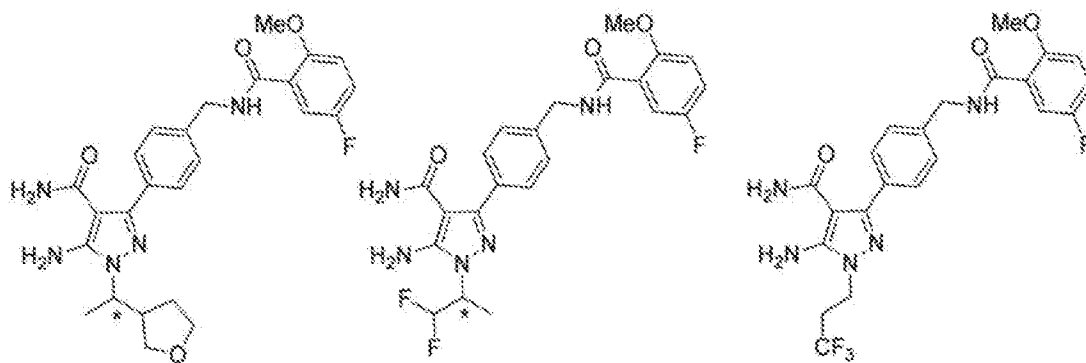




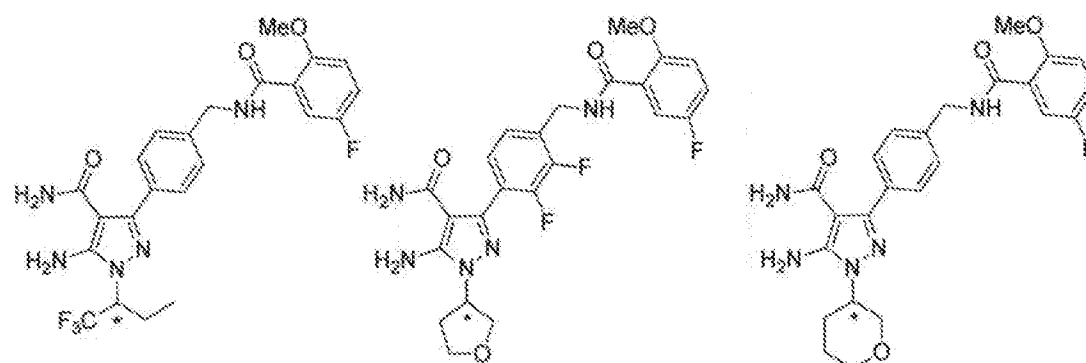
5

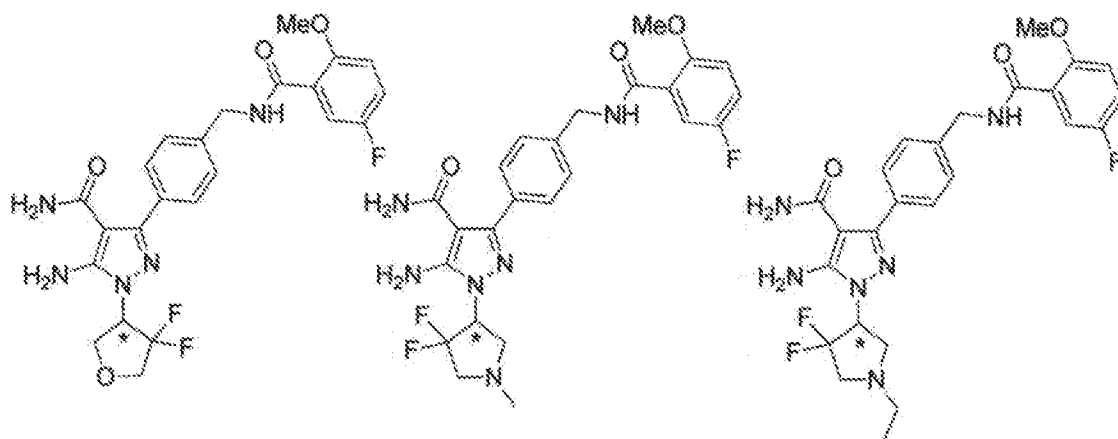
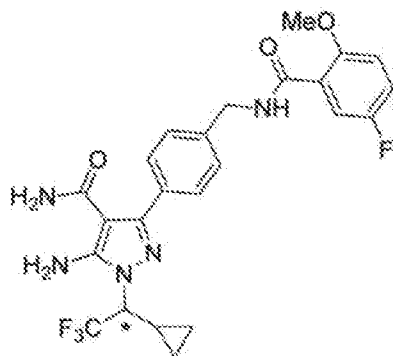
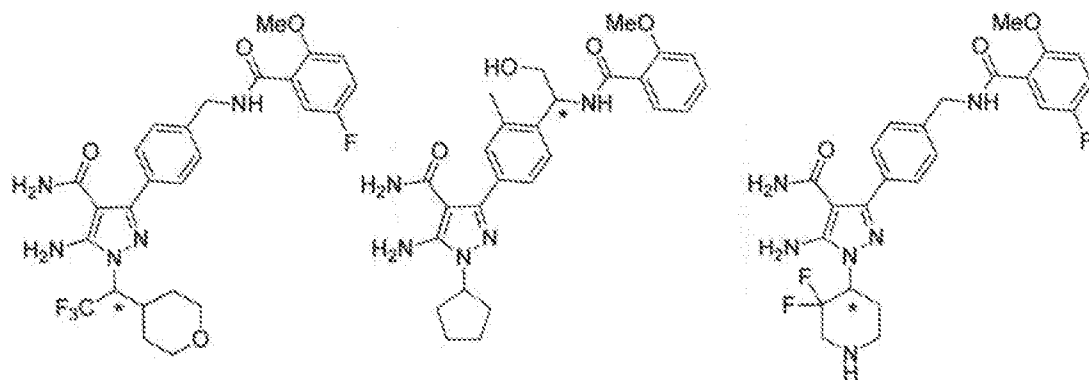


5

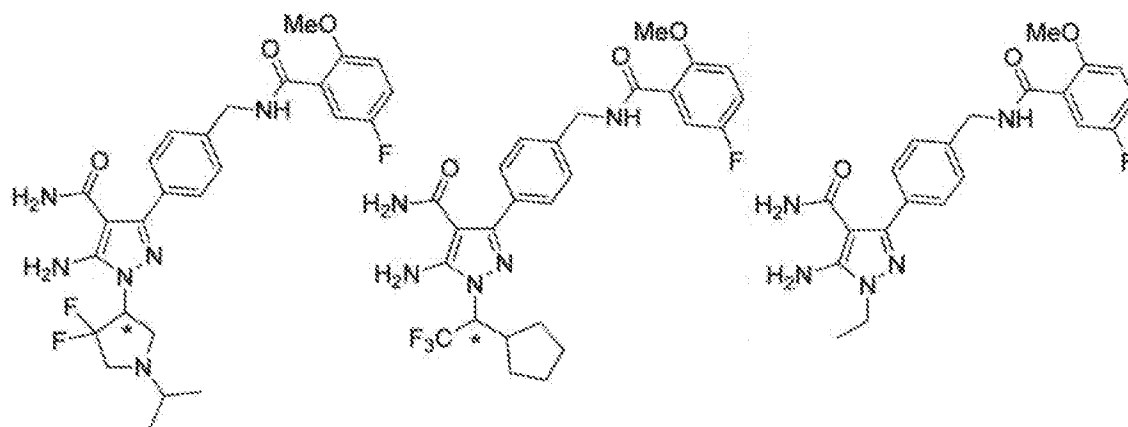


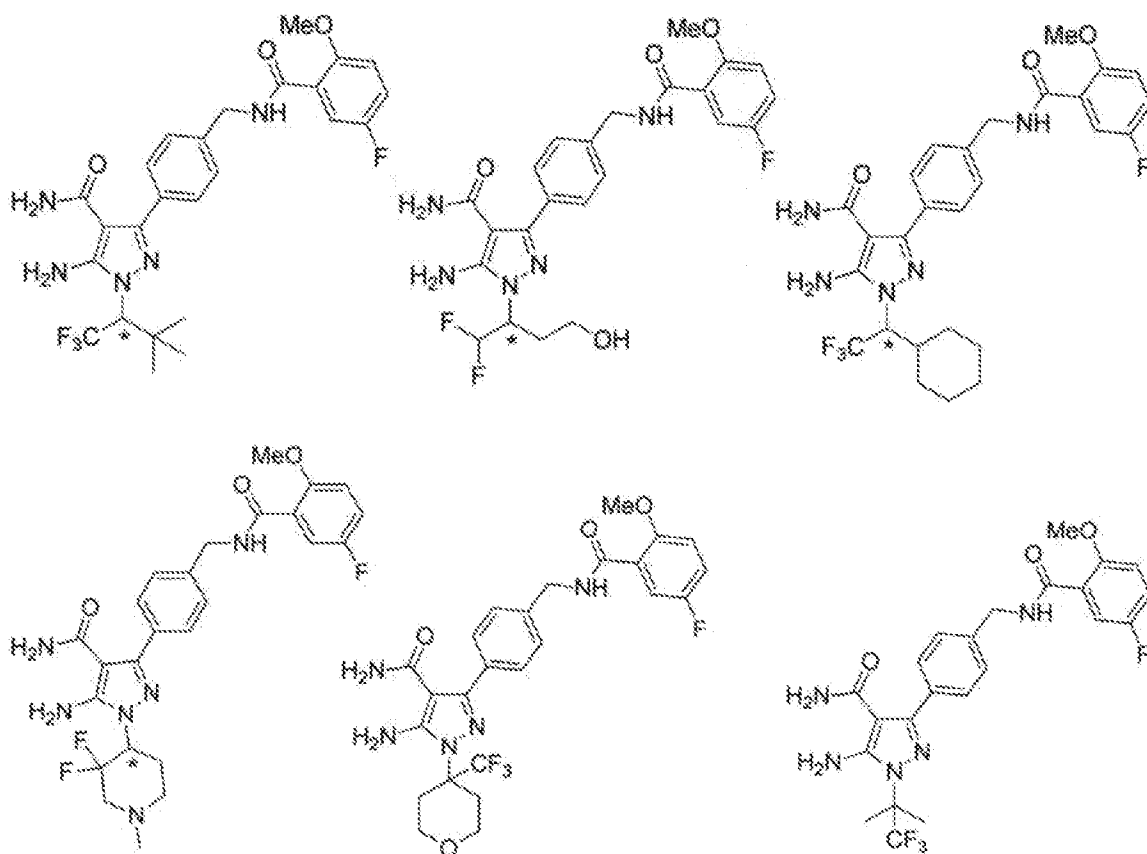
5





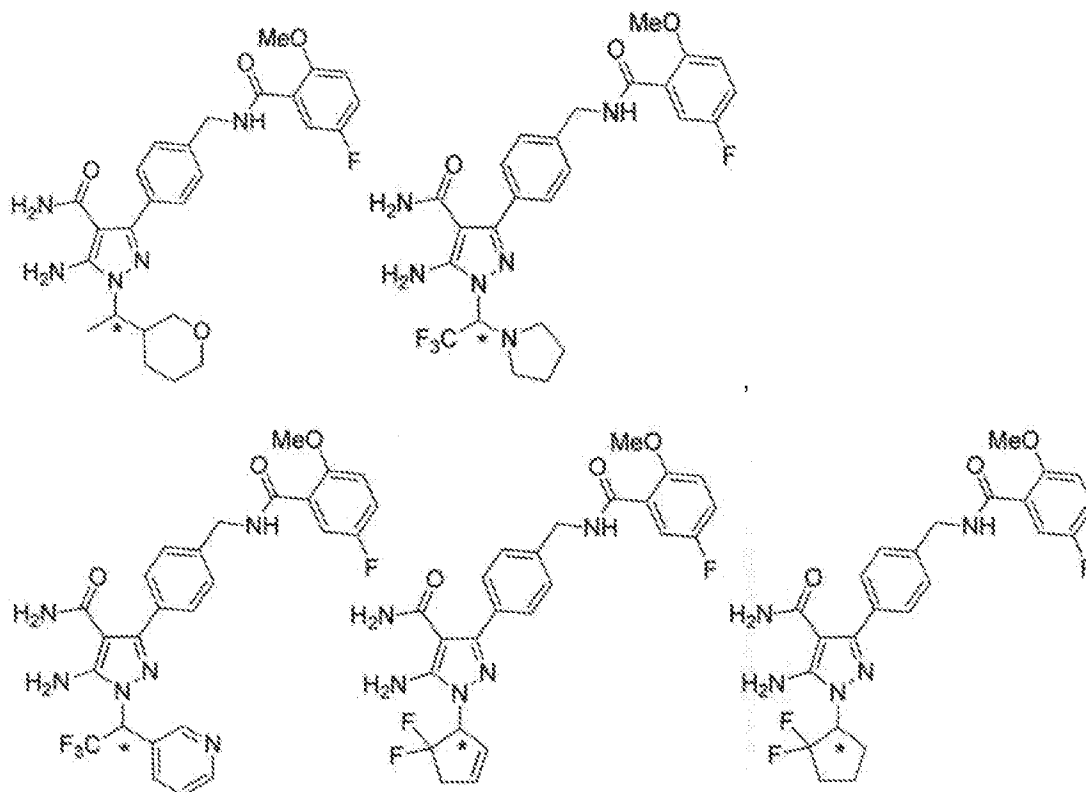
5





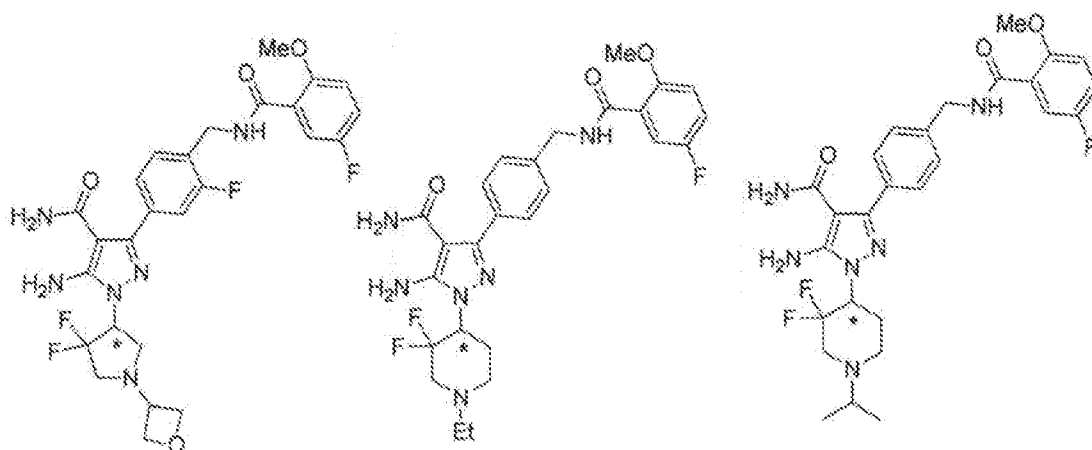
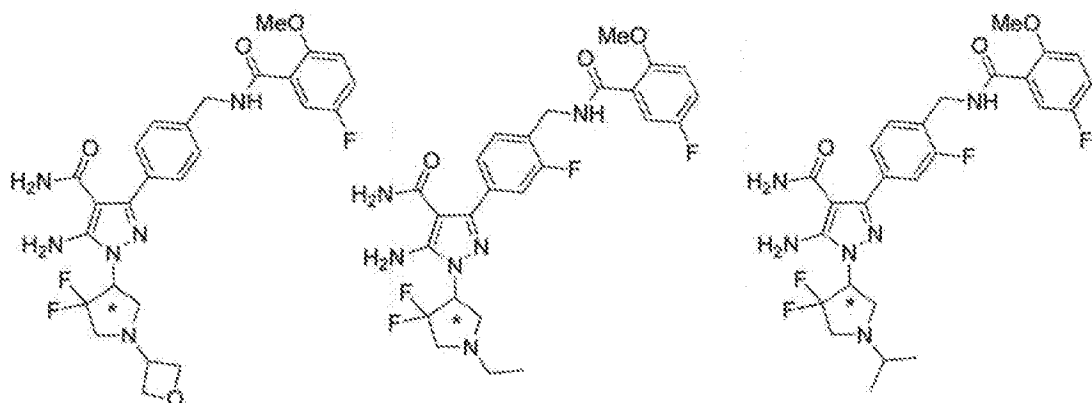
5

Сполука Формули (I) може являти собою сполуку, вибрану з:

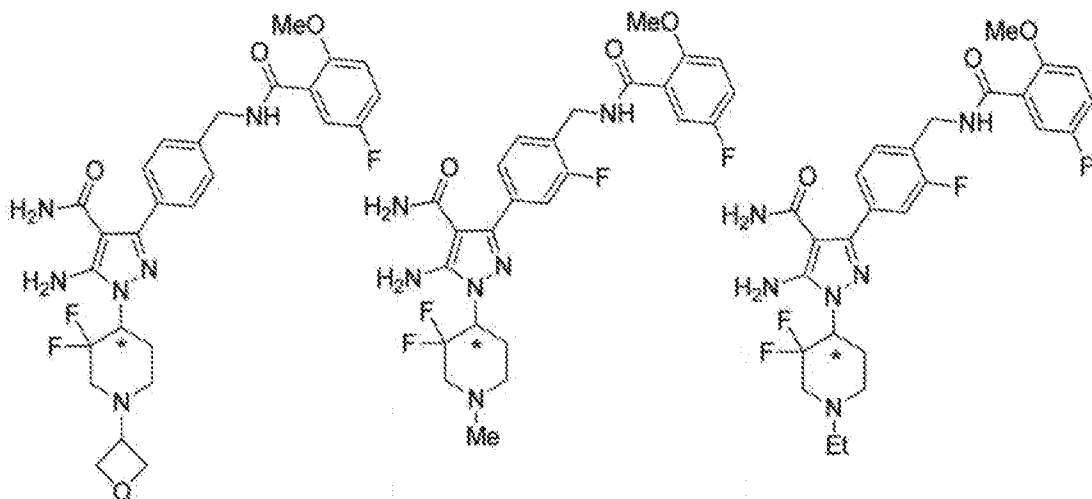


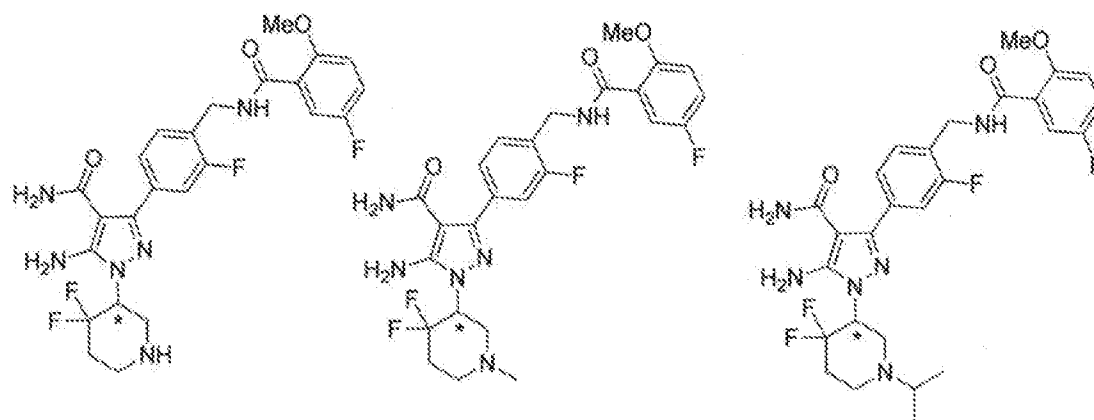
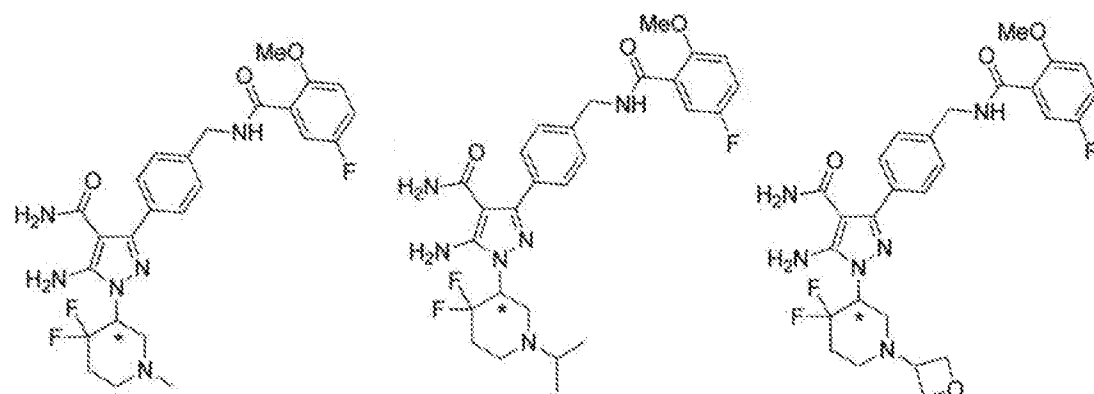
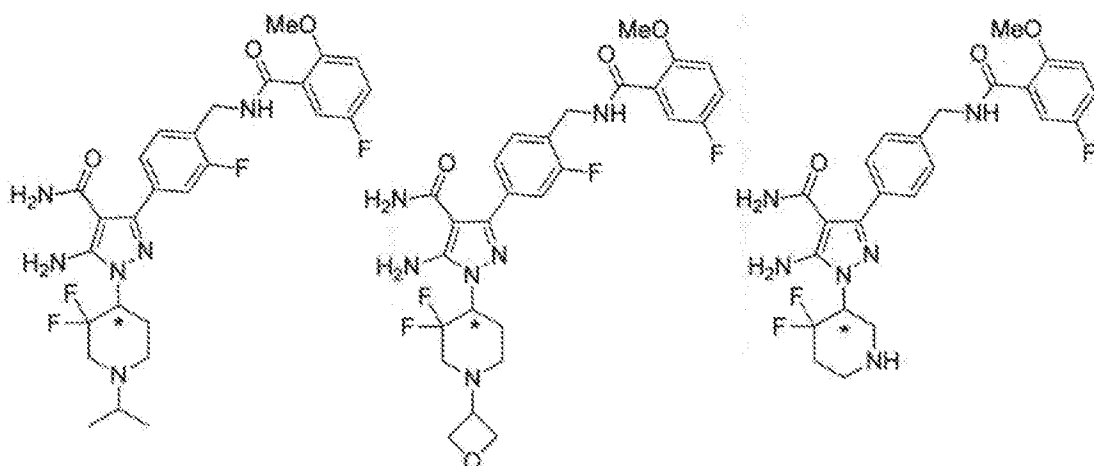
10

Сполуки Формули (I) також можуть бути вибрані з:

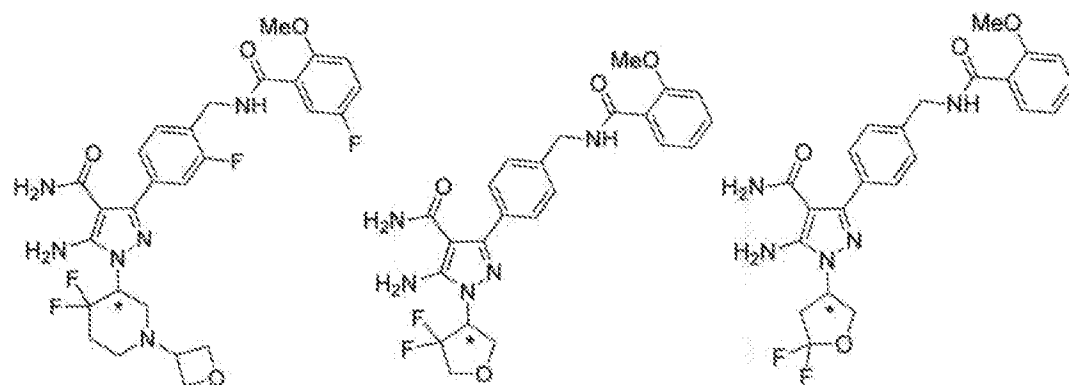


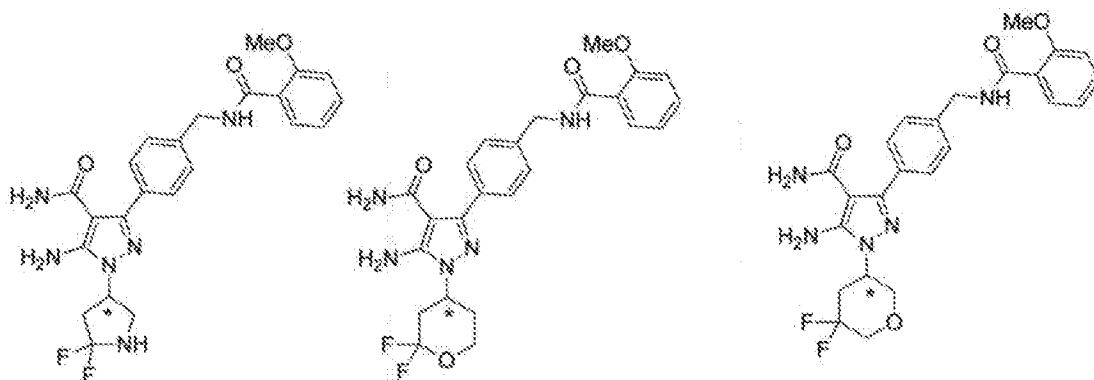
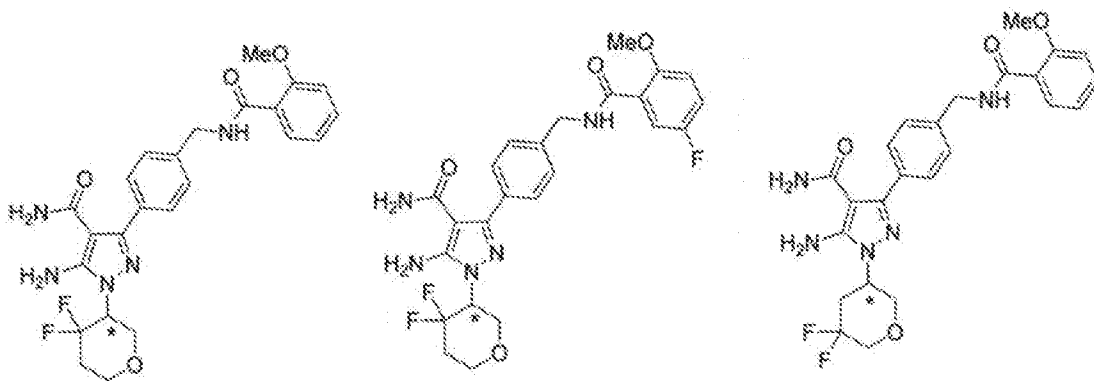
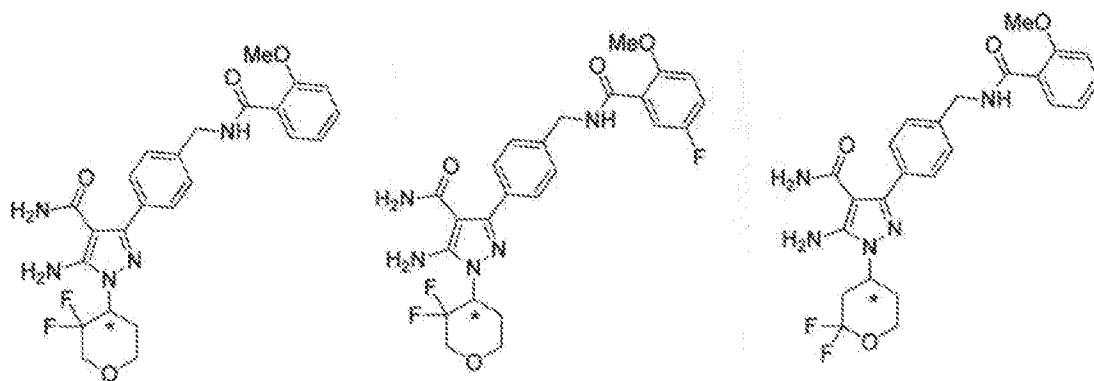
5



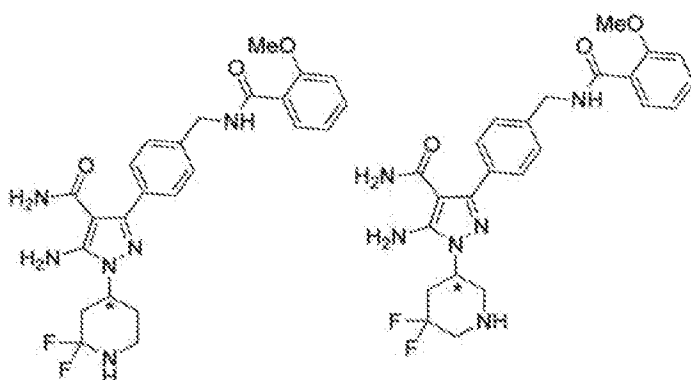


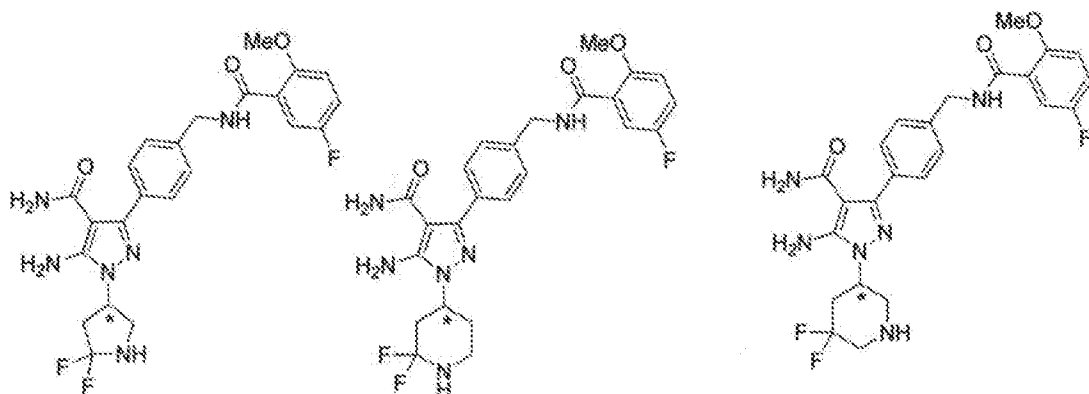
5





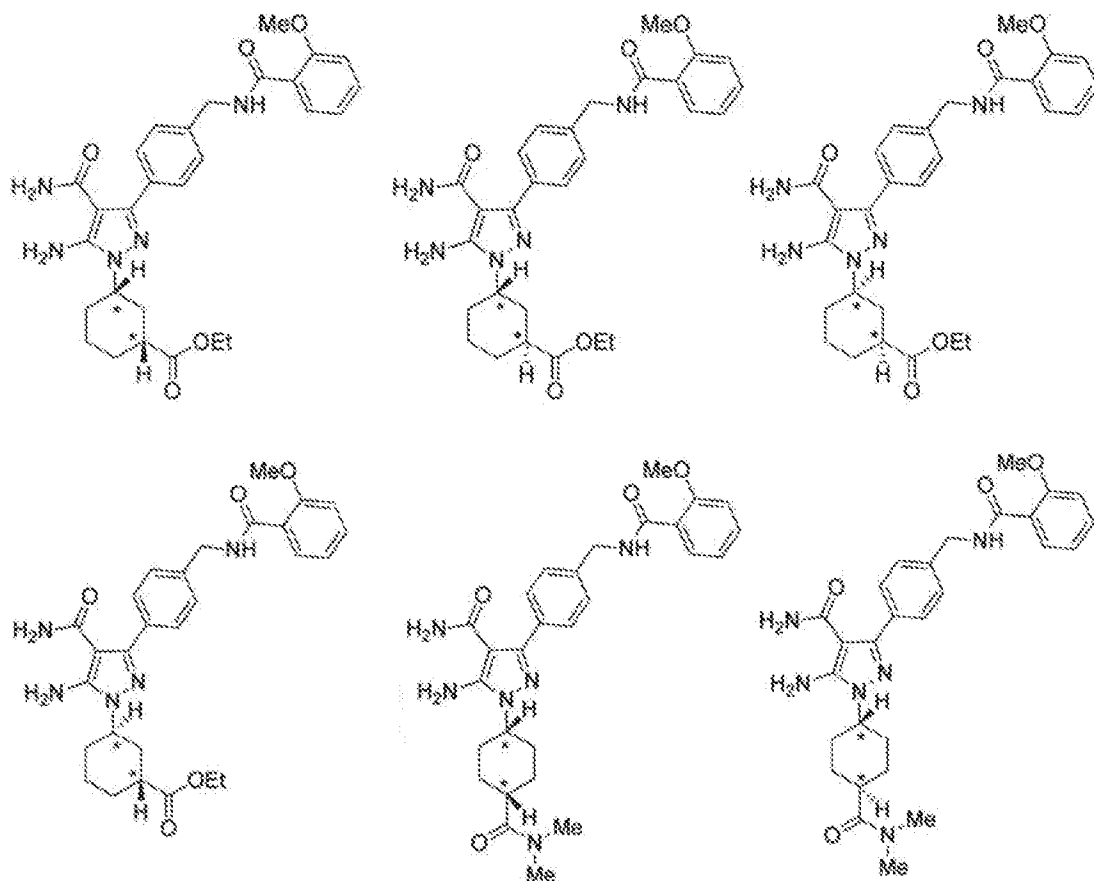
5

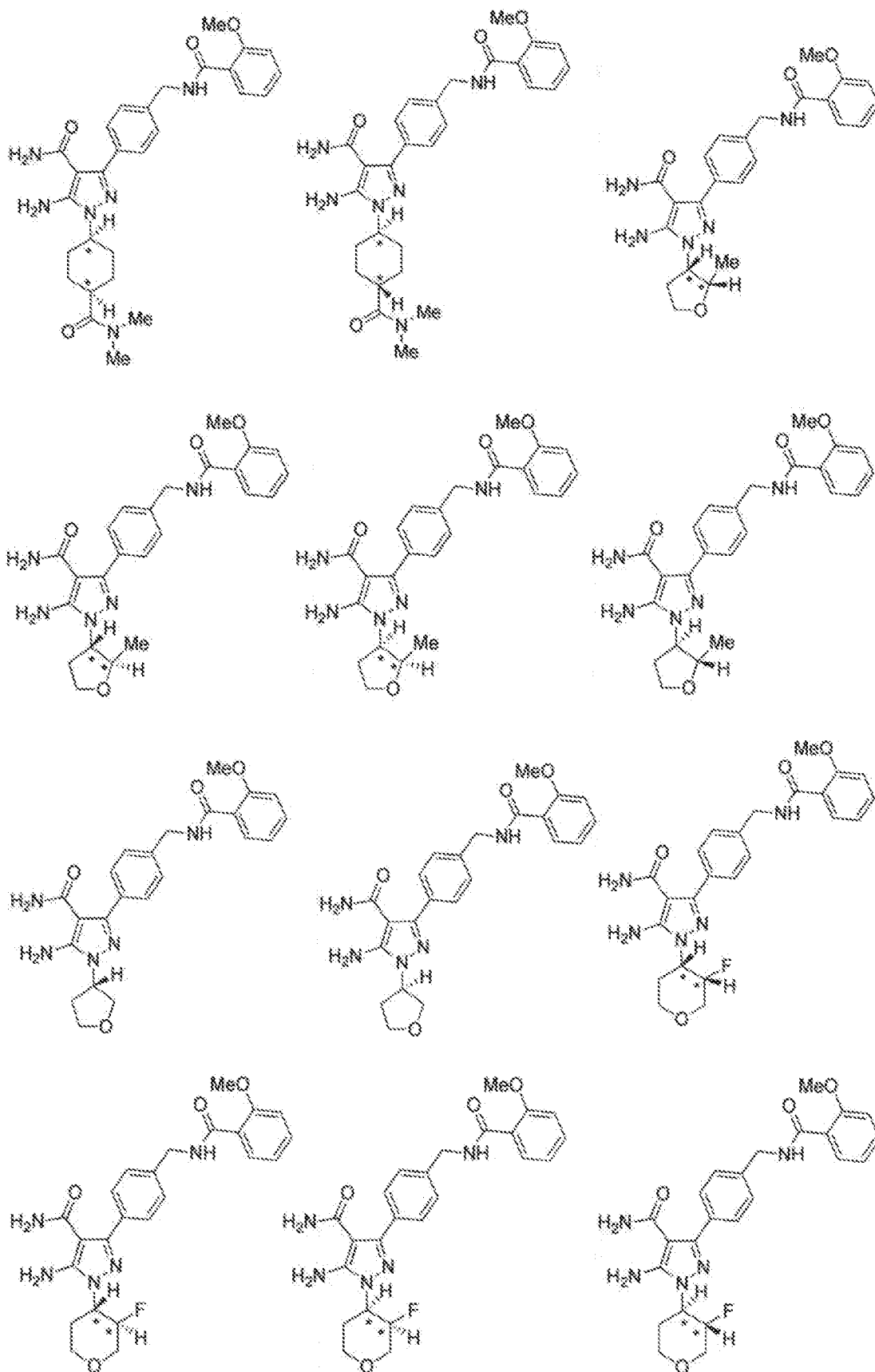




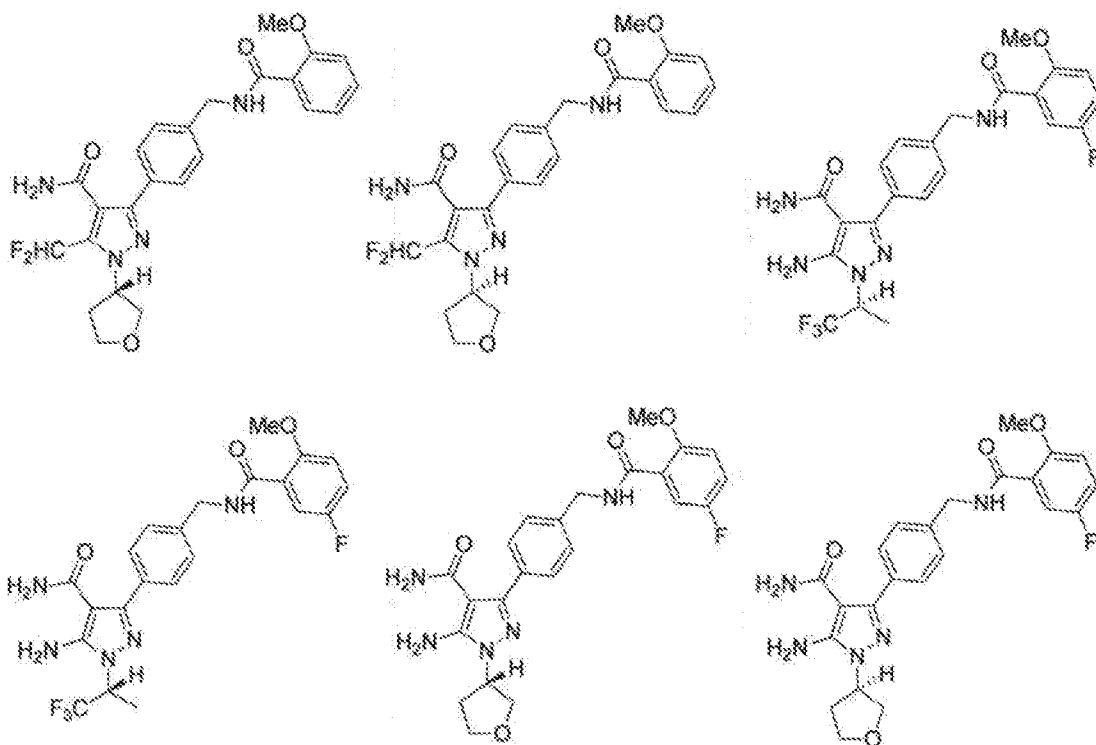
- Деякі з описаних вище сполук мають один або більше хіральних центрів, наприклад, один або два хіральних центра. Всі енантиомери і діастереомери описаних вище сполук включені в обсяг даного винаходу. Деякі хіральні центри позначені в описаних вище сполуках символом *.
- Сполуки можуть мати додаткові хіральні центри центрів, позначених *. В одному варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом мають (R)-конфігурацію в стереоцентрі. В альтернативному варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом мають (S)-конфігурацію в стереоцентрі. У тих випадках, коли сполуки мають два стереоцентра, ці стереоцентри можуть мати конфігурацію (R),(R), конфігурацію (S),(R), конфігурацію (R),(S) або конфігурацію (S),(S). Даний винахід також передбачає рацемічні суміші даних сполук.

Сполуки Формули (I) можуть являти собою сполуки, вибрані з:





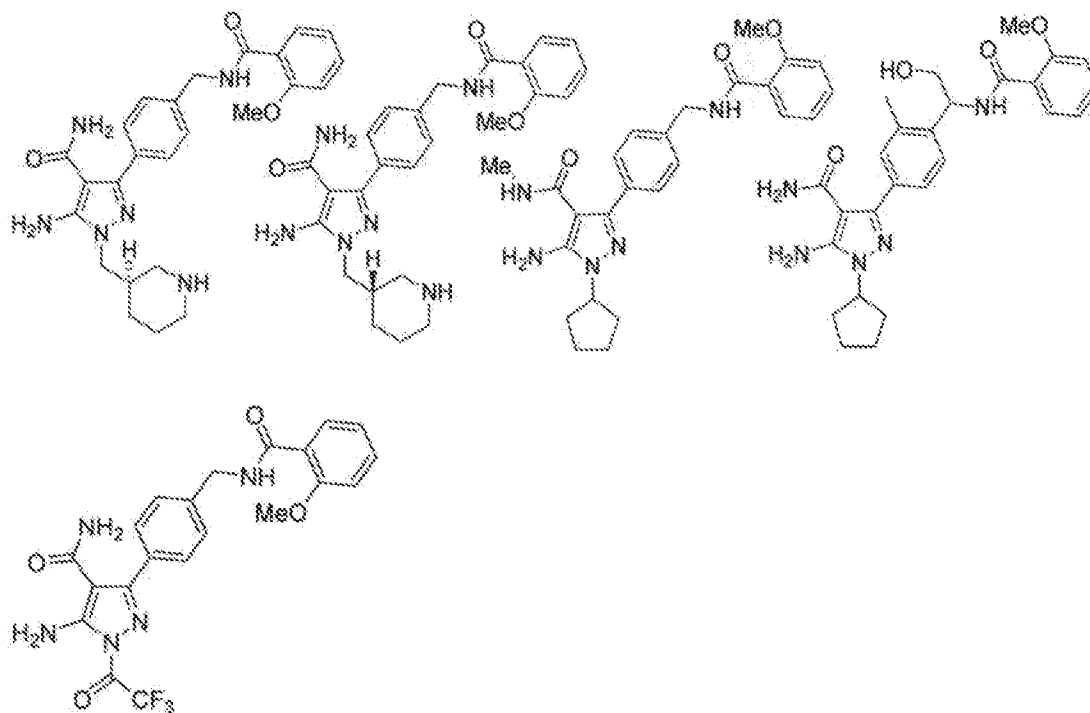
5



5 Будь-яка сполука, що описана у прикладах, також є частиною даного винаходу. Це включає сполуки, що охоплюються обсягом Формули (I), і, в іншому аспекті, будь-які та всі нові проміжні сполуки в синтезі сполук Формули (I).

Нижче наведені менше переважні сполуки Формули (I). У деяких варіантах реалізації сполуки, що показані нижче, не є частиною винаходу.

10



15

В іншому аспекті винаходу запропонована сполука будь-якої формули, розкритої у даному документі, для застосування як лікарського засобу.

В іншому аспекті сполука будь-якої формули, наведеної у даному документі, призначена для застосування в лікуванні стану, що модулюється тирозинкіназою Брутона (ВТК). Зазвичай

стани, що модулюються тирозинкіназою ВТК являють собою стани, які можна лікувати шляхом інгібування ВТК із застосуванням сполуки згідно з даним винаходом. Сполуку будь-якої формули, розкритої у даному документі, можна застосовувати (може бути призначена) для застосування в лікуванні стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування тирозинкінази Брутона (ВТК).

Інгібування ВТК являє собою новий підхід до лікування великої кількості різних захворювань людини, пов'язаних із неадекватною активацією В-клітин, включаючи В-клітинні проліферативні порушення, В-клітинні злоякісні утворення, імунологічні захворювання, наприклад, аутоімунні, гетероімунні стани і запальні порушення, або фіброз. Зокрема, інгібування ВТК являє собою новий підхід до лікування великої кількості різних захворювань людини, пов'язаних із неадекватною активацією В-клітин, включаючи В-клітинні проліферативні порушення, В-клітинні злоякісні утворення, імунологічні захворювання, наприклад, аутоімунні, гетероімунні стани і запальні порушення.

У варіантах реалізації стан, що піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК, може бути вибраний з: раку, лімфому, лейкозу, аутоімунних захворювань, запальних порушень, гетероімунних станів або фіброзу. Конкретні стани, що піддаються лікуванню шляхом інгібування ВТК, можуть бути вибрані з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфому, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфому, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфому, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфому типу ABC, мантийноклітинної лімфому, фолікулярної лімфому, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфому, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, раку кісток, метастазів кісток, фолікулярної лімфому, хронічної лімфоцитарної лімфому, В-клітинного пролімфоцитарного лейкозу, лімфоплазматичної лімфому, лімфому маргінальної зони селезінки, плазмоцитарної мієломи, плазмацитоми, екстранодальної В-клітинної лімфому маргінальної зони, нодальної В-клітинної лімфому маргінальної зони, медіастинальної (тимусної) В-великоклітинної лімфому, внутрішньосудинної великоклітинної В-клітинної лімфому, первинної ефузійної лімфому, лімфому/лейкозу Беркїтта, лімфатоїдного гранулематозу, запального захворювання кишечника, артриту, вовчанки, ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, остеоартриту, хвороби Стїлла, ювенільного артриту, діабету, міастенії гравіс, тироїдиту Хашімото, тироїдиту Орда, хвороби Граве, синдрому Шегрена, розсіяного склерозу, синдрому Гїєсна-Барре, гострого дисемінованого енцефаломієліту, хвороби Адїсона, синдрому опсуклонус-міоклонус, анкілозуючого спондилїту, синдрому антифосфолїпїдних антитїл, апластичної анемії, аутоїмунного гепатиту, целїакії, синдрому Гудпасчера, ідіопатичної тромбоцитопенїчної пурпури, неврити зорового нерва, склеродермії, первинного біліарного цирозу, синдрому Рейтера, артерїїту Такаєсу, скроневого артерїїту, теплової аутоїмунної гемолїтичної анемії, гранулематозу Вегенера, псорїазу, загальної алопеції, хвороби Бехчета, хронїчної втоми, вегето-судинної дистонїї, ендометріозу, інтерстиціального циститу, нейроміотонїї, склеродермії, вульводинїї, реакції "трансплантат проти хазяїна", трансплантації, трансфузії, анафілаксії, алергїї, гіперчутливості I типу, алергїчного кон'юнктивїту, алергїчного ринїту, атопїчного дерматиту, астми, апендициту, блефариту, бронхоїту, бронхїту, бурситу, цервіциту, холангїту, холециститу, колїту, кон'юнктивїту, циститу, дакрїодентиту, дерматиту, дерматомїозиту, енцефалїту, ендокардиту, ендометриту, ентериту, ентероколіту, епікондилїту, епїдїдїміту, фасціїту, фіброзиту, гастриту, гастроентериту, гепатиту, гнїйного гїдрадентиту, ларингїту, маститу, менингїту, мієліту міокардиту, міозиту, нефриту, оофориту, орхїту, остеїту, отиту, панкреатиту, паротиту, перикардиту, перитонїту, фарингїту, плевриту, флєбіту, пневмонїту, пневмонїї, проктиту, простатиту, пієлонефриту, ринїту, сальпінгїту, синуситу, стоматиту, синовїту, тендонїту, тонзилїту, увеїту, вагїніту, васкулїту, вульвіту, фіброзу легенїв, ідіопатичного фіброзу легенїв (ІФЛ), звичайного інтерстиціального пневмонїту (UIP, ЗІП), інтерстиціальної хвороби легенїв, криптогенного фіброзуючого альвеолїту (CFA, КФА), облітеруючого бронхоїту, бронхоектазу, стеатозу печїнки, стеатозу (наприклад, неалкогольного стеатогепатиту (NASH, НАЖБП), холестатичної хвороби печїнки (наприклад, первинного біліарного цирозу (PBC, ПБЦ), цирозу, алкогольного фіброзу печїнки, ушкодження жовчних проток, біліарного фіброзу, холестаза або холангїопатїї. У деяких варіантах реалїзації, печїнковий фіброз або фіброз печїнки включає наступні стани, але не обмежується ними: фіброз печїнки, асоційований з алкоголізмом, вірусною інфекцією, наприклад, гепатитом (наприклад, гепатитом С, В або D), аутоїмунним гепатитом, неалкогольним стеатозом печїнки (NAFLD, НАЖБП), прогресуючим масовим фіброзом, впливом токсинїв або подразнених факторїв (наприклад, алкоголю, фармацевтичних засобїв і токсинїв навколишнього середовища), фіброзом нирок (наприклад, хронїчним фіброзом нирок), нефропатїєю, асоційованою з ушкодженням/фіброзом (наприклад, хронїчні нефропатїї, асоційованї з діабетом (наприклад,

діабетична нефропатія)), вовчанкою, склеродермією нирок, гломерулярним нефритом, фокально-сегментарним гломерулосклерозом, IgA-нефропатією, фіброзом нирок, асоційованим із хронічною хворобою нирок людини (CKD, ХХН), хронічною прогресуючою нефропатією (CPN, ХПН), тубулоінтерстиціальним фіброзом, обструкцією сечоводу, хронічною уремією, хронічним інтерстиціальним нефритом, радіаційною нефропатією, гломерулосклерозом, прогресуючим гломерулонефрозом (PGN, ПГН), ендотеліальною/тромбоцитною мікроангіопатією, нефропатією, асоційованою з ВІЛ, або фіброз, асоційований з впливом токсину, подразнюючого фактора або хіміотерапевтичного агента, фіброз, асоційований із склеродермією, фіброз кишечника, індукований радіацією, фіброз, асоційований із запальним захворюванням верхніх відділів кишечника, таким як стравохід Барретта та хронічний гастрит, і/або фіброз, асоційований із запальним захворюванням нижніх відділів кишечника, таких як запальне захворювання кишечника (IBD), виразковий коліт і хвороба Крона, віковою дегенерацією жовтої плями, діабетичною ретинопатією, ретинопатією недоношених і неоваскулярною глаукомою.

В-клітинне злоякісне утворення, В-клітинна лімфома, дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома, хронічний лімфоцитарний лейкоз, неходжкінська лімфома, наприклад, дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома типу ABC, мантийноклітинна лімфома, фолікулярна лімфома, волохатоклітинний лейкоз, В-клітинна неходжкінська лімфома, макроглобулінемія Вальденстрема, множинна мієлома, рак кісток, метастази в кістках, хронічна лімфоцитарна лімфома, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфоплазматична лімфома/ лімфома маргінальної зони селезінки, плазмочитарна мієлома, плазмацитома, екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони, нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони, медіастинальна (тимусна) В-великоклітинна лімфома, внутрішньоклітинна великоклітинна В-клітинна лімфома, первинна ефузійна лімфома, лімфома/лейкоз Беркитта лімфатоїдний гранулематоз є прикладами раку, лімфом і лейкозів, що піддаються лікуванню шляхом інгібування ВТК.

В-клітинне злоякісне утворення, В-клітинна лімфома, дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома, хронічний лімфоцитарний лейкоз, неходжкінська лімфома, наприклад, дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома типу ABC, мантийноклітинна лімфома, фолікулярна лімфома, волохатоклітинний лейкоз, В-клітинна неходжкінська лімфома, макроглобулінемія Вальденстрема, множинна мієлома, рак кісток і метастази в кістках є прикладами раку, лімфом і лейкозів, що піддаються лікуванню шляхом інгібування ВТК.

Артрит, розсіяний склероз, остеопороз, синдром подразненого кишечника, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, вовчанка, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит, хвороба Стілла, ювенільний артрит, діабет, міастенія гравіс, тироїдит Хашімото, тироїдит Орда, хвороба Граве, синдром Шегрена, синдром Гієна-Барре, гострий дисемінований енцефаломієліт, хвороба Адісона, синдром опосклонус-міоклонус, анкілозуючий спондиліт, синдром антифосфоліпідних антитіл, апластична анемія, аутоімунний гепатит, целіакія, синдром Гудпасчера, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, неврит зорового нерва, склеродермія, первинний біліарний цироз, синдром Рейтера, артеріїт Такаюсу, скроневий артеріїт, теплова аутоімунна гемолітична анемія, гранулематоз Вегенера, псоріаз, загальна алопеція, хвороба Бехчета, хронічна втома, вегето-судинна дистонія, ендометріоз, інтерстиціальний цистит, нейроміотонія, склеродермія та вульводинія, астма, апендицит, блефарит, бронхоліт, бронхіт, бурсит, цервіцит, холангіт, холецистит, коліт, кон'юнктивіт, цистит, дакріодентит, дерматит, дерматоміозит, енцефаліт, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епікондиліт, епідидиміт, фасциїт, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гепатит, гнійний гідрадентит, ларингіт, мастит, менингіт, мієліт міокардит, міозит, нефрит, оофорит, орхіт, остеїт, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флєбіт, пневмоніт, пневмонія, проктит, простатит, пієлонефрит, риніт, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт, тендоніт, тонзиліт, увеїт, вагініт, васкуліт, вульвіт реакція "трансплантат проти хазяїна", трансплантації, трансфузії анафілаксії, алергія, гіперчутливість I типу, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт й atopічний дерматит є прикладами імунологічних захворювань, що піддаються лікуванню шляхом інгібування ВТК.

Артрит, астма, апендицит, блефарит, бронхоліт, бронхіт, бурсит, цервіцит, холангіт, холецистит, коліт, кон'юнктивіт, цистит, дакріодентит, дерматит, дерматоміозит, енцефаліт, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епікондиліт, епідидиміт, фасциїт, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гепатит, гнійний гідрадентит, ларингіт, мастит, менингіт, мієліт міокардит, міозит, нефрит, оофорит, орхіт, остеїт, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флєбіт, пневмоніт, пневмонія, проктит, простатит, пієлонефрит,

риніт, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт, тендоніт, тонзиліт, увеїт, вагініт, васкуліт і вульвіт є прикладами запального порушення, що піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК.

Вовчанка та синдром Шегрена, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит, хвороба Стілла, ювенільний артрит, діабет, міастенія гравіс, тироїдит Хашімото, тироїдит Орда, хвороба Граве, синдром Шегрена, синдром Гійєна-Барре, гострий дисемінований енцефаломієліт, хвороба Адісона, синдром опсоклонус-міоклонус, анкілозуючий спондиліт, синдром антифосфоліпідних антитіл, апластична анемія, аутоімунний гепатит, целиакія, синдром Гудпасчера, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, неврит зорового нерва, склеродермія, первинний біліарний цироз, синдром Рейтера, артеріїт Такаюсу, скроневий артеріїт, теплова аутоімунна гемолітична анемія, гранулематоз Вегенера, псоріаз, загальна алопеція, хвороба Бехчета, хронічна втома, вегето-судинна дистонія, ендометріоз, інтерстиціальний цистит, нейроміотонія, склеродермія та вульводинія є прикладами аутоімунного захворювання, що піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК.

Реакція "трансплантат проти хазяїна", трансплантації, трансфузії анафілаксії, алергія, гіперчутливості I типу, алергічного кон'юнктивіту, алергічного риніту, й атопічний дерматит є прикладами гетероімунного стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК.

Фіброз легенів, ідіопатичний фіброз легенів (ІФЛ), звичайний інтерстиціальний пневмоніт (UIP, ЗІП), інтерстиціальна хвороба легенів, криптогенний фіброзуючий альвеоліт (CFA, КФА), облітеруючий бронхоеліт, бронхоектаз, стеатоз печінки, стеатоз (наприклад, неалкогольний стеатогепатит (NASH, НАЖБП), холестатична хвороба печінки (наприклад, первинний біліарний цироз (PBC, ПБЦ), цироз, алкогольний фіброз печінки, ушкодження жовчних проток, біліарний фіброз, холестаза або холангіопатії. У деяких варіантах реалізації, печінковий фіброз або фіброз печінки включає наступні стани, але не обмежується ними: фіброз печінки, асоційований з алкоголізмом, вірусною інфекцією, наприклад, гепатитом (наприклад, гепатитом С, В або D), аутоімунним гепатитом, неалкогольним стеатозом печінки (NAFLD, НАЖБП), прогресуючий масовий фіброз, вплив токсинів або подразнених факторів (наприклад, алкоголю, фармацевтичних засобів і токсинів навколишнього середовища), фіброз нирок (наприклад, хронічний фіброз нирок), нефропатії, асоційовані з ушкодженням/фіброзом (наприклад, хронічні нефропатії, асоційовані з діабетом (наприклад, діабетична нефропатія)), вовчанка, склеродермії нирок, гломерулярний нефрит, фокально-сегментарний гломерулосклероз, IgA-нефропатія, фіброз нирок, асоційований з хронічною хворобою нирок людини (CKD, ХХН), хронічна прогресуюча нефропатія (CPN, ХПН), тубулоінтерстиціальний фіброз, обструкція сечоводу, хронічна уремія, хронічний інтерстиціальний нефрит, радіаційна нефропатія, гломерулосклероз, прогресуючий гломерулонефроз (PGN, ПГН), ендотеліальна/тромботична мікроангіопатія, нефропатія, асоційована з ВІЛ, або фіброз, асоційований з впливом токсину, подразнюючого фактора, хіміотерапевтичного агента, фіброз, асоційований із склеродермією, фіброз кишечника, індукований радіацією, фіброз, асоційований із запальним захворюванням верхніх відділів кишечника, таких як стравохід Барретта та хронічний гастрит, і/або фіброз, асоційований із запальним захворюванням нижніх відділів кишечника, таких як запальне захворювання кишечника (IBD, ЗЗК), виразковий коліт і хвороба Крона, вікова дегенерація жовтої плями, діабетична ретинопатія, ретинопатія недоношених і неоваскулярна глаукома є прикладами фіброзу, що піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК.

Артрит, розсіяний склероз, остеопороз, синдром подразненого кишечника, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона та вовчанка є прикладами імунологічних захворювань, що піддаються лікуванню шляхом інгібування ВТК. Артрит є прикладом запального порушення, що піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК. Вовчанка та синдрому Шегрена є прикладом аутоімунного захворювання, що піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК.

Будь-який стан, що описаний вище, який піддається лікуванню шляхом інгібування ВТК, можна лікувати сполукою згідно з даним винаходом, або можна лікувати способом, який включає введення сполуки згідно з даним винаходом, або можна лікувати лікарським засобом, виготовленим із застосуванням сполуки згідно з даним винаходом.

У варіантах реалізації сполука згідно з даним винаходом може бути призначена для застосування в лікуванні: раку, лімфоми, лейкозу, імунологічних захворювань, аутоімунних захворювань та запальних порушень. Сполука згідно з даним винаходом може застосовуватися в лікуванні конкретного стану, вибраного з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу ABC, мантійноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, раку кісток, метастазів кісток, артрит, розсіяного склерозу, остеопорозу, синдрому подразненого

кишечнику, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, синдрому Шегрена та вовчанки. Сполуки можна також застосовувати для лікування порушень, асоційованих із трансплантатом нирки.

В одному з варіантів реалізації сполука згідно з даним винаходом може бути виористана для застосування в лікуванні конкретного стану, вибраного з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу ABC, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, вовчанки й артриту.

В одному з аспектів даного винаходу запропонований спосіб лікування стану, що модулюється тирозинкіназою Брутона, причому зазначений спосіб включає введення терапевтичної кількості сполуки згідно з даним винаходом, пацієнту, що має в цьому потребу.

Спосіб лікування може являти собою спосіб лікування захворювання, що піддається лікуванню шляхом інгібування тирозинкінази Брутона.

Також згідно з даним винаходом запропонований спосіб лікування стану, вибраного з: раку, лімфоми, лейкозу, імунологічних захворювань, аутоімунних захворювань та запальних порушень, причому зазначений спосіб включає введення терапевтичної кількості сполуки згідно з даним винаходом, пацієнту, що має в цьому потребу. Також згідно з даним винаходом запропонований спосіб лікування конкретного захворювання, вибраного з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу ABC, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, раку кісток, метастазів кісток, артриту, розсіяного склерозу, остеопорозу, синдрому подразненого кишечника, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, синдрому Шегрена та вовчанки, причому зазначений спосіб включає введення терапевтичної кількості сполуки будь-якої формули, розкритої у даному документі, пацієнту, що має в цьому потребу. Спосіб також дозволяє лікувати порушення, пов'язане з трансплантатом нирки.

В одному з варіантів реалізації спосіб може застосовуватися для лікування конкретного захворювання, вибраного з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу ABC, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, артриту та вовчанки.

В іншому аспекті винаходу запропонована фармацевтична композиція, причому зазначена композиція містить сполуку згідно з даним винаходом і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

В одному з варіантів реалізації фармацевтична композиція може являти собою комбінований продукт, що містить додатковий фармацевтично активний агент. Додатковий фармацевтично активний агент може являти собою протипухлинний агент, що описаний нижче.

Докладний опис

Нижче наведені визначення термінів, що застосовуються у даній заявці. Будь-які терміни, що не визначені у даному документі, мають звичайні значення, які їм приписав би фахівець.

Термін "галоген" ("галоген") належить до одного з галогенів 17 групи періодичної таблиці. Зокрема, даний термін належить до фтору, хлору, броду і йоду. У переважному варіанті даний термін належить до фтору або хлору.

Термін "алкіл" належить до лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга. Наприклад, терміни "C₁₋₈алкіл" або "C₁₋₆алкіл" належать до лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю або 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю, наприклад, метилу, етил, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, сек-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу та н-гексилу. Алкіленові групи також можуть бути лінійними або розгалуженими і можуть мати два місця приєднання до іншої молекули. Крім того, алкіленова група може, наприклад, відповідати одній з алкільних груп, перелічених в даному абзаці. Алкільні й алкіленові групи можуть бути незаміщеними або можуть містити один або більше замісників. Можливі замісники описані нижче. Замісники для алкільної групи можуть являти собою галоген, наприклад, фтор, хлор, бром і йод, OH, =O або C₁₋₆алкокси.

Термін "алкокси" належить до алкільної групи, яка приєднана до молекули через кисень. Даний термін включає фрагменти, в яких алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою. Наприклад, термін "C₁₋₆алкокси" належить до алкільної групи, яка приєднана до молекули через кисень, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, сек-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу та н-гексилу. Відповідно, алкокси-група може являти собою метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, сек-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси та н-гексокси. Алкільна частина алкокси-групи може бути незаміщеною або містити один або більше замісників. Можливі замісники описані нижче. Замісники алкільної групи можуть являти собою галоген, наприклад, фтор, хлор, бром і йод, ОН, C₁₋₆алкокси.

Термін "алкіл-ефір" (алкіловий ефір) належить до лінійного або розгалуженого алкільного ланцюга, що містить всередині єдиний атом кисню й утворює, таким чином, ефір. Наприклад, терміни "C₂₋₆алкіловий ефір" або "C₂₋₄алкіловий ефір" належать до лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю або 2, 3 або 4 атоми вуглецю з єдиним атомом кисню в складі ланцюга, наприклад, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂)₂CH₃ або -(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃.

Термін "галогеналкіл" належить до вуглеводневого ланцюга, заміщеного щонайменше одним атомом галогену, незалежно у кожному випадку вибраному з, наприклад, фтору, хлору, бром і йоду. Атом галогену може знаходитись у будь-якому положенні вуглеводневого ланцюга. Наприклад, "C₁₋₆галогеналкіл" належить до вуглеводневого ланцюга, заміщеного щонайменше одним атомом галогену, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, наприклад, хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлоретилу, наприклад, 1-хлорметилу та 2-хлоретилу, трихлоретилу, наприклад, 1,2,2-трихлоретилу, 2,2,2-трихлоретилу, фторетилу, наприклад, 1-фторметилу та 2-фторетилу, трифторетилу, наприклад, 1,2,2-трифторетилу та 2,2,2-трифторетилу, хлорпропілу, трихлорпропілу, фторпропілу, трифторпропілу.

Термін "алкеніл" належить до розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один подвійний зв'язок. Наприклад, термін "C₂₋₆алкеніл" належить до розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Подвійний зв'язок (зв'язки) можуть бути присутніми у формі E- або Z-ізомеру. Подвійний зв'язок може знаходитися у будь-якому положенні вуглеводневого ланцюга. Наприклад, "C₂₋₆алкеніл" може являти собою етеніл, пропеніл, бутеніл, бутадієніл, пентеніл, пентадієніл, гексеніл і гексадієніл.

Термін "алкініл" належить до розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один потрійний зв'язок. Наприклад, термін "C₂₋₆алкініл" належить до розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один потрійний зв'язок, що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Потрійний зв'язок може знаходитися у будь-якому положенні вуглеводневого ланцюга. Наприклад, "C₂₋₆алкініл" може являти собою етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл і гексиніл.

Термін "гетероалкіл" належить до розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S, розташований між будь-якими вуглецьми в ланцюгу або на кінці ланцюга. Наприклад, термін "C₁₋₆гетероалкіл" належить до розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю та щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S, розташований між будь-якими вуглецьми в ланцюгу або на кінці ланцюга. Наприклад, вуглеводневий ланцюг може містити один або два гетероатоми. C₁₋₆гетероалкіл може бути зв'язаний з іншою молекулою через атом вуглецю або гетероатом. Наприклад, "C₁₋₆гетероалкіл" може являти собою C₁₋₆-N-алкіл, C₁₋₆-N,N-алкіл або C₁₋₆-O-алкіл.

Термін "карбоциклічний" належить до насиченої або ненасиченої вуглецевовмісної кільцевої системи. "Карбоциклічна" система може бути моноциклічною або містити декілька зв'язаних циклів, наприклад, бути біциклічною або трициклічною. "Карбоциклічне" угруповання може містити від 3 до 14 атомів вуглецю, наприклад, від 3 до 8 атомів вуглецю у випадку моноциклічної системи і від 7 до 14 атомів вуглецю у випадку поліциклічної системи. Термін "карбоциклічний" включає циклоалкільні угруповання, циклоалкенільні угруповання, арильні системи кілець та системи зв'язаних циклів, що включають ароматичну частину.

Термін "гетероциклічна" належить до насиченої або ненасиченої системи кілець, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S. "Гетероциклічна" система може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, наприклад, 1 або 2. "Гетероциклічна система" може бути моноциклічною або містити декілька зв'язаних циклів, наприклад, бути біциклічною або трициклічною. "Гетероциклічне" угруповання може містити від 3 до 14 атомів вуглецю, наприклад, від 3 до 8 атомів вуглецю у випадку моноциклічної системи і від 7 до 14 атомів

вуглецю у випадку поліциклічної системи. Термін "гетероциклічна" включає гетероциклоалкільні угруповання, гетероциклоалкенільні угруповання та гетероароматичні угруповання. Наприклад, гетероциклічна група може являти собою: оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагідрофуран, піролідін, імідазолідін, сукцинімід, піразолідін, оксазолідін, ізоксазолідін, тіазолідін, ізотіазолідін, піперидин, морфолін, тіоморфолін, піперазин і тетрагідропіран.

Термін "циклоалкіл" належить до насиченої системи вуглеводневих кілець. "Циклоалкільна" група може бути позначена як "C₃₋₁₀циклоалкіл", який містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. Така система кілець може являти собою єдине кільце або бути біциклічною або трициклічною системою. Наприклад, "циклоалкіл" може являти собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцилогексил, циклогептил і циклооктил.

Термін "циклоалкеніл" належить до ненасиченої вуглеводневої системи кілець, яка не є ароматичною. "Циклоалкенільна" група ("циклопентил") може бути позначена як "C₃₋₁₀циклоалкеніл". "C₃₋₁₀циклоалкеніл" являє собою систему кілець, що містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. Кільце може містити більше одного подвійного зв'язку за умови, що система кілець не є ароматичною. Система кілець може являти собою єдине кільце або бути біциклічною або трициклічною системою. Наприклад, "циклоалкеніл" може являти собою циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклопентадієніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептеніл, циклогептадієн, циклооктеніл і циклоатадієніл.

Термін "гетероциклоалкіл" належить до насиченої вуглеводневої системи кілець з щонайменше одним гетероатомом в кільці, вибраним із N, O і S. "Гетероциклоалкільна" група ("гетероциклоалкіл") може бути позначена як "C₃₋₁₀ гетероциклоалкіл". "C₃₋₁₀-гетероциклоалкіл" являє собою систему кілець, що містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів, щонайменше з яких являє собою гетероатом. Наприклад, можуть бути присутніми 1, 2 або 3 гетероатома, необов'язково 1 або 2. Група "гетероциклоалкіл" може бути також позначена як "3-10-членний гетероциклоалкіл", який також являє собою систему кілець, що містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів, щонайменше один з яких являє собою гетероатом. Система кілець може являти собою єдине кільце або бути біциклічною або трициклічною системою. У тих випадках, коли система кілець є біциклічною, одне з кілець може являти собою ароматичне кільце, як, наприклад, в індані. "Гетероциклоалкіл" може бути зв'язаний з іншою молекулою через атом вуглецю або гетероатом. "Гетероциклоалкіл" може бути зв'язаний з іншою молекулою одним або більшим числом зв'язків, наприклад, одним або двома зв'язками: ці зв'язки можуть бути через будь-який атом в кільці. Наприклад, "гетероциклоалкіл" може являти собою оксиран, азиридин, азетидин, оксетан, тетрагідрофуран, піролідін, імідазолідін, сукцинімід, піразолідін, оксазолідін, ізоксазолідін, тіазолідін, ізотіазолідін, піперидин, морфолін, тіоморфолін, піперазин, тетрагідропіран й індан.

Термін "гетероциклоалкеніл" належить до ненасиченої вуглеводневої системи кілець, яка не є ароматичною, що містить щонайменше один гетероатом в кільці, вибраний з N, O і S. "Гетероциклоалкенільна" група може бути позначена як "C₃₋₁₀ гетероциклоалкеніл". "C₃₋₁₀ гетероциклоалкеніл" являє собою систему кілець, що містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів, щонайменше один із яких являє собою гетероатом. Наприклад, може бути присутніми 1, 2 або 3 гетероатоми, необов'язково 1 або 2. "Гетероциклоалкенільна" група може також бути позначена як "3-10-членний гетероциклоалкеніл", який також являє собою систему кілець, що містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів, щонайменше один із яких являє собою гетероатом. Система кілець може являти собою єдине кільце або бути біциклічною або трициклічною системою. У тих випадках, коли система кілець є біциклічною, одне з кілець може являти собою ароматичне кільце, як, наприклад, в індоліні дигідробензофуран. "Гетероциклоалкеніл" може бути зв'язаний з іншою молекулою через атом вуглецю або гетероатом. "Гетероциклоалкеніл" може бути зв'язаний з іншою молекулою одним або більшим числом зв'язків, наприклад, одним або двома зв'язками: ці зв'язки можуть бути через будь-який атом в кільці. Наприклад, "C₃₋₈-гетероциклоалкеніл" може являти собою тетрагідропіридин, дигідропіран, дигідрофуран, піролін, дигідробензофуран, дигідробензотіофен й індолін.

Термін "ароматичний" щодо замісника загалом означає єдине кільце або поліциклічну систему кілець з $4n + 2$ електронами в кон'югованій π -системі до кільця, або систему кілець, в якій всі атоми, що беруть участь в утворенні π -системи, знаходяться в одній площині.

Термін "арил" належить до ароматичної вуглеводневої системи кілець. Система кілець містить $4n + 2$ електронів в кон'югованій π -системі в кільці, коли всі атоми, що беруть участь в утворенні π -системи, знаходяться в одній площині. Система кілець може являти собою єдине кільце або бути біциклічною або трициклічною системою. Наприклад, "арил" може являти собою феніл і нафтил. Сама арильна система може бути заміщена іншими групами.

Термін "гетероарил" належить до ароматичної вуглеводневої системи кілець з щонайменше одним гетероатомом в єдиному кільці або в системі зв'язаних кілець, що вибрані з O, N і S. Кільце або система кілець містить $4n + 2$ електрони в кон'югованій π -системі, причому всі атоми, що беруть участь в утворенні кон'югованої π -системи, знаходяться в одній площині. Система кілець може являти собою єдине кільце або бути біциклічною або трициклічною системою. Наприклад, "гетероарил" може являти собою імідазол, тієн, фуран, тіантрен, пірол, бензімідазол, піразол, піразин, піридин, піримідин й індол.

Термін "алкарил" належить до арильної групи, що відповідає даному вище визначенню, пов'язаної з C_{1-4} алкілом, де C_{1-4} алкільна група забезпечує приєднання до іншої молекули.

Термін "алкгетероарил" належить до гетероарильної групи, що відповідає даному вище визначенню, пов'язаної з C_{1-4} алкілом, де алкільна група забезпечує приєднання до іншої молекули.

Термін "галоген" у даному документі включає вказівку на F, Cl, Br і I. Галоген може являти собою Cl. Галоген являє собою F.

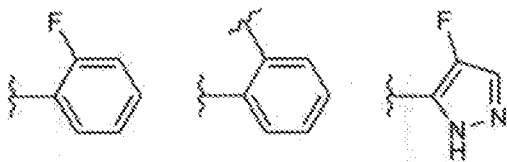
Зв'язок, що закінчується на --- означає, що цей зв'язок з'єднаний з іншим атомом, який не показаний в даній структурі. Зв'язок, що закінчується в середині циклічної структури, і що не закінчується на атомі кільцевої структури, означає, що даний зв'язок може бути з'єднаний з будь-яким із атомів кільцевої структури, якщо це допускається валентністю.

У тих випадках, коли будь-яке угруповання є заміщеним, замісник може знаходитися у будь-якій точці даного угруповання, де це хімічно можливо й узгоджується з вимогами валентності атомів. Угруповання може бути заміщене одним або більше замісниками, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, необов'язково 1 або 2 замісниками на одній з груп. У тих випадках, коли присутні два або більше замісників, ці замісники можуть бути однаковими або різними. Замісник (замісники) можуть бути вибрані з: OH, NHR^9 , амідино, гуанідино, гідроксигуанідино, формамідино, ізотіоуреїдо, уреїдо, меркапто, $C(O)H$, ацил, ацилокси, карбокси, сульфо, сульфамойлу, карбамойлу, ціано, азо, нітро, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероарилу або алкарилу. У тих випадках, коли заміщена група являє собою алкільну групу, замісники можуть являти собою $=O$. У тих випадках, коли угруповання заміщене двома або більшим числом замісників і два із замісників є сусідніми, ці сусідні замісники можуть утворювати C_{4-8} кільце разом з атомами угруповання, на якій розташовані ці замісники, причому C_{4-8} кільце є насиченим або ненасиченим вуглеводневим кільцем із 4, 5, 6, 7 або 8 атомами вуглецю, або насиченим або ненасиченим вуглеводневим кільцем із 4, 5, 6, 7 або 8 атомами вуглецю й 1, 2 або 3 гетероатомами.

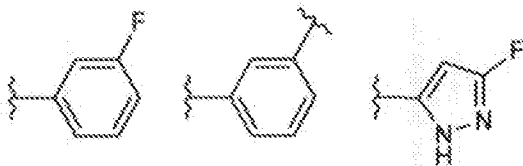
Якщо це хімічно можливо, циклічний замісник може бути заміщений на одній з груп із утворенням спіро-циклу.

Замісники присутні тільки у тих положеннях, де вони хімічно допустимі, причому, фахівець зможе визначити (експериментальним шляхом або виходячи з теоретичних викладень) без зайвих зусиль, які замісники є хімічно допустимими, а які - ні.

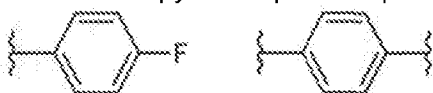
Орто-, мета- та пара-заміщення є добре зрозумілими термінами в даній області. Щоб уникнути сумнівів, "орто-"заміщення являє собою варіант заміщення, при якому сусідні атоми містять замісники, такі як проста група, наприклад, фторвмісна група у прикладі нижче, або інша частина молекули, показана зв'язком, що закінчується --- .



"Мета-" заміщення являє собою варіант заміщення, при якому два замісники знаходяться на атомах вуглецю, причому один атом вуглецю віддалений від іншого, зокрема, між вуглецями, що несуть замісники, знаходиться один атом вуглецю. Інакше кажучи, замісник знаходиться на другому атомі від атома з іншим замісником. Наприклад, показані нижче групи є мета-заміщеними.



"Пара" заміщення являє собою варіант заміщення, при якому два замісники знаходяться на атомах вуглецю, зокрема, з двома атомами вуглецю між атомами, що несуть замісники. Інакше кажучи, замісник знаходиться на третьому атомі від атома з іншим замісником. Наприклад, показані нижче групи є пара-заміщеними.



Під "ацилом" мають на увазі органічний радикал, утворений з, наприклад, органічної кислоти шляхом видалення гідроксильної групи, наприклад, радикал, що має формулу $R-C(O)-$, де R може бути вибраний з наступних груп: H, C_{1-6} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, фенілу, бензилу або фенетилу, наприклад, R являє собою H або C_{1-3} алкіл. В одному варіанті реалізації ацил являє собою алкілкарбоніл. Приклади ацильних груп включають наступні, але не обмежені ними: форміл, ацетил, пропіоніл і бутирил. Винятком ацильної групи є ацетил.

У варіантах реалізації, де має місце і де присутній єдиний енантіомер сполук згідно з даним винаходом, сполуки згідно з даним винаходом можуть мати енантіомерну чистоту, що відповідає щонайменше приблизно 90 % енантіомерному надлишку (е.н.), щонайменше приблизно 95 % енантіомерному надлишку (е.н.), щонайменше приблизно 98 % енантіомерному надлишку (е.н.), щонайменше приблизно 99 % енантіомерному надлишку (е.н.) або 100 % енантіомерному надлишку (е.н.). У варіантах реалізації, де присутня суміш енантіомерів сполук згідно з даним винаходом, сполуки згідно з даним винаходом можуть являти собою рацемічну суміш або будь-яку іншу суміш енантіомерів, наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можуть мати енантіомерну чистоту, що відповідає щонайменше приблизно 50 % енантіомерному надлишку (е.н.), щонайменше приблизно 60 % енантіомерному надлишку (е.н.), щонайменше приблизно 70 % енантіомерному надлишку (е.н.), щонайменше приблизно 80 % енантіомерному надлишку (е.н.), щонайменше приблизно 90 % енантіомерному надлишку (е.н.) або щонайменше приблизно 95 % енантіомерному надлишку (е.н.).

В даному описі розкриття сполуки охоплює також їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереоізомери. У тих випадках, коли сполука містить стереоцентр, дана сполука охоплює і (R)-, і (S)-стереоізомери, суміші стереоізомерів або рацемічні суміші також включені у даний винахід. У тих випадках, коли сполука згідно з даним винаходом містить два або більше стереоцентрів, передбачена будь-яка комбінація (R)- і (S)-стереоізомерів. Комбінація (R)- і (S)-стереоізомерів може утворювати діастереомерну суміш або єдиний діастереоізомер. Сполука згідно з даним винаходом може існувати у формі єдиного стереоізомера або може являти собою суміш стереоізомерів, наприклад, рацемічні суміші та інші енантіомерні суміші, і діастереомерні суміші. У тих випадках, коли суміш являє собою суміш енантіомерів, може мати місце будь-який описаний вище енантіомерний надлишок. У тих випадках, коли сполука являє собою єдиний стереоізомер, сполука все ще може містити інші діастереоізомери або енантіомери у вигляді домішок. Таким чином, один стереоізомер не обов'язково має енантіомерний надлишок (е.н.) або діастереомерний надлишок (д.н.), що дорівнює 100 %, а може мати е.н. або д.н., що дорівнює приблизно щонайменше 85 %.

У даному винаході передбачені фармацевтично прийнятні сполуки Формули (I). Вони можуть включати солі приєднання кислот і солі поєднання з основами. Вони можуть являти собою солі приєднання кислот і солі поєднання з основами сполук. Крім того, у даному винаході передбачені сольвати сполук. Вони можуть являти собою гідрати або інші сольватовані форми сполуки.

Придатні солі приєднання кислот утворені кислотами, що утворюють нетоксичні солі. Приклади включають наступні солі: ацетат, аспартат, бензоат, безилатилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, едисилат, езилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідроборомід/бромід, гідройодид/йодид, ізотіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилатилат, метилсульфат, нафтилат, 1,5-нафталіндісульфонат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат,

оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат і трифторацетат.

Придатні солі з основами утворені основами, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглюміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку. Також можуть бути утворені гемісолі кислот й основ, наприклад, гемісульфат і гемікальцієві солі. Огляд придатних солей можна знайти, наприклад, в книзі "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl, Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Німеччина, 2002).

Фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I) можуть бути отримані одним або більше з трьох способів:

(i) шляхом здійснення реакції з'єднання Формули (I) з бажаною кислотою або основою;

(ii) шляхом видалення чутливої до кислоти або основи захисної групи з придатного попередника сполуки Формули (I) або шляхом розмикання кільця придатного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, із застосуванням бажаної кислоти або основи; або

(iii) шляхом перетворення однієї сполуки Формули (I) в іншу за допомогою реакції з відповідною кислотою або основою із застосуванням придатної іонообмінної колонки.

Всі три реакції зазвичай проводяться в розчині. Отриману сіль можна осадити і зібрати фільтрацією або можна виділити шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації отриманої солі може варіюватися від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати як в несольватованій, так і в сольватованій формах. Термін 'сольват' у даному документі застосовується для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку згідно з даним винаходом і стехіометричну кількість однієї або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" застосовується, коли зазначений розчинник являє собою воду.

До обсягу даного винаходу включені комплекси, такі як клатрати, комплекси включення лікарський засіб-хазяїн, у яких, на відміну від згадуваних вище сольватів, лікарський засіб і хазяїн можуть бути присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Також включені комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних і/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Кінцеві комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Огляд таких комплексів можна знайти, наприклад, в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (серпень 1975).

Далі всі згадування сполук будь-якої формули включають зазначення на їх солі та комплекси, а також на сольвати і комплекси їх солей.

Сполуки згідно з даним винаходом включають сполуки ряду формул, визначених у даному документі, включаючи всі їх поліморфи і кристалічні форми, їх проліки й ізомери (включаючи оптичні, геометричні та таутомерні ізомери), які визначені нижче, а також мічені ізотопами сполуки згідно з даним винаходом.

До очищення сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді суміші енантіомерів в залежності від застосованої процедури синтезу. Енантіомери можуть бути поділені із застосуванням звичайних методик, відомих в даній області. Енантіомери можна розділити із застосуванням звичайних методик, відомих в даній області. Відповідно, даний винахід охоплює окремі енантіомери, а також їх суміші.

Для деяких етапів способу отримання сполук Формули (I) може бути необхідним захищати потенційно реакційноздатні групи, реакції з якими небажані, а в результаті відщеплювати зазначені захисні групи. У такому випадку можуть застосовуватися будь-які придатні захисні радикали. Зокрема, можуть застосовуватися способи захисту та видалення захисту, що описані авторами T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) або P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994). Всі описані вище реакції та препарати нових вихідних матеріалів, що застосовувались у попередніх методах, є стандартними і придатними реагентами, а реакційні умови для їх застосування, а також процедури для виділення цільових продуктів будуть добре відомі фахівцям в даній області з літературних джерел і прикладах і варіантах отримання, описаних у даному документі.

Далі, сполуки згідно з даним винаходом, а також проміжні сполуки, можуть бути очищені у відповідності з різними добре відомими способами, такими як, наприклад, кристалізація або хроматографія.

Способи лікування або сполуки для застосування в лікуванні раку, лімфоми, лейкемії або імунологічних захворювань, які визначені вище, можна застосовувати як монотерапію або їх можна застосовувати в комбінованій терапії з додатковим активним агентом.

Способи лікування або сполуки для застосування в лікуванні раку, лімфоми або лейкозу можуть включати, на додаток до сполуки згідно з даним винаходом, звичайне хірургічне втручання або радіотерапію, або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати один або більше з наступних категорій протипухлинних агентів:

- 5 (i) антипроліферативні/антинеопластичні лікарські засоби і їх комбінації, такі як алкілюючі агенти (наприклад, цисплатин, оксаліплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотистий іприт, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темолозамід і нітрозосечовини), антиметаболіти (наприклад, гемцитабін й антифолати, такі як фторпіримідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, ралтитрексид, метотрексат, пеметрексед, цитозин-арабінозид і гідроксисечовина), антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адріаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин і мітраміцин), антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди барвінка, такі як вінкрестин, вінбластин, віндезин і вінорелбін, і таксоїди, такі як таксол і таксотер й інгібітори полокінази), інгібітори протеасом, наприклад, карфізоміб і ботрезоміб, засоби на основі інтерферону й інгібітори топоізомерази 15 (наприклад, епідеофілотоксини, такі як етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан, мітоксантрон і камптотецин);
- (ii) цитостатичні агенти, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, фулвестрант, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерону ацетат), антагоністи релізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (LHRH) або агоністи LHRH (наприклад, гозорелін, лейпрорелін і бусерелін), 20 прогестогени (наприклад, мегестролу ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол й екземісцян) й інгібітори 5 α -редуктази, такі як фінастерид;
- (iii) антиінвазивні агенти, наприклад, дасатиніб і босутиніб (SKI-606) й інгібітори металопротеїназ, інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногена або 25 антитіла до гепаранази;
- (iv) інгібітори функції фактора росту: наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактора росту й антитіла до рецептора фактора росту, наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [генцептин™], анти-EGFR (до рецептора епідермального фактора росту) антитіло панітумаб, анти-erbB1 антитіло цетуксимаб, інгібітори тирозинкіназ, наприклад, інгібітори сімейства епідермального фактора росту (наприклад, інгібітори тирозинкіназ сімейства EGFR, такі як гефітініб, ерлотиніб і 6-акриламід- N -(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)-хіназолін-4-амін (CI 1033), інгібітори тирозинкінази erbB2, такі як лапатиніб), інгібітори сімейства фактора росту гепатоцитів, інгібітори факторів росту інсулінового сімейства, модулятори білкових регуляторів апоптозу клітин (наприклад, інгібітори Bcl-2), інгібітори сімейства 35 тромбоцитарного фактора росту, такі як іматиніб і/або нілотиніб (AMN107), інгібітори серин-треонінових кіназ (наприклад, інгібітори сигналізації Ras/Raf, такі як інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, сорафеніб, типіфарніб і лонафарніб), інгібітори передачі сигналу через кінази MEK й/або АКТ, інгібітори c-kit, інгібітори кінази abl, інгібітори кінази PI3, інгібітори кінази Plt3, інгібітори кінази CSF-1R, рецептор IGF, інгібітори кіназ, інгібітори кінази 40 аурога й інгібітори циклін-залежних кіназ, такі як інгібітори CDK2 і/або CDK4;
- (v) антиангіогенні агенти, такі як агенти, які інгібують ефекти фактора росту ендотелію судин (VEGF), (наприклад, антитіло до фактора росту клітин ендотелію судин бевацизумаб (авастин™), талідомід, леналідомід, і наприклад, інгібітор тирозинкіназного рецептора VEGF, такого як вандетаніб, ваталаніб, сунітиніб, акситиніб і пазопаніб);
- 45 (vi) підходи генної терапії, включаючи, наприклад, підходи до заміщення аберантних генів, таких як аберантний p53 або аберантний BRCA1 або BRCA2;
- (vii) імунотерапевтичні підходи, включаючи, наприклад, терапію антитілами, такими як алемтузумаб, ритуксимаб, іритумомабтіуксетан (Зевалін®) й офатумумаб, інтерферонами, такими як інтерферон α , інтерлейкінами, такими як IL-2 (альдеслейкін), інгібіторами 50 інтерлейкінів, наприклад, інгібіторами IRAK4, протираковими вакцинами, включаючи профілактичні та лікувальні вакцини, такі як вакцини ВПЧ, наприклад, гардасил, церварікс, онкофаг і сипулейцел-Т (Provenge), і модулятори toll-подібного рецептора, наприклад, агоністи TLR-7 або TLR-9; і
- (viii) цитотоксичні агенти, наприклад, флударибін (флудара), кладрибін, пентостатин 55 (Ніпент™);
- (ix) стероїди, такі як кортикостероїди, включаючи глюкокортикоїди і мінералокортикоїди, наприклад, аклометазон, аклометазон дипропіонат, альдостерон, амцинонід, беклометазон, беклометазону дипропіонат, бетаметазон, бетаметазону дипропіонат, бетаметазону натрію фосфат, бетаметазону валерат, будесонід, клобетазон, клобетазону бутират, клобетазолу 60 пропіонат, клопреднол, кортизон, кортизону ацетат, кортивазол, дезоксикортон, десонід,

дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазону натрію фосфат, дексаметазону ізонікотинат, дифторкортолон, флукортолон, флуметазон, флунізолід, флуцинолон, флуоцинолону ацетонід, флуоцинонід, флуокортину бутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолону капроат, флуокортолону півалат, флуорометолон, флупредніден, флупреднідену ацетат, флурадренолон, флутиказон, флутиказону пропіонат, галцинонід, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону бутират, гідрокортизону ацепонат, гідрокортизону бутепрат, гідрокортизону валерат, ікометазон, ікометазону енбутат, мепреднізон, метилпреднізолон, мометазону параметазон, мометазону фуروات моногідрат, преднікарбат, преднізолон, преднізон, тиксокортол, тиксокортол півалат, триамцинолон, триамцинолону ацетонід, триамцинолоновий спирт і їх відповідні фармацевтично прийнятні похідні. Може застосовуватися комбінація стероїдів, наприклад, комбінація двох або більше стероїдів, згаданих у цьому параграфі;

(х) терапевтичні засоби направленої дії, наприклад, інгібітори PI3Kd, наприклад, іделалісіб і перифозин.

Способи лікування або сполука для застосування в лікуванні імунологічних захворювань можуть включати, на додаток до сполуки згідно з даним винаходом, додаткові активні агенти. Додаткові активні агенти можуть являти собою один або більше активних агентів, що застосовуються для лікування станів, які лікуються сполукою Формули (I) і додатковим активним агентом. Додаткові активні агенти можуть включати один або більше з наступних активних агентів:

(i) стероїди, такі як кортикостероїди, включаючи глюкокортикоїди і мінералокортикоїди, наприклад, аклометазон, аклометазону дипропіонат, альдостерон, амцинонід, беклометазон, беклометазон дипропіонат, бетаметазон, бетаметазон дипропіонат, бетаметазон натрій фосфат, бетаметазону валерат, будесонід, клобетазон, клобетазону бутират, клобетазолу пропіонат, клопреднол, кортизон, кортизону ацетат, кортивазол, дезоксикортон, десонід, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазону натрію фосфат, дексаметазону ізонікотинат, дифторкортолон, флукортолон, флуметазон, флунізолід, флуцинолон, флуоцинолону ацетонід, флуоцинонід, флуокортинбутил, фторкортизон, фторкортолон, флуокортолону капроат, флуокортолону півалат, флуорометолон, флупредніден, флупреднідену ацетат, флурадренолон, флутиказон, флутиказону пропіонат, галцинонід, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону бутират, гідрокортизону ацепонат, гідрокортизону бутепрат, гідрокортизону валерат, ікометазон, ікометазону енбутат, мепреднізон, метилпреднізолон, мометазон, параметазон, мометазону фуروات моногідрат, преднікарбат, преднізолон, преднізон, тиксокортол, тиксокортол півалат, триамцинолон, триамцинолону ацетонід, триамцинолоновий спирт і їх відповідні фармацевтично прийнятні похідні. Можна застосовувати комбінацію стероїдів, наприклад, комбінацію двох або більше стероїдів, що згадуються у цьому параграфі;

(ii) інгібітори ФНО, наприклад, етанерцепт, моноклональні антитіла (наприклад, інфліксимаб (Ремікейд), адалімумб (Хуміра), цертолізумабу пегол (Симзія), голіумаб (симпони)), злиті білки (наприклад, етанерцепт (Енбрел)) й агоністи 5-HT_{2A} (наприклад, 2,5-диметокси-4-йодоамфетамін, TCB-2, діетилумід лізергінової кислоти (LSD), диметилазетидид лізергінової кислоти);

(iii) протизапальні лікарські засоби, наприклад, нестероїдні протизапальні лікарські засоби;

(iv) інгібітори дигідрофолат-редуктази/антифолати, наприклад, метотрексат, триметоприм, бродимопрорим, тетракоприм, іклаприм, пеметрексед, ралітрекс і пралтрексат; й

(v) імунодепресанти, наприклад, циклоспорини, такролімус, сиролімус пімекролімус, інгібітори ангіотензину II (наприклад, валсартан, телмісартан, лосартан, ірбесартан, азилсартан, олмесартан, епросартан) й інгібітори АПФ, наприклад, сульфгідрил-вмісні агенти (наприклад, каптоприл, зофеноприл), дикарбоксилатвмісні агенти (наприклад, Еналаприл, Раміприл, Кінаприл, Периндоприл, Лісіноприл, Беназеприл, Імідаприл, Зофеноприл, Трандолаприл), фосфатвмісні агенти (наприклад, фозиноприл), казокініни, лактокініни і лактотрипептиди.

Такі комбіновані варіанти лікування можуть бути реалізовані шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення окремих лікувальних компонентів. У таких ваннихкомбінованих продуктах застосовують сполуки згідно з даним винаходом у терапевтично ефективному діапазоні дозувань, що описані вище, й інший фармацевтично активний агент в схваленому для нього діапазоні дозувань.

Згідно з іншим аспектом винаходу запропонований фармацевтичний продукт, що містить сполуку Формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, що визначені вище, і додатковий активний агент. Додатковий активний агент може являти собою протипухлинний агент, визначений вище для комбінованого лікування стану, що модулюється ВТК.

Згідно з іншим аспектом винаходу запропонований спосіб лікування стану, що модулюється ВТК, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі одночасно, послідовно або окремо з додатковим протипухлинним агентом, визначеним вище, пацієнту, що має в цьому потребу.

5 Згідно з іншим аспектом винаходу запропонована сполука Формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, призначені для застосування одночасно, послідовно або окремо з додатковим протипухлинним агентом, визначеним вище, в лікуванні стану, що модулюється ВТК.

10 Згідно з іншим аспектом даного винаходу запропоноване застосування сполуки Формули (I) в комбінації з протипухлинним агентом, описаним вище. Цю сполуку Формули (I) можна застосовувати одночасно, послідовно або окремо з додатковим протипухлинним агентом. Застосування можна виконувати у вигляді єдиного комбінованого продукту, що містить сполуки Формули (I), і протипухлинного агента.

15 Згідно з іншим аспектом запропонований спосіб отримання комбінованого продукту, причому зазначений спосіб містить забезпечення сполуки Формули (I) одночасно, послідовно або окремо з протипухлинним агентом, визначеним вище. Спосіб може включати поєднання сполуки Формули (I) і протипухлинного агента в одній лікарській формі. В альтернативному варіанті спосіб може включати забезпечення протипухлинного агента у вигляді окремих лікарських форм.

20 Згідно з іншим аспектом запропонований спосіб отримання комбінованого продукту, причому зазначений спосіб включає забезпечення сполуки Формули (I) одночасно, послідовно або окремо з протипухлинним агентом, визначеним вище. Спосіб може включати поєднання сполуки Формули (I) і протипухлинного агента в одній лікарській формі. В альтернативному варіанті спосіб може включати забезпечення протипухлинного агента у вигляді окремої лікарської форми.

25 Стан, що модулюється тирозинкіназою ВТК, описаний вище, може являти собою рак, лейкоз або рак. Більше конкретно, сполука, що модулюється тирозинкіназою ВТК, може бути вибрана з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу ABC, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема та множинної мієломи.

30 Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в одній кристалічній формі або в суміші кристалічних форм, або вони можуть бути аморфними. Відповідно, сполуки згідно з даним винаходом, призначені для фармацевтичного застосування, можна вводити у вигляді кристалічних або аморфних продуктів. Вони можуть бути отримані, наприклад, у вигляді твердих пресованих мас, порошків або плівок такими способами як осадження, кристалізація, сушіння заморожуванням, розпилююче сушіння або сушіння випаровуванням. З цією метою може використовуватися сушіння із застосуванням мікрохвиль або радіочастот.

40 Для вказаних вище сполук згідно з даним винаходом вводимі дозування будуть, зазвичай, варіюватися в залежності від сполуки, що застосовується, способу введення, бажаного лікування та конкретного порушення. Наприклад, якщо сполуку згідно з даним винаходом вводять перорально, то денне дозування сполуки згідно з даним винаходом може лежати в діапазоні від 0.01 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг) до 100 міліграм на кілограм маси тіла (мг/кг).

45 Сполука згідно з даним винаходом, або її фармацевтично прийнятна сіль, можуть застосовуватися окремо, але зазвичай їх будуть вводити у формі фармацевтичної композиції, в якій сполука згідно з даним винаходом, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки, поєднані з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм. Звичайні процедури для відбору й отримання придатних фармацевтичних складів описані у, наприклад, "Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В залежності від способу введення сполук згідно з даним винаходом, фармацевтична композиція, яку застосовують для введення сполуки згідно з даним винаходом у переважному варіанті буде містити від 0.05 до 99 % за вагою (відсотків за вагою) сполуки згідно з даним винаходом, у більше переважному варіанті, від 0.05 до 80 % за вагою сполуки згідно з даним винаходом, у ще більше переважному варіанті від 0.10 до 70 % за вагою сполуки згідно з даним винаходом, й у ще більше переважному варіанті від 0.10 до 50 % за вагою сполуки згідно з даним винаходом, де всі значення у відсотках дані на основі загальної маси композиції.

Фармацевтичні композиції можна вводити топічно (наприклад, наносити на шкіру) у формі, наприклад, кремів, гелей, лосьйонів, розчинів, суспензій, або системно, наприклад, шляхом перорального введення у формі таблеток, капсул, сиропів, порошків або гранул, або шляхом парентерального введення у формі стерильного розчину, суспензії або емульсії для ін'єкцій (включаючи внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньом'язові або інфузії), шляхом ректального введення у формі супозиторіїв або шляхом інгаляції у формі аерозолію.

Для перорального введення сполуки згідно з даним винаходом можуть бути змішані з допоміжною речовиною або носієм, наприклад, лактозою, сахарозою, сорбітом, манітолом, крохмалем, наприклад, картопляним крохмалем, кукурудзяним крохмалем або амілопектином, похідною целюлози, сполучною речовиною, наприклад, желатином або полівінілпіролідом, і/або змазуючою речовиною, наприклад, стеаратом магнію, стеаратом кальцію, поліетиленгліколем, воском, парафіном тощо, а потім спресовані в таблетки. У випадку, коли необхідні таблетки з покриттям, ядра таблеток, отримані як описано вище, можуть бути покриті концентрованим розчином цукру, який може містити, наприклад, гуміарабік, желатин, діоксид тальку та титану. В альтернативному варіанті таблетка може бути покрита придатним полімером, розчиненим в сильно леткому органічному розчиннику.

Для отримання м'яких желатинових капсул, сполуки згідно з даним винаходом можна змішати з, наприклад, рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули сполуки із застосуванням будь-якого з вказаних вище допоміжних речовин для таблеток. Також рідкі або напівтверді склади сполук згідно з даним винаходом можуть бути поміщені в тверді желатинові капсули. Рідкі препарати для перорального застосування можуть мати форму сиропів або суспензій, наприклад, розчинів, які містять сполуки згідно з даним винаходом, де решта складає цукор і суміш етанолу, води, гліцерину та пропіленгліколю. Необов'язково, такі рідкі препарати можуть містити барвники, смакоароматичні речовини, підсолоджувачі (такі як сахарин), консерванти і/або карбоксиметилцелюлозу як загусник або інші допоміжні речовини, які відомі в даній області.

У випадку внутрішньовенного (парентерального) введення сполуки згідно з даним винаходом можна вводити в стерильному водному або масляному розчині.

Зазвичай, відповідно до добре відомих медичних принципів, розміри дози сполук згідно з даним винаходом з терапевтичною метою буде залежати від природи і тяжкості стану, віку та статі пацієнта, і шляху введення.

Очікується, що рівні дозування, частота введення та тривалість введення для сполук згідно з даним винаходом будуть варіювати в залежності від складу та клінічних показань, віку та супутніх медичних станів пацієнта. Очікується, що стандартна тривалість лікування сполукою згідно з даним винаходом для більшості клінічних показань лежить в діапазоні від одного до семи днів. У випадках повторно виникаючих інфекцій або інфекцій, пов'язаних із тканинами або імплантованими матеріалами, до яких погано потрапляє кров, включаючи кістки/суглоби, дихальні шляхи, ендокард і тканини зубів, може бути необхідно збільшувати тривалість лікування до періоду більше семи днів.

Приклади і синтез

Тепер документи мають наступні значення: "Вое" належить до трет-бутоксикарбонілу, "ДХМ" належить до дихлорметану, "DIPEA" належить до N, N-діізопропілетиламіну, "EtOAc" належить до етилацетату, "PXMC" належить до рідинної хроматографії/мас-спектроскопії; "MIM" належить до моноізотопної маси, "хв" належить до хвилин, "ДМФА" належить до N,N-диметилформаміду, "пет.ефір" належить до петролейного ефіру, "ТШХ" належить до тонкошарової хроматографії, "Rf" належить до коефіцієнту утримання, "КТ" належить до кімнатної температури, "SCX" (СКО) належить до сильного катіонообміну, "TEA" належить до триетиламіну, "ТФОК" належить до трифтороцтової кислоти, "ТГФ" належить до тетрагідрофурану, "ТВМЕ" належить до трит-бутилметилового ефіру.

Розчинники, реагенти і вихідні матеріали отримували у комерційних постачальників і застосовували без додаткового оброблення, якщо не вказано інше. Всі реакції, якщо на вказано інше, проводили при КТ.

Ідентичність та чистоту сполук підтверджували методом PXMC-УФ із застосуванням детектора Waters Acquity SQ 2 (ACQ-SQD2#LCA081). Довжина хвилі детектора на діодній матриці складала 254 нМ, а МС виконували в режимі позитивного та негативного електророзпилення (m/z: 150-800). Аліквоту об'ємом 2 мкл вводили послідовно в захисну колонку (фільтри 0.2 мкм x 2 її) і колонку для НВЕРХ (C18, 50 x 2.1 мм, < 2 мкм) з підтримкою температури 40 °С. Зразки елюювали при швидкості потоку 0.6 мл/хв рухомою фазою, яка складається з А (0.1 % (об./об.) мурашиної кислоти у воді) і В (0.1 % (об./об.) мурашиної кислоти

в ацетонітрилі) відповідно до градієнтів, схема яких приведена у Таблиці 1 нижче. Значення часу утримування (ЧУ, RT) наведені в хвилинах.

Таблиця 1

кислотні умови, довгий цикл		
час (хв)	%A	%B
0	95	5
1.1	95	5
6.1	5	95
7	5	95
7.5	95	5
8	95	5
кислотні умови, короткий цикл		
час (хв)	%A	%B
0	95	5
0.3	95	5
2	5	95
2.6	95	5
3	95	5

- 5 Ідентичність сполук також підтверджували методом РХМС-УФ із застосуванням системи Waters Alliance 2695 ZQ (K98SM4 512M-LAA434). Довжина хвилі детектора на діодній матриці складала 254 нм, а МС виконували в режимі позитивного та негативного електророзпилення (m/z: 150-650). Аліквоту об'ємом 10 мкл вводили в колонку ВЕРХ (C18, 75 × 4.6 мм, 2.5 мкм) при к.т., яку підтримували на рівні 19 °С. Проби елюювали при швидкості потоку 0.9 мл/хв рухомою фазою, яка складається з А (0.1 % (об./об.) - мурашиної кислоти в 95:5 (об./об.) суміші вода: ацетонітрил) і В (0.1 % (об./об.) мурашиної кислоти в 95:5 (об./об.) суміші ацетонітрил: вода) відповідно до градієнтів, описаних у Таблиці 2 нижче. Значення часу утримування (ЧУ, RT) наведені в хвилинах.

Таблиця 2

Спосіб 1		
Час (хв)	%A	%B
0	100	0
5.5	0	100
6.0	5	100
6.5	100	0
7	100	0

- 15 Ідентичність сполук також підтверджували методом аналітичної надкритичної флюїдної хроматографії (SFC, НФХ) із застосуванням системи Agilent 1260 (SFC-A). Аліквоту об'ємом 10 мкл впирскували на колонку для ВЕРХ (C18, 75 × 4.6 мм, 2.5 мкм) при к.т., яку підтримували на рівні 19 °С. Зразки елюювали при швидкості потоку 3 мл/хв рухомою фазою, яка складається з А – CO₂ і В - метанол (0.05 % ДЕА, об./об.) із застосуванням для елюювання градієнта Фази В від 5 % до 40 % впродовж 3.6 хв.

- 20 Для дослідження отриманих сполук також застосовували ЯМР. ЯМР-спектри одержували на приладі Bruker AVIII 400 Nanobay із застосуванням 5мм зонду BBFO. Необов'язково, вимірювали значення R_f на пластинках для тонкошарової хроматографії (ТШХ).

- 25 Сполуки очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі або препаративною РХМС. Очищення методом РХМС здійснювали із застосуванням мас-детектора Waters 3100 у позитивному та негативному режимі електророзпилення (m/z: 150-800) з УФ.вид детектором Waters 2489. Зразки елюювали при швидкості потоку 20 мл/хв на препаративній колонці XBridge™ C18 5 мкм OBD колонці 19 x 100 мм рухомою фазою, яка складається з А (0.1 % (об./об.) мурашиної кислоти у воді) і В (0.1 % (об./об.) мурашиної кислоти в ацетонітрилі) відповідно до градієнта, що описаний у Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Час (хв)	%A	%B
0	90	10
1.5	90	10
11.7	5	95
13.7	5	95
14	90	90
15	90	90

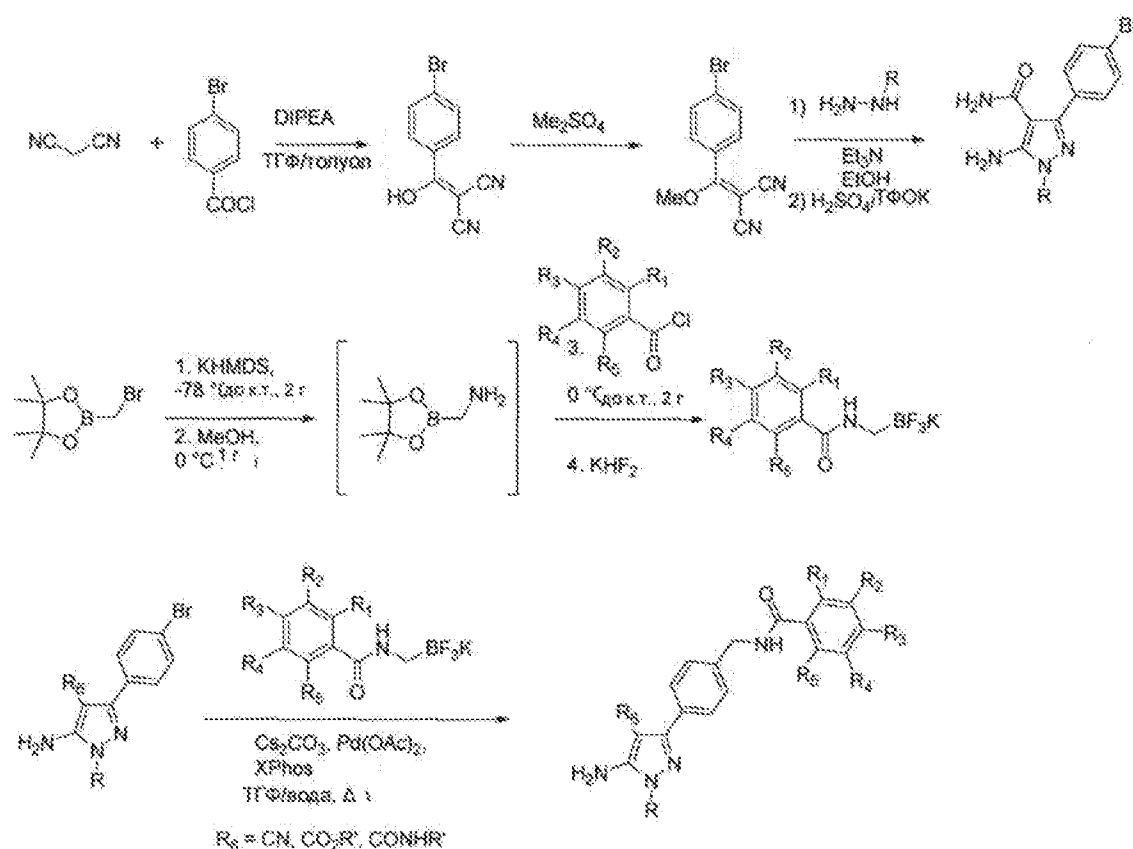
Очищення сполук також здійснювали за допомогою препаративної надкритичної флюїдної хроматографії (НФХ). Очищення методом НФХ здійснювали із застосуванням системи Waters 80Q SFC (SFC-B). Проби елюювали при швидкості потоку 50 г/хв на колонці ChiralPak OJ-H, 250 × 30мм, внутр. діаметр., розмір частинок 5 мкм, з системою рухомої фази, яка складається з А - CO₂ і В - метанолу (0.1 % NH₃H₂O) при ізократичному елююванні (25 % фази В).

Хімічні назви у даному документі були згенеровані із застосуванням ПО mol2nam-Structure to Name Conversion (перетворення структури в назву) від OpenEye Scientific Software. Вихідні матеріали купляли в комерційних джерелах або синтезували відповідно до процедур, що описані в літературі.

Загальні схеми

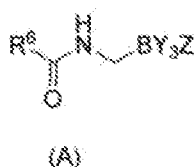
Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані відповідно до будь-яких із загальних схем, показаних нижче: або відповідно до Загальної Схеми 1, або відповідно до Загальної Схеми 2.

Загальна Схема



20

В одному з аспектів даного винаходу запропонована сполука Формули (A):



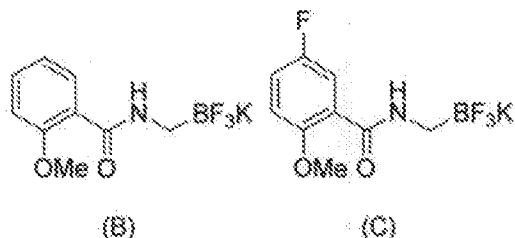
де R^6 відповідає визначенню, наведеному в іншому місці даного тексту, причому
необов'язково R^6 являє собою заміщений феніл або заміщене або незаміщене 5- або
6-членне гетероарильне кільце, причому, у випадку коли R заміщений, містить від 1 до 5
замісників, незалежно у кожному випадку вибраних із: галогену, $-OR^1$, $-NR^1R^1$, $-CN$, C_{1-6} алкілу,
 C_{1-6} галогеналкілу й C_{1-6} алкілу, заміщених $-OR^1$;

Y являє собою галогенову групу, наприклад, фтор; і

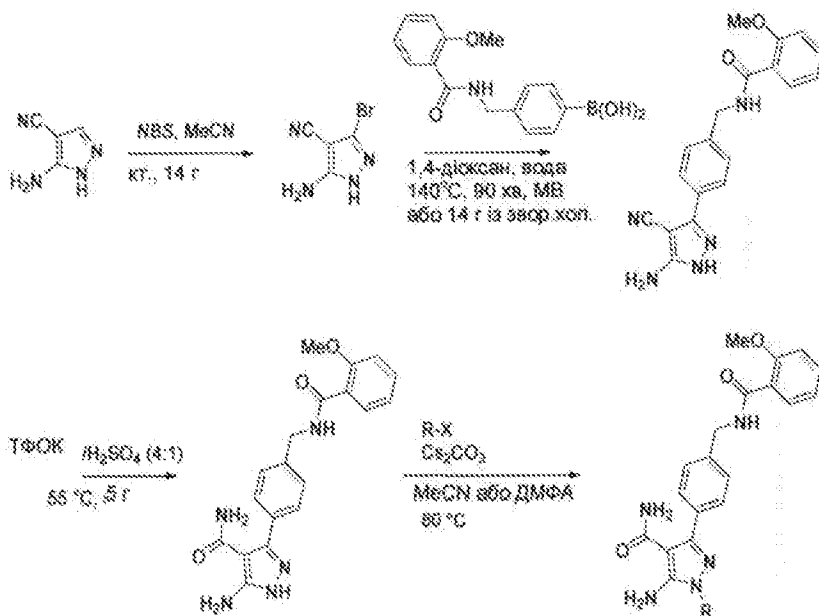
Z являє собою іон металу, наприклад, металу 1 групи, такого як калій або натрій.

В описаному вище аспекті даного винаходу R^6 у переважному варіанті заміщений метокси-
групою та 0-4 додатковими замісниками, незалежно вибраними у кожному випадку з: галогену,
 $-OR^1$, $-NR^1R^1$, $-CN$, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу й C_{1-6} алкілу, заміщених групою $-OR^1$.

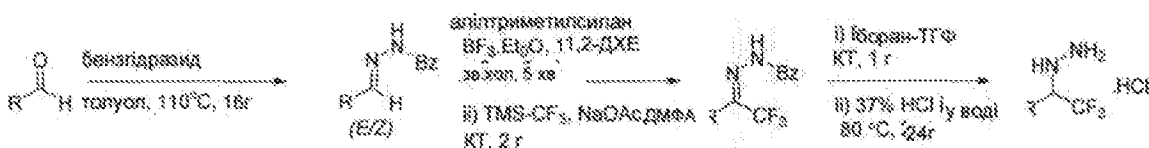
В одному з переважних варіантів реалізації сполука, згідно з формулою (A), являє собою
сполуку, згідно з формулою (B) або (C):

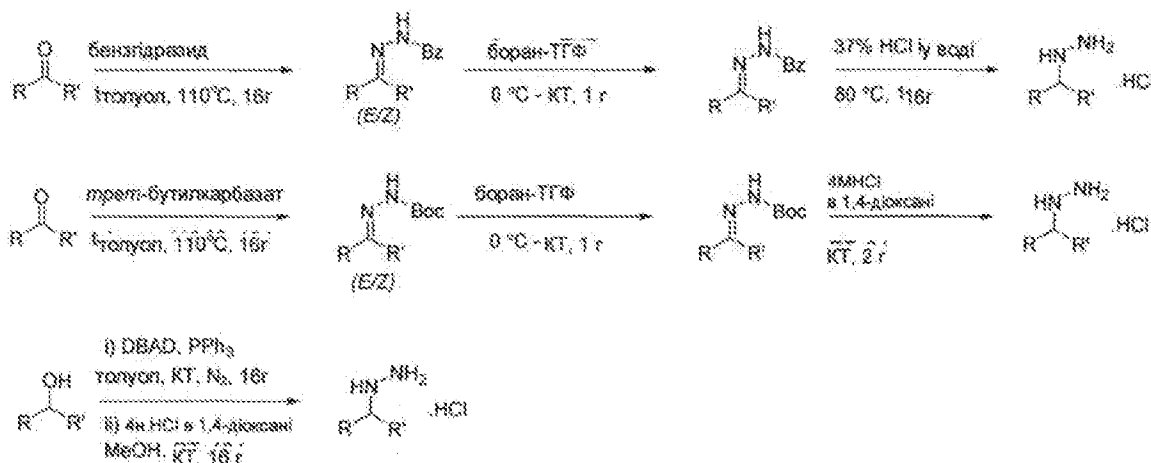


Загальна схема 2



Загальна схема 3





5

Загальні процедури

Загальна процедура А

10 До суспензії гідрохлориду 4-(амінометил)феніл]боронової кислоти (1.1 екв.) і відповідної бензойної кислоти (1.0 екв.) у безводному ТГФ (0.49 М), в атмосфері азоту, додавали послідовно N,N-діізопропілетиламін (5.0 екв.) і розчин пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc) (1.5 екв.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 70 °С впродовж 14 год. при перемішуванні. Суміш розводили водою та ДХМ, потім розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (х 2). Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику

15 фаз і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували бажану боронову кислоту. Подальші спроби очищення не здійснювали і застосовували продукт безпосередньо на наступному етапі.

Загальна процедура В

20 До суспензії гідрохлориду 4-(амінометил)феніл]боронової кислоти (1.0 екв.) і DIPEA (3.0 екв.) у безводному ТГФ (0.2 М) в атмосфері азоту додавали розчин відповідної похідної бензойлхлориду (1.1 екв.) у безводному ТГФ (0.2 М). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год. при к.т., гасили насиченим водним розчином хлориду амонію, а потім екстрагували в етилацетаті (х3). Об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином, сушили із застосуванням Na₂SO₄ і фільтрували, потім концентрували при зниженому тиску, в результаті

25 чого одержували цільову похідну боронової кислоти. Додаткових спроб очищення не здійснювали і застосовували продукт одразу на наступному етапі.

Загальна процедура С

30 Суміш галіду (1.0 екв.), боронової кислоти або пінакового ефіру (1.5 екв.) та карбонату калію (2.0 екв.) в 1,4-діоксані та воді (3:1, 0.1 М) дегазували шляхом барботування через неї азоту впродовж 25 хв. Додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлорид - дихлорметан (0.05 екв.) і знову дегазували суміш шляхом барботування через неї азоту впродовж 30 хв. Потім суміш нагрівали при 120 °С впродовж 14 год. Реакційну суміш фільтрували за допомогою целіту®. Решту на фільтрі ополіскували дихлорметаном. До фільтрату додавали воду та розділяли шари. Водний шар екстрагували дихлорметаном (х2).

35 Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику фаз, а потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували темну тверду речовину. Подальше очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі давало цільову сполуку.

Загальна процедура D

40 Суміш галогеніду (1.0 екв.), боронової кислоти або пінакового ефіру (1.5 екв.) та карбонату калію (2.0 екв.) в 1,4-діоксані та воді (3:1, 0.1 М) дегазували шляхом барботування через неї азоту впродовж 15 хв. Додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлорид - дихлорметан (0.05 екв.) і знову дегазували суміш шляхом барботування через неї азоту впродовж 15 хв. Потім суміш нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при 120-140 °С впродовж 60-90 хв. Реакційну суміш або очищували за допомогою ТФЕ-СКО картриджа та використовували без додаткової обробки із застосуванням описаної нижче процедури, якщо не вказано, що її застосовували неочищеною. Суміш фільтрували через шар целіту®. Залишок на фільтрі ополіскували дихлорметаном. До фільтрату додавали воду та розділяли шари. Водний шар екстрагували дихлорметаном (х2). Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику фаз, а потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого

45

одержували темну тверду речовину. Подальше очищення флеш-хроматографією давало цільову сполуку.

Загальна процедура E

До розчину кетону (1.0 екв.) в MeOH (0.2 M) додавали відповідний гідразин (1.05 екв.) і перемішували реакційну суміш впродовж 15 год. при к.т. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску з отриманням Вос-гідразонової похідної.

Загальна процедура F

Розчин в метанолі Вос-гідразонової похідної (1.00 екв.) обробляли 10 % паладієм на вугіллі (0.02 екв.), оцтовою кислотою (0.01 екв.), продували воднем (H₂). Розчин перемішували в атмосфері H₂ (1 атм) впродовж ночі, а потім фільтрували через целіт®. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням відповідного Вос-захищеного гідразину.

Загальна процедура G

До розчину Вос-захищеного гідразину (1.0 екв.) в MeOH (0.5 M) додавали 4 N HCl в 1,4-діоксані (8.0 екв.) і перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 5 год. Додавали діетиловий ефір, після чого з'являвся осад, який збирали фільтрацією з отриманням цільового проміжного гідразину. В альтернативному варіанті суміш концентрували при зниженому тиску та застосовували без додаткової обробки.

Загальна процедура H

До розчину 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрилу (1.0 екв.) та триетиламіну (TEA) (3.0 екв.) в EtOH (0.6 M) додавали відповідну похідну гідразину (1.2 екв.), а потім перемішували реакційну суміш впродовж 2-14 год. при 100 °C. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин хлориду амонію й етилацетату, відокремлювали органічний шар, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі давало цільову сполуку.

Загальна процедура I

До перемішаного розчину спирту (1.0 екв.) в ДХМ (0.9 M), охолодженого при 0 °C в атмосфері азоту, додавали триетиламін (1.1 екв.). Отриманий розчин перемішували впродовж 10 хв, після чого по краплях додавали метансульфонілхлорид (1.1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 год., гасили водою й екстрагували дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику фаз і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували бажаний продукт - мезилат.

Загальна процедура J

Хлороводневу кислоту (1 M, 3.0 екв.) додавали до суспензії похідної 1,3-діоксолану (1.0 екв.) в ТГФ (1 M), охолоджували при 0 °C. Реакційній суміші давали повернутися до КТ і перемішували впродовж 14 год. Потім суміш обережно підлюговували насиченим розчином карбонату натрію й екстрагували водний шар дихлорметаном (x3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику фаз і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений карбоніл.

Загальна процедура K

Суміш похідної галіду (1.0 екв.), солі Моландера (1.0 екв.), карбонату цезію (3.0 екв.) та XPhos (0.1 екв.) в ТГФ і воді (10:1, 0.06 M) дегазували шляхом барботування через неї азоту впродовж 15 хв. Потім додавали ацетат паладію (0.05 екв.) та знову дегазували суміш шляхом барботування через неї азоту впродовж 5 хв. Потім суміш нагрівали до 85 °C впродовж 16 год., фільтрували за допомогою целіту®. Залишок на фільтрі ополіскували дихлорметаном. До фільтрату додавали воду та розділяли шари. Водний шар екстрагували дихлорметаном (*2). Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику фаз, а потім концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі давало цільову сполуку.

Загальна процедура L

До розчину нітрильної похідної (1.0 екв.) в суміші EtOH/вода (2:1, 0.8 M) додають гідро(диметилфосфінову кислоту kP) [водень-біс(диметилфосфініто-kP)]платину (II) (0.07 г, 0.163 ммоль). Суміш нагрівають при 80 °C впродовж ночі, потім концентрують при зниженому тиску. Потім залишок розділюють між ДХМ і водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном (x3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику фаз, а потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували цільовий неочищений амін.

Загальна процедура M

Розчин сірчаної кислоти (10 екв.) і трифтороцтової кислоти (40 екв.) додавали до похідної нітрилу (1 екв.) і нагрівали реакційну суміш до 55 °C впродовж 5 год. Після охолодження суміш вливали в суміш вода-лід, обережно нейтралізували бікарбонатом натрію, а потім екстрагували

етилацетатом (х3). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі давало цільовий амід.

Загальна процедура N

Карбонат цезію (1.5 екв.) додавали до суміші 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1Н-піразол-4-карбоксаміду (1 екв.) і похідної галіду (1.2 екв.) в ДМФА (0.1 М). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 1.5 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення або колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, або мас-направленою напівпрепаративною ВЕРХ давало цільовий продукт.

Загальна процедура О

До розчину гідазону (1 екв.) в ТГФ (0.5 М) в атмосфері азоту додавали розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (BH_3 -ТГФ, 1.0 М в ТГФ, 2 екв.) при 0 °С. Реакційній суміші давали повернутися до КТ, перемішували впродовж 14 год., а потім гасили метанолом (1 мл) і водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном (х3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали хлороводень в діоксані (4 М, 10 екв.) та перемішували суміш впродовж 14 год. при к.т. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, і розводили залишок етанолом (0.2 М). Додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.5-1.0 екв.) і ТЕА (5 екв.), а потім перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 14 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. До залишку додавали воду та ДХМ і розділяли шари. Водний шар екстрагували дихлорметаном (х 2). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі давало цільовий продукт.

Загальна процедура Р

1 М комплекс боран - ТГФ (5.0 екв.) додавали по краплях в атмосфері азоту до перемішаного розчину нітрильної похідної (1.0 екв.) у безводному ТГФ (0.10 М). Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 4 год., після чого охолоджували до к.т. Обережно по краплях додавали метанол до припинення виділення газу. Розчинник видаляли при зниженому тиску, розчиняли залишок в метанолі й обробляли концентрованим водним розчином HCl . Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 10 хв, а потім охолоджували до к.т. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок обережно обробляли надлишком водного розчину бікарбонату натрію. Отриману суспензію екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, в результаті чого одержували відповідний амін.

Загальна процедура Q

Розчин кислоти (1.1 екв.) і гідрату 1-гідроксибензотриазолу (1.1 екв.) N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлориду (1.1 екв.) в ДМФА (0.5 М) перемішували при к.т. впродовж 30 хв, а потім обробляли відповідним аміном (1.0 екв.), а потім триетиламіном (5.0 екв.). Потім реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 18 год., вливали в сольовий розчин й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 0.2 М водним розчином HCl і сольовим розчином. Потім органічний сушили, фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений цільовий амід.

Загальна процедура R

До дегазованого азотом розчину ацетату калію (3.0 екв.), біс(тіінаколато)дибору (1.5 екв.) та похідної галогеніду (1.0 екв.) в 1,4-діоксані (0.12 М) додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлорид - дихлорметан (0.05 екв.). Потім реакційну суміш дегазували азотом впродовж додаткових 5 хв, після чого залишали реакційну суміш перемішуватися при 90 °С до завершення реакції. Після охолодження суміш фільтрували через целіт. До фільтрату додавали воду та розділяли суміш. Водний шар екстрагували етилацетатом (х3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Отриманий залишок або використовували без очищення, або далі очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, в результаті чого одержували цільовий пінаколовий ефір.

Загальна процедура S

До розчину бензгідазиду (1 екв.) в толуолі (0.5 М) додавали кетон (1.5 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С впродовж 10-18 год., потім охолоджували до к.т. Реакційну суміш вливали у воду, а потім фільтрували. Тверду речовину промивали водою, а потім сушили, в результаті чого одержували неочищений цільовий гідазон.

Загальна процедура T

До розчину гідразону (1 екв.) в ТГФ (0.2-0.4 М), охолоджували при 0 °С, додавали комплекс боран - ТГФ (1 М, 2 екв.). Реакційній суміші давали повернутися до КТ і перемішували впродовж 3-14 год. Потім суміш охолоджували до 0 °С, гасили метанолом (MeOH) і давали повернутися до к.т. Потім суміш концентрували при зниженому тиску та/або розтирали залишок із придатним розчинником (петролейний ефір, Et₂O або EtOAc) з отриманням цільового гідразину, або очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі.

Загальна процедура U

До розчину бензогідразиду (1 екв.) в MeOH (0.7 М) додавали хлорид водню 37 % у воді (16 екв.). Суміш нагрівали при 80 °С впродовж 16 год., охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Додавали EtOAc, осад фільтрували і промивали двічі етилацетатом з отриманням неочищеної солі гідразину.

Загальна процедура W

До розчину малонітрилу (1 екв.) в толуолі (0.5 М) і ТГФ (0.5 М) додавали відповідний бензоїлхлорид (1 екв.). Реакційну суміш охолоджували до -10 °С, а потім додавали по краплях N,N-діізопропілетиламін (2 екв.), підтримуючи внутрішню температуру нижче -10 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 14 год., промивали етилацетатом. Шари розділяли. Органічний шар промивали 1 М HCl, потім сольовим розчином, сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували цільову сполуку.

Загальна процедура X

До розчину динітрилу (1 екв.) в 1,4-діоксані (0.5 М) додавали карбонат натрію (2 екв.) при к.т. Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хв, потім додавали по краплях диметил сульфат (1.25 екв.). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 14 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. До неочищеного залишку додавали й екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні речовини сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищували колонковою флеш-хроматографією, в результаті чого одержували цільову сполуку.

Загальна процедура Y

Алілтриметилсилан (1.5 екв.) і діетиловий ефір трифториду бора (1.5 екв.) додавали до перемішаного розчину алкену (1.0 екв.) в ДХЕ (0.5 М). Отриманий розчин нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 5 хв. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску, розводили суміш диметилформамідом (0.5 М). Потім послідовно додавали триметил(трифторметил)силан (2.0 екв.) й ацетат натрію (4.0 екв.). Реакційну суміш залишали перемішуватися при к.т. впродовж 2 год., гасили насиченим розчином Na₂CO₃ і розводили водою. Потім водний розчин екстрагували діетиловим ефіром (x2), сушили через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували цільову похідну.

[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]боронова кислота

Відповідно до загальної процедури A, 2-метоксибензойна кислота (13.32 мл, 89.45 ммоль) і [4-(амінометил)феніл]боронової кислоти гідрохлорид (15.24 г, 81.32 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (20.70 г, 72.61 ммоль, 89 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.31 хв, m/z 286.1 [M+H]⁺

N-[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури C, суміш 5-аміно-3-бром-1H-піразол-4-карбонітрилу (6.04 г, 32.32 ммоль) і [4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]боронової кислоти (12.90 г, 45.25 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією застосуванням для елювання 0-10 % MeOH в ДХМ, N-[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (6.45 г, 18.57 ммоль, 57 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 348.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-(2.2.2-трифторацетил)піразол-4-карбоксамід

До дегазованого розчину N-[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензаміду (6.25 г, 17.99 ммоль) додавали розчин сірчаної кислоти (9.59 мл, 179.92 ммоль) і трифтороцтової кислоти (55.3 мл, 719.68 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 55 °С впродовж 5 год. Реакційну суміш вливали в суміші води і льоду, обережно нейтралізували бікарбонатом натрію, а потім екстрагували етилацетатом (x3). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при

зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ давало 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (5.00 г, 13.68 ммоль, 76 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини і 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторацетил)піразол-4-карбоксамід (0.37 г, 0.80 ммоль, 4 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.26 хв, m/z 366.2 [M+H]⁺

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 462.1 [M+H]⁺

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.31 хв, m/z 462.2 [M+H]⁺

Трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію

Біс(триметилсиліл)амід калію в толуолі (0.5 М, 23.8 мл, 11.9 ммоль) додавали по краплях до розчину 2-(бромметил)-4,4,5,5-третраметил-1,3,2-діоксаборолану (2.5 г, 11.3 ммоль) в сухому ТГФ (25 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 25 хвилин при -78 °С, суміші давали нагрітися до КТ і додавали безводний метанол (1.3 мл, 32.1 ммоль). Через 1 год. повільно додавали 2-метоксибензоїлхлорид (3.4 мл, 22.6 ммоль) і перемішували суміш впродовж ночі. Отриману суспензію фільтрували і концентрували фільтрат під вакуумом. Отриманий залишок розводили в метанолі (25 мл), після чого додавали водний насичений розчин гідрофториду калію (3.5 г, 45.3 ммоль). Після перемішування впродовж ночі суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок промивали гарячим ацетоном (х 4). Фази в ацетоні фільтрували і концентрували фільтрат при зниженому тиску до практично повного видалення ацетону. В результаті наступного додавання Et₂O продукт осаджувався і його збирали. Трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.50 г, 5.53 ммоль, 49 % вихід) одержували у вигляді білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.03 хв, m/z 232.1 [M-K]⁺
2-[(4-бромфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрил

До розчину 4-бромбензоїлу хлориду (7.00 г, 31.9 ммоль) та малононітрилу (2.32 г, 35.1 ммоль) в толуолі (40 мл) і ТГФ (8.6 мл), охолодженого до -10 °С в атмосфері азоту, додавали по краплях розчин N,N-діізопропілетиламіну (11.11 мл, 63.8 ммоль) в толуолі (30 мл), підтримуючи внутрішню температуру на рівні -10 °С. Після завершення видалення реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год., потім при к.т. впродовж 18 год. Додавали сірчану кислоту (1М) і розділяли реакційну суміш із застосуванням етилацетату. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляною кислотою (HCl) (1 М), сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували 2-[(4-бромфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрил (7.72 г, 31.0 ммоль, 97 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 7.58 (dt, J=8.7, 2.1 Гц, 2H), 7.52 (dt, J=8.8, 2.1 Гц, 2H). [00247]

2-[(4-бромфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрил

В 2л реактор, обладнаний термометром, і в атмосфері азоту додавали 4-бромбензоїлхлорид (200 г, 911 ммоль), толуол (1000 мл) і ТГФ (200 мл) і малононітрил (63 мл, 1003 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до -10 °С, а потім до реакційної суміші по краплях додавали N,N-діізопропілетиламін (318 мл, 1823 ммоль), підтримуючи внутрішню температуру нижче -10 °С (охолоджувальною рідиною з температурою -20 °С) впродовж 45 хв. Після завершення додавання температуру оболонки встановлювали на 0 °С на 2 год., потім 25 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш переносили в 7л роздільну лійку та промивали реактор послідовно 1М водним розчином HCl (1.5 л) і EtOAc (1.5 л), кожний з яких переносили в роздільну лійку. Шари розділяли, органічний шар промивали 1 М водним розчином HCl (250 мл), потім сольовим розчином (250 мл). Органічний шар сушили на сульфаті магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску до отримання суспензії. Її потім розріджували петролейним ефіром (500 мл) і фільтрували. Тверду речовину промивали холодним петролейним ефіром (100 мл), в результаті чого одержували продукт після сушіння на повітрі неочищеного 2-[(4-бромфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрилу (232 г). Даний матеріал розводили мінімальною кількістю холодного EtOAc і фільтрували, промивали мінімальною кількістю етилацетату (EtOAc) і діетиловим ефіром, в результаті чого одержували 2-[(4-бромфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрил (210 г, 843 ммоль, 93 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил

Розчин 2-[(4-бромфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрилу (7.00 г, 28.11 ммоль) в ТГФ (17 мл) додавали по краплях до суспензії гідриду натрію (1.24 г, 30.92 ммоль) в ТГФ (20 мл), охолоджували до 0 °С. Після перемішування впродовж 30 хв при 0 °С додавали диметил сульфат (7.98 мл, 84.32 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 80 °С і перемішували впродовж 14 год. Суміш охолоджували до КТ, гасили насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-80 % ДХМ в гептані давало 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (3.58 г, 13.61 ммоль, 48 % вихід) у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.76 хв, m/z 263.4 [M]⁺

2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил

До розчину 2-[(4-бромфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрилу (210 г, 843 ммоль) в 1,4-діоксані (1500 мл) додавали карбонат натрію (179 г, 1686 ммоль) при к.т. Суміш перемішували впродовж 10 хв, потім додавали по краплях протягом 10 хв диметил сульфат (100 мл, 1054 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолоджували і розділяли між водою (1.5 л) та ДХМ (1.5 л). Потім водний шар екстрагували дихлорметаном (1 л), потім об'єднані органічні екстракти промивали водою (500 мл) та сольовим розчином (500 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували помаранчеву тверду речовину. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 50-100 % ДХМ у петролейному ефірі, потім 25 % EtOAc в ДХМ, давало блідо-оранжеву тверду речовину, яку потім розчиняли у петролейному ефірі (500 мл) та фільтрували, в результаті чого одержували 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (153 г, 582 ммоль, 69 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини.

5-фтор-2-метоксибензоїлхлорид

Оксалілхлорид (124 мл, 1469 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 5-фтор-2-метоксибензойної кислоти (125 г, 735 ммоль) і ДМФА (2.7 г, 37 ммоль) в ДХМ (1750 мл) при к.т. Потім реакційну суміш залишали перемішуватися при к.т. впродовж 16 год., концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений 5-фтор-2-метоксибензоїлхлорид (138 г, 732 ммоль, розраховний кількісний вихід) у вигляді жовтого масла, яке швидко кристалізувалося.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.46 хв, m/z: 1.46 хв [M+H]⁺ (адукт метилового ефіру)

Трифтор-[[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію

Біс(триметилсиліл)амід калію 0.7 М в толуолі (174 мл, 770 ммоль) додавали по краплях до розчину 2-(бромметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (170 г, 770 ммоль) в сухому ТГФ (1200 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 25 хв при -78 °С суміш перемішували впродовж додаткових 10 хв при 0 °С, потім впродовж 30 хв при к.т. Додавали безводний метанол (99 г, 3078 ммоль) при к.т., після чого з'являвся осад. Суміш перемішували впродовж ще год. при к.т., потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, підтримуючи температуру водяної ванни 30 °С. Суміш випаровували разом з ТГФ (2 × 250 мл). Залишок розводили у безводному ТГФ (750 мл) і потім повільно додавали 5-фтор-2-метоксибензоїлхлорид (138 г, 731 ммоль) в ТГФ (250 мл). Потім реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 14 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розводили льодяним MeOH (1000 мл), потім суміш охолоджували до 0 °С, після чого додавали насичений розчин гідрофториду калію (264 г, 3386 ммоль у воді (600 мл)). Реакційну суміш нагрівали до к.т. і перемішували впродовж 15 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок двічі азеотропували з толуолом (3 × 500 мл) для видалення води. Потім залишок промивали холодним ТВМЕ та фільтрували. Білу тверду речовину промивали холодним ацетоном (750 мл), потім гарячим 25 % MeOH в ацетоні (3 × 2000 мл). Фільтрати концентрували при зниженому тиску. Після видалення розчинника додавали ТВМЕ (500 мл) й отриману білу тверду речовину відфільтровували, промивали холодним ТВМЕ, в результаті чого одержували трифтор-[[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (198 г, 411 ммоль, 53 % вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 7.80-7.71 (m, 1H), 7.64 (dd, J=9.8, 3.4 Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 4.4 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H).

4-бром-2,6-дифторбензоїлхлорид

До суспензії 4-бром-2,6-дифторбензойної кислоти (2 г, 8.44 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали оксалілхлорид (0.80 мл, 9.28 ммоль) і ДМФА (0.1 мл, 1.30 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 4 год., охолоджували до 0 °С. Додавали ще оксалілхлорид

(0.79 мл, 9.28 ммоль) при к.т. впродовж 16 год., а потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували 4-бром-2,6-дифторбензоїлхлорид (1.58 г, 6.19 ммоль, 73 % вихід).

УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 250.9 $[M]^+$ (адукт метилового ефіру)

5 2-[(4-бром-2,6-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил

Відповідно до загальної процедури W малонітрил (450 мг, 6.80 ммоль) і 4-бром-2,6-дифторбензоїлхлорид (1.58 г, 6.19 ммоль) давали 2-[(4-бром-2,6-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил (2 г, 7.05 ммоль, розраховний кількісний вихід) у вигляді щільного жовтого масла.

10 УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.13 хв, m/z 286.7 $[M+2]^+$

2-[(4-бром-2,6-дифторфеніл)-метоксиметиле]пропандинітрил

15 Відповідно до загальної процедури X 2-[(4-бром-2,6-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил (2.01 г, 7.05 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-80 % ДХМ в гептані, 2-[(4-бром-2,6-дифторфеніл)-метоксиметиле]пропандинітрил (1.48 г, 4.95 ммоль, 70 % вихід) у формі білої твердої речовини.

УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 300.9 $[M+2]^+$

20 2-[(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил

Відповідно до загальної процедури W 4-хлор-3,5-дифторбензоїлхлорид (2.00 г, 9.48 ммоль) давав 2-[(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил (2.48 г, 10.31 ммоль, розраховний кількісний вихід) у вигляді щільного коричневого масла.

25 УЕРХ-МС: (іонізація електророзпилюванням", кислотні умови, короткий цикл): 1.34 хв, m/z 238.8 $[M-H]^-$

2-[(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-метоксиметиле]пропандинітрил

30 Відповідно до загальної процедури X, 2-[(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил (2.48 г, 10.31 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-80 % ДХМ в гептані, 2-[(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-метоксиметиле]пропандинітрил (1.68 г, 6.60 ммоль, 64 % вихід) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, m/z 254.9 $[M+H]^+$

2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил

35 Відповідно до загальної процедури W, 4-хлор-2,5-дифторбензоїлхлорид (2.00 г, 9.48 ммоль) давав 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил (2.66 г, 11.06 ммоль, розраховний кількісний вихід) у вигляді бежевої твердої речовини.

УЕРХ-МС: (іонізація електророзпилюванням", кислотні умови, короткий цикл): 1.11 хв, m/z 238.8 $[M-H]^-$

40 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-метоксиметиле]пропандинітрил

45 Відповідно до загальної процедури X, 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил (2.66 г, 11.06 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-80 % ДХМ в гептані, 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-метоксиметиле]пропандинітрил (1.64 г, 6.44 ммоль, 58 % вихід) у вигляді біло-жовтого масла.

УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 254.9 $[M+H]^+$

4-хлор-2,3-дифторбензоїлхлорид

50 До суспензії 4-бром-2,6-дифторбензойної кислоти (2.00 г, 8.44 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали оксалілхлорид (0.80 мл, 9.28 ммоль) і ДМФА (0.1 мл, 1.30 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 4 год., знову охолоджували до 0 °C. Додавали додаткову кількість оксалілхлориду (0.80 мл, 9.28 ммоль) при к.т. впродовж 16 год., а потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували 4-хлор-2,3-дифторбензоїлхлорид (2.19 г, 10.38 ммоль, розраховний кількісний вихід).

55 УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 206.8 $[M]^+$ (адукт метилового ефіру).

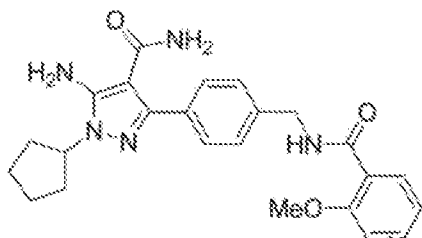
2-[(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-метоксиметиле]пропандинітрил

60 Відповідно до загальної процедури W, малонітрил (750 мг, 11.42 ммоль) і 4-хлор-2,3-дифторбензоїлхлорид (2.19 г, 10.38 ммоль) давали неочищений 2-[(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-гідроксиметиле]пропандинітрил (2.61 г, 10.85 ммоль, розраховний кількісний вихід) у вигляді

коричневої твердої речовини. Відповідно до загальної процедури Х одержували 2-[(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (1.6 г, 6.40 ммоль, 59 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-80 % ДХМ в гептані.

5 УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, m/z 254.9 [M+H]⁺

Приклад 1: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно] метил] феніл] піразол-4-карбоксамід



10

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, в результаті здійснення реакції 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрилу (0.76 ммоль) та циклопентилгідрозину гідрохлориду (0.91 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0.83 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.17 хв, m/z 333.2 [M+2]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, в результаті здійснення реакції 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу (0.45 ммоль) та трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїду калію (0.45 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0.36 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.87 хв, m/z 416.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, в результаті здійснення реакції N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензаміду (0.36 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0.23 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 434.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.59 хв, m/z 434.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (квint., J=7.3 Гц, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H).

Сполука Прикладу 1 також може бути отримана способом, описаним нижче. 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Розчин 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрилу (72.2 ммоль), циклопентилгідрозину дигідрохлориду (72.2 ммоль) та триметиламіну (288.9 ммоль) в EtOH (400 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1.5 год. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1.5 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку (51.9 ммоль) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

40 N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

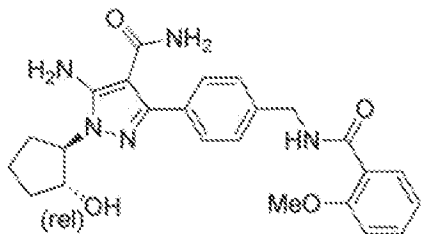
Трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїду калію (36.2 ммоль), ацетату паладію (II) (1.27 ммоль), карбонату цезію (108.7 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу (36.2 ммоль) суспендували в ТГФ (250 мл) і воді (75 мл). Помаранчеву реакційну суміш дегазували під вакуумом і продували азотом три рази. Додавали 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (2.54 ммоль) і нагрівали суміш зі зворотним холодильником впродовж 4 год. Фільтрація через целіт®, виділення та концентрація давали зазначена в заголовку сполуку (32.01 ммоль) у вигляді біло-помаранчевої твердої речовини.

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Після нагрівання до 55 °C впродовж 3 год., розчин N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензаміду (32.0 ммоль), сірчаної кислоти (320.1 ммоль) і трифтороцтової кислоти (800.3 ммоль) охолоджували, а потім обережно додавали в охолоджений льодом розчин бікарбонату натрію (1921 ммоль) у воді (750 мл) при інтенсивному перемішуванні. Додавали суміш гептан/EtOAc (100 мл, 1:1) і фільтрували суміш.

Тверду речовину суспендували в суміші 10 % MeOH/ДХМ (750 мл) і води (100 мл). Після виділення та кристалізації з EtOAc і MeOH (200 мл) одержували зазначений в заголовку продукт (13.15 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини.

Приклад 2: 5-аміно-1-[(1R*,2R*)-2-гідроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1R*, 2R*)-2-гідроксициклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, в результаті здійснення реакції 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрилу (0.38 ммоль) і (1R*,2R*)-2-гідроксициклопентанолу (0.38 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0.38 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, m/z 349.1 [M+2]⁺

15 N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(1R*,2R*)-2-гідроксициклопентил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

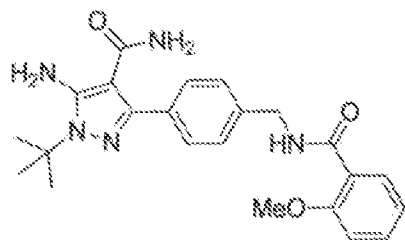
Відповідно до загальної процедури С, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(1R*,2R*)-2-гідроксициклопентил]піразол-4-карбонітрил (0.12 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.13 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.11 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 432.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-[(1R*,2R*)-2-гідроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(1R*,2R*)-2-гідроксициклопентил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.10 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль, 49 % вихід) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 450.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.16 хв, m/z 450.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.03 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H).

Приклад 3: 5-аміно-1-трет-бутил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-трет-бутилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.57 ммоль) і трет-бутилгідрозин гідрохлорид (0.86 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.52 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.21 хв, m/z 321.0 [M+2]⁺

N-[4-(5-аміно-1-трет-бутил-4-ціано-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-трет-бутилпіразол-4-карбонітрил (0.22 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію

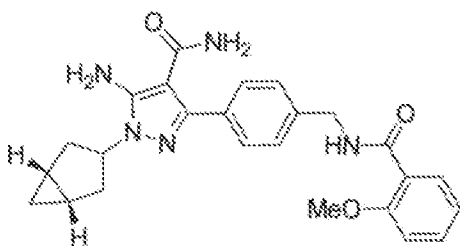
(0.24 ммоль) давали, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль, 98 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.90 хв, m/z 404.2 [M+H]⁺

5 5-аміно-1-трет-бутил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-1-трет-бутил-4-ціано-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.74 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 422.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.57 хв, m/z 422.3 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03 (td, J=7.5, 1.1 Гц, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

15 Приклад 4: 5-аміно-1-(3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



20 Біцикло[3.1.0]гексан-3-он

До розчину піридину (1.68 ммоль) та піридинію хлорформат (7.64 ммоль) в ДХМ (6 мл), охолодженого до 0 °С, додавали по краплях цис-біцикло[3.1.0]гексан-3-ол (5.09 ммоль). Потім давали реакційній суміші нагрітися до КТ і залишали перемішуватися на ніч. Реакційну суміш розводили діетиловим ефіром і промивали чорний залишок додатковою кількістю діетилового ефіру (x 3). Об'єднані органічні речовини потім пропускали через шар флорисилу та видаляли розчинник при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді неочищеного жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 2.64-2.54 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 1H), -0.03-0.08 (m, 1H).

трет-бутил N-(3-біцикло[3.1.0]гексаніліденаміно)карбамат

30 Суміш біцикло[3.1.0]гексан-3-ону (5.58 ммоль) та трет-бутилкарбазат (5.58 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішували при к.т. впродовж 4 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш гасили водою (20 мл), екстрагували дихлорметаном (3 x 20 мл). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр, а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (2.84 ммоль) у вигляді прозорого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 2.85-2.77 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 12H), 0.74-0.66 (m, 1H), -0.13-0.18 (m, 1H).

3-Біцикло[3.1.0]гексанілгідрозин; 2,2,2-трифтороцтова кислота

40 Ціаноборогідрид натрію (4.71 ммоль) додавали порціями до перемішаного розчину трет-бутил N-(3-біцикло[3.1.0]гексаніліденаміно)карбамату (4.76 ммоль) в оцтовій кислоті (7 мл) та воді (7 мл). Отриману суміш залишали перемішуватися при к.т. впродовж 2 год., нейтралізували шляхом додавання 1 M NaOH (вод.), а потім екстрагували дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували досуха, в результаті чого одержували неочищений трет-бутил N-(3-біцикло[3.1.0]гексаніламіно)карбамат (4.71 ммоль) у вигляді прозорого масла. Неочищений продукт розводили в ДХМ (4.5 мл). Трифтороцтову кислоту (58.77 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину трет-бутил-N-(3-біцикло[3.1.0]гексаніламіно)карбамату (4.71 ммоль) в ДХМ (4.5 мл). Отриманий розчин перемішували впродовж 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (4.42 ммоль) у вигляді прозорого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 3.88-3.78 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.74 (dd, J=14.9, 4.9 Гц, 2H), 1.40-1.24 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 1H), 0.17-0.11 (m, 1H).

5-аміно-1-(3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-3-(4-бромфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.78 ммоль) і 3-біцикло[3.1.0]гексанілгідрозин, 2,2,2-трифтороцтова кислота (1.17 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у вигляді безкольорового масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.15 хв, m/z 345.1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-аміно-1-(3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-4-ціанопіразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

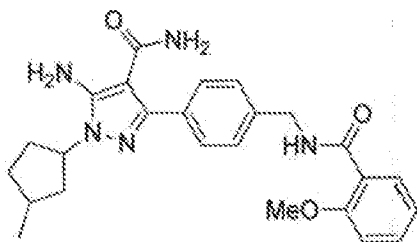
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-1-(3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-3-(4-бромфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.21 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (0.21 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.23 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 хв, m/z 428.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-(3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури Л, N-[[4-[5-аміно-1-(3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-4-ціанопіразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.21 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) після очищення мас-направленої напівпрепаративної ВЕРХ. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 446.2 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.72 хв, m/z 446.3 [M+H]⁺

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

Приклад 5: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(3-метилциклопентил)піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(3-метилциклопент-2-ен-1-ілден)аміно]карбамат

До розчину 3-метил-2-циклопентен-1-ону (10.40 ммоль) в метанолі (59.4 мл) додавали трет-бутилкарбазат (10.92 ммоль) і перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 16 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (12.18 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 5.98-5.93 (m, 1H), 3.26-3.05 (br s, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (8, 9H).

(3-метилциклопентил)гідрозин

До розчину трет-бутил-N-[(3-метилциклопент-2-ен-1-ілден)аміно]карбамату (10.40 ммоль) в ТГФ/MeOH (21 мл, 1:1) порціями додавали ціаноборогідрид натрію (12.50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту впродовж 10 хв, а потім охолоджували до к.т. Додавали хлорид водню (30.00 ммоль) та нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж 3 год., охолоджували до к.т. і перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували для видалення нерозчинного неорганічного матеріалу та концентрували фільтрат при зниженому тиску, й азеотропували (х 3) з толуолом. Залишок розчиняли в гарячому ізопропанолі, охолоджували до к.т., розводили ефіром, а потім охолоджували до 0 °C. Осад фільтрували і концентрували фільтрат під вакуумом, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (6.50 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ суміш діастереоізомерів): 3.83-3.62 і 3.56-3.38 (m, 1H), 3.10-2.99 і 2.78-2.68 (m, 2H), 2.26-2.01 (m, 2H), 2.00-1.57 (m, 5H), 1.40-1.02 (m, 1H), 0.99 і 0.93 (d, J=6.5 Гц, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-метилциклопентил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) і (3-метилциклопентил)гідрозин (0.38 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із

застосуванням для елюювання 0-2 % MeOH в ДХМ. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.26 хв, m/z 345.1 [M]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-метилциклопентил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

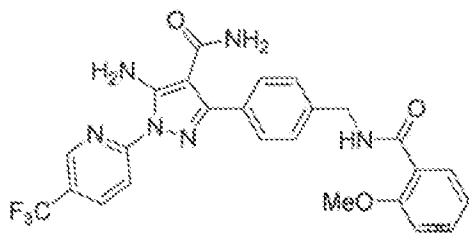
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-метилциклопентил)піразол-4-карбонітрил (0.08 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.08 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.03 хв, m/z 430.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(3-метилциклопентил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-метилциклопентил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.08 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.01 ммоль) після очищення за допомогою мас-направленої напівпрепаративної ВЕРХ. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.73 хв, m/z 448.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.86 хв, m/z 448.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ) (суміш діастереоізомерів): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 0.9 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.79-4.58 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 0.5H), 2.17-2.05 (m, 1.5H), 2.01-1.92 (m, 2.5H), 1.85-1.75 (m, 0.5H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 0.5H), 1.21-1.11 (m, 0.5H), 1.02 (dd, U=21.0, 6.6 Гц, 3H).

Приклад 6: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-[5-(трифторметил)-2-піридил]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[5-(трифторметил)-2-піридил]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[[4-бромфеніл]-метоксиметил]пропандинітрил (80 мг, 0.30 ммоль) і 5-(трифторметил)піриділ-2-илгідразин (0.30 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.30 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.27 хв, m/z 408.1 [M]⁺

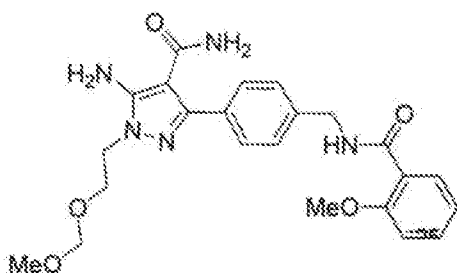
N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-[5-(трифторметил)-2-піридил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[5-(трифторметил)-2-піридил]піразол-4-карбонітрил (0.10 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.12 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.03 хв, m/z 493.3 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-[5-(трифторметил)-2-піридил]піразол-4-карбоксамід

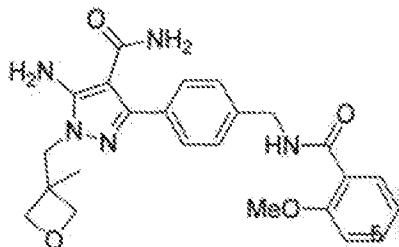
Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[5-(трифторметил)-2-піридил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.06 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.85 хв, m/z 511.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.19 хв, m/z 511.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.90-8.86 (m, 1H), 8.79 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.38 (dd, J=8.9, 2.3 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.59 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H).

Приклад 7: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-[2-(метоксиметоксі)етил]піразол-4-карбоксамід



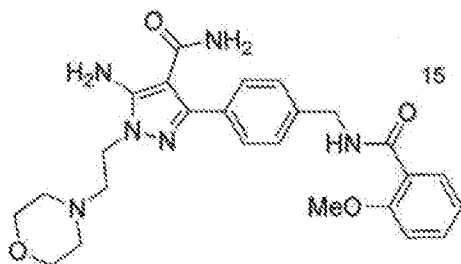
Відповідно до загальної процедури N, суміш 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (0.26 ммоль) та 1-бром-2-(метоксиметоксі)етану (0.39 ммоль) давала, після очищення мас-направленої напівпрепаративної ВЕРХ (проміжний спосіб), зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 454.2 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.10 хв, m/z 454.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 4H), 4.10 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.19 (s, 3H).

Приклад 8: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]піразол-4-карбоксамід



Відповідно до загальної процедури N, суміш 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (0.25 ммоль) та 3-(хлорметил)-3-метилоксетану (0.38 ммоль) давала, після очищення мас-направленої напівпрепаративної ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 450.2 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.11 хв, m/z 450.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.5 Гц, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.63 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.20 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

Приклад 9: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2-морфоліноетил)піразол-4-карбоксамід

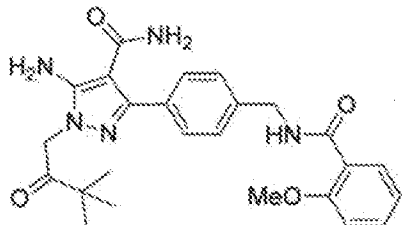


5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2-морфоліноетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури N, 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (0.27 ммоль) і N-хлоретилморфолін гідрохлорид (0.41 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.20 хв, m/z 479.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС

(електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.51 хв, m/z 479.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.05 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.04 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H).

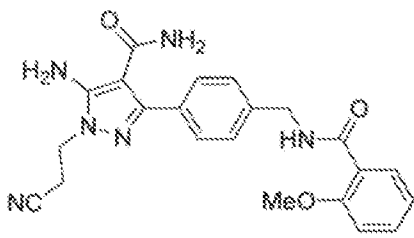
5 Приклад 10: 5-аміно-1-(3,3-диметил-2-оксо-бутил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



10 5-аміно-1-(3,3-диметил-2-оксо-бутил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури N, 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (0.24 ммоль) і 1-бром-3,3-диметилбутен-2-он (0.36 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 464.3 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.49 хв, m/z 464.3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.17 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

20 Приклад 11: 5-аміно-1-(2-ціаноетил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

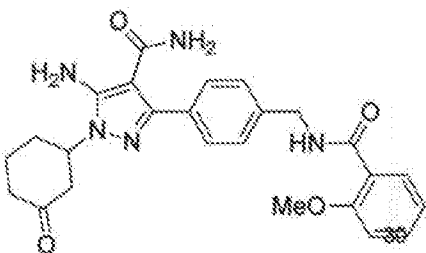


25 5-аміно-1-(2-ціаноетил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури N, 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (0.25 ммоль) і 3-бромпропіонітрил (0.37 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ.

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

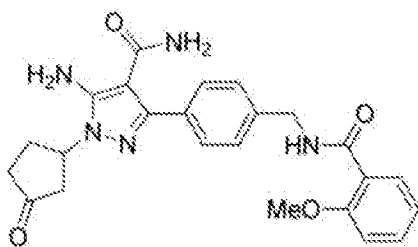
35 Приклад 12: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3-оксоциклогексил)піразол-4-карбоксамід



Розчин 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ену (0.82 ммоль) в MeCN (0.5 мл) повільно додавали до розчину 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (0.27 ммоль) в MeCN (2 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 15 хв, а потім додавали циклогекс-2-енон (0.55 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год. Додавали воду й екстрагували реакційну суміш етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили на сульфаті натрію та випаровували під вакуумом. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ давало зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 462.2 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.00 хв, m/z 462.3 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.6, 1.0 Гц, 1H), 6.38 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.54 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.29-1.06 (m, 1H).

Приклад 13: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3-оксоциклопентил)піразол-4-карбоксамід



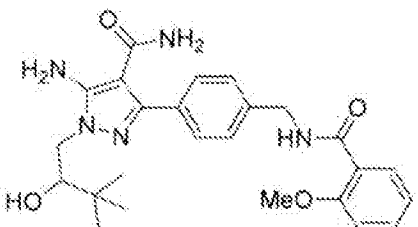
5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3-оксоциклопентил)піразол-4-карбоксамід

1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (0.14 ммоль) додавали до суміші 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (0.27 ммоль) і 2-циклопентенон (0.33 ммоль) в MeCN (0.54 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 днів і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-3.5 % MeOH в ДХМ, а потім обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 20-40 % MeCN у воді, що містить 0.1 % добавленої мурашиної кислоти, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль, 14 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.09 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺.

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

Приклад 14: 5-аміно-1-(2-гідрокси-3,3-диметилбутил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно] метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

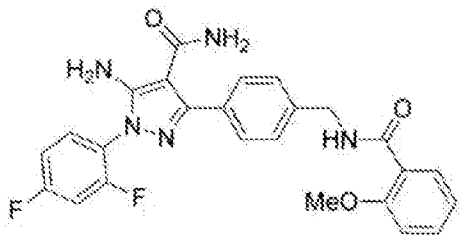


5-аміно-1-(2-гідрокси-3,3-диметилбутил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Розчин 5-аміно-1-(3,3-диметил-2-оксо-бутил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксаміду (0.07 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали по краплях до розчину борогідриду натрію (0.07 ммоль) в MeOH (1 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хв, потім розводили дихлорметаном. Потім

додавали насичений водн. Na_2CO_3 розчин й екстрагували суміш дихлорметаном ($\times 3$). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 466.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.49 хв, m/z 466.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.05 (td, $J=7.5, 0.9$ Гц, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.10 (d, $J=5.9$ Гц, 1H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.99 (dd, $J=14.3, 1.7$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (dd, $J=14.2, 9.5$ Гц, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Приклад 15: 5-аміно-1-(2,4-дифторфеніл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.30 ммоль) 2,4-дифторфенілгідазин гідрохлорид (0.30 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 375.1 $[\text{M}]^+$.

N[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,4-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

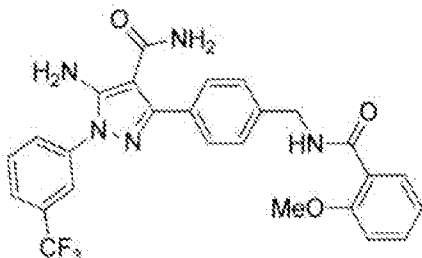
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.11 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.19 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.73 хв, m/z 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-аміно-1-(2,4-дифторфеніл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури Л, N[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,4-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.10 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у вигляді білуватого порошку.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.58 хв, m/z 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 8.76 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

Приклад 16: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-[3-(трифторметил)феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) і [3-(трифторметил)феніл]гідазин гідрохлорид (0.38 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.31 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.18 хв, m/z 407.1 $[\text{M}]^+$

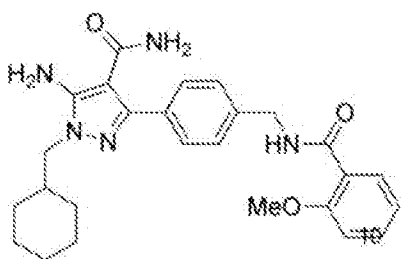
5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури гідроліз нітрилу, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піразол-4-карбонітрил (0.12 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.93 хв, m/z 425.0 [M]⁺

5 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-[3-(трифторметил)феніл]піразол-4-карбоксамід

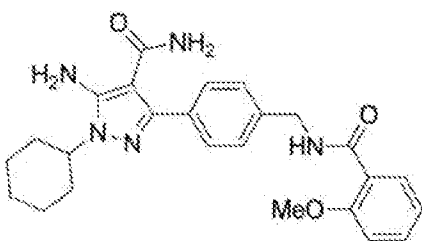
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[3-(трифторметил)феніл]піразол-4-карбоксамід (0.12 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.18 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.79 хв, m/z 510.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.06 хв, m/z 510.6 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.58 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H)

15 Приклад 17: 5-аміно-1-(циклогексилметил)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



20 Відповідно до загальної процедури N, суміш 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (0.26 ммоль) і (бромметил)циклогексану (0.39 ммоль) давала, після очищення мас-направленої напівпрепаративної ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 462.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.88 хв, m/z 462.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (d, J=7.2 Гц, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 5H), 1.27-1.09 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 2H).

25 Приклад 18: 5-аміно-1-циклогексил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклогексил-піразол-4-карбонітрил

35 Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) і циклогексилгідрозину гідрохлорид (0.91 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.65 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.11 хв, m/z 347.1 [M+2]⁺

40 N[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклогексил-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

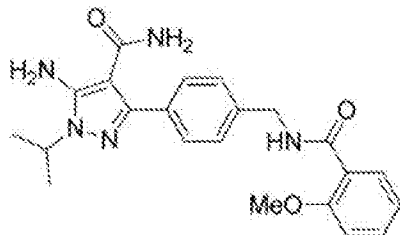
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклогексил-піразол-4-карбонітрил (0.64 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.70 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.59 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.81 хв, m/z 430.3 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклогексил-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклогексил-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.58 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.32 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв, m/z 448.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.63 хв, m/z 448.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР(400МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, 7=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.6, 0.9 Гц, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.45-1.29 (m, 2H).

Приклад 19: 5-аміно-1-ізопропіл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-ізопропілпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) й ізопропілгідазин (0.46 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-2 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.27 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.96 хв, m/z 307.1 [M+2]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-ізопропілпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

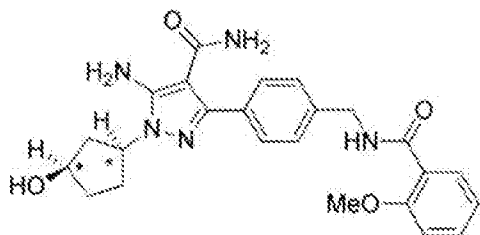
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-ізопропілпіразол-4-карбонітрил (0.27 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.27 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.73 хв, m/z 390.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-ізопропіл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N[[4-(5-аміно-4-ціано-1-ізопропілпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.19 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.46 хв, m/z 408.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.23 хв, m/z 408.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 0.9 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.47 (квint., J=6.6 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Приклад 20: 5-аміно-1-[(1S*,3R*)-3-гідроксициклопентил]-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

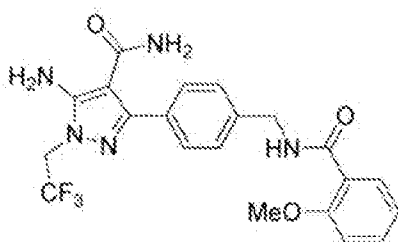


5-аміно-1-[(1S*,3R*)-3-гідроксициклопентил]-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Борогідрид натрію (0.20 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3-оксоциклопентил)піразол-4-карбоксаміду (0.18 ммоль) в метанолі (1 мл), охолоджували до 0 °С. Потім реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 30 хв, гасили насиченим розчином хлориду амонію та розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (×3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 20-40 % MeCN у воді, що містить 0.1 % добавки мурашиної кислоти, давало зазначену в заголовку сполуку.

(0.08 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.38 хв, m/z 450.3 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.04 хв, m/z 450.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.07 (d, J=5.7 Гц, 1H), 4.65 (квint., J=7.7 Гц, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H).

Приклад 21: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) і 2,2,2-трифторетилгідразин (70 % вес. у воді, 0.46 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.27 ммоль) у формі світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, спосіб 1): 5.80 хв, m/z 345.0 [M]⁺

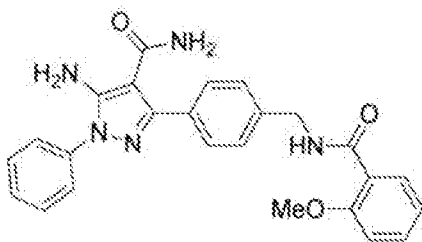
N[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил (0.29 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.38 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.17 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, Спосіб 1): 5.01 хв, m/z 430.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.1 б ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.22 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.75 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.95 (q, J=9.0 Гц, 2H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

Приклад 22: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-феніл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-феніл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.35 ммоль) і фенілгідазин (0.42 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-феніл-піразол-4-карбонітрил (0.28 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.04 хв, m/z 339.1 [M]⁺

N[[4-(5-аміно-4-ціано-1-феніл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

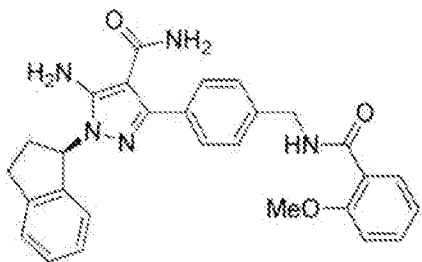
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-фенілпіразол-4-карбонітрил (0.12 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.19 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 424.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури Л, N[[4-(5-аміно-4-ціано-1-феніл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.07 ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, Спосіб 1): 4.53 хв, m/z 442.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.39 хв, m/z 442.2 [M+H]⁺

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

Приклад 23: 5-аміно-1-[(1R)-індан-1-іл]-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(1R)-індан-1-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Суспензію N[[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензаміду (100 мг, 0.29 ммоль), (S)-(+)-1-інданолу (0.49 ммоль) та трифенілфосфіну (0.49 ммоль) у безводному ТГФ (2 мл) охолоджували до 0 °С. Впродовж 5 хв додавали по краплях діізопропіл азодикарбоксилат (0.49 ммоль) і давали реакційній суміші повернутися до КТ впродовж 30 хв, а потім перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Подальше очищення ТФЕ-СКО-колонкою із застосуванням для елюювання MeOH давало зазначену в заголовку сполуку (0.17 ммоль).

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.90 хв, m/z 464.3 [M+H]⁺

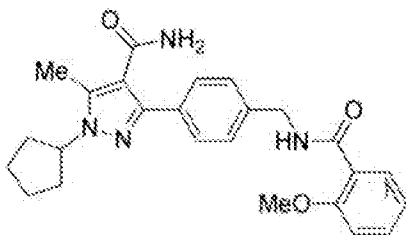
5-аміно-1-[(1R)-індан-1-іл]-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури Л, N[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(1R)-індан-1-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.27 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку

(0.03 ммоль) після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 482.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.77 хв, m/z 482.3 [M+H]⁺

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

Приклад 24: 1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-метилпіразол-4-карбоксамід



Метил-2-(4-бромбензоїл)-3-оксо-буганоат

В атмосфері N₂, розчин броміду метилмагнію (2.2 М в ТГФ, 9.27 ммоль) додавали до розчину метилацетоацетату (9.27 ммоль) в ТГФ (44 мл) при 0 °С, а потім залишали перемішуватися при 0 °С впродовж 30 хв.

Потім додавали 4-бромбензоїлхлорид (9.27 ммоль), а потім залишали перемішуватися при к.т. впродовж 16 год. Потім гасили насиченим розчином хлориду амонію. Потім екстрагували водний шар дихлорметаном (×3), органічні фракції об'єднували, фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і видаляли леткі речовини при зниженому тиску. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-15 % EtOAc в гептані давало зазначену в заголовку сполуку (4.99 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.88 хв, m/z 299.0 [M]⁺

Метил 3-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Розчин гідрату гідазину (55-60 % у воді, 3.99 ммоль) додавали до розчину метил 2-(4-бромбензоїл)-3-оксо-бутаноату (4.99 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл). Потім залишали перемішуватися при к.т. впродовж 72 год., а потім видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Потім залишок підлужували насиченим розчином карбонату натрію. Потім водний шар екстрагували дихлорметаном (×3), екстракти об'єднували і фільтрували через гідрофобний спечений фільтр. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-6 % MeOH в ДХМ давало зазначену в заголовку сполуку (4.21 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 296.9 [M+2]⁺

Метил-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-метилпіразол-4-карбоксилат

Карбонат цезію (3.00 ммоль) додавали до розчину бромциклопентану (2.40 ммоль) та метил-3-(4-бромфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-карбоксилату (1.20 ммоль) в ДМФА (2.5 мл). Потім залишали перемішуватися при 75 °С впродовж 45 хв, а потім видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Потім залишок суспендували в EtOAc (50 мл). Потім органічний шар промивали водою (×2) та насиченим сольовим розчином (×1). Потім органічний шар сушили на сульфаті натрію, фільтрували і видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-40 % EtOAc в гептані давало зазначену в заголовку сполуку (0.87 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.27 хв, m/z 365.1 [M+2]⁺

3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-метилпіразол-4-карбонова кислота

Гідроксид літію (2.75 ммоль) додавали до розчину метил 3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-метилпіразол-4-карбоксилату (0.28 ммоль) в 1,4-діоксані (0.75 мл) та воді (0.75 мл). Потім залишали перемішуватися при 80 °С впродовж 16 год., а потім при 100 °С впродовж 16 год. Після того як реакційній суміші давали охолонути до КТ, реакційну суміш підкислювали до pH 3 хлороводною кислотою (1M). Потім екстрагували дихлорметаном (×3), фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-20 % EtOAc в гептані давало зазначену в заголовку сполуку (0.28 ммоль) у формі білої твердої

речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.00 хв, m/z 351.1 [M+2]⁺

3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-5-метилпіразол-4-карбоксамід

В атмосфері N₂ 3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-метилпіразол-4-карбонову кислоту (0.28 ммоль), 2,4-диметоксибензиламін (0.33 ммоль) і триетиламін (0.41 ммоль) суспендували в ТГФ (1.4 мл). Після перемішування реакційної суміші при к.т. впродовж 5 хв додавали розчин пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 0.41 ммоль) та перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 72 год. Потім додавали 2,4-Диметоксибензиламін (0.33 ммоль), триетиламін (0.41 ммоль) і розчин пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 0.41 ммоль). Потім реакційну суміш залишали перемішуватися при к.т. впродовж 16 год. Потім додавали насичений розчин хлориду амонію (10 мл) та воду (10 мл). Потім використовували ДХМ (×3) для екстракції водного шару. Органічні екстракти об'єднували, фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-50 % EtOAc в гептані з подальшим очищенням обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 30-70 % MeCN у воді, що містить 0.1 % мурашиної кислоти, давало зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.18 хв, m/z 500.2 [M+2]⁺

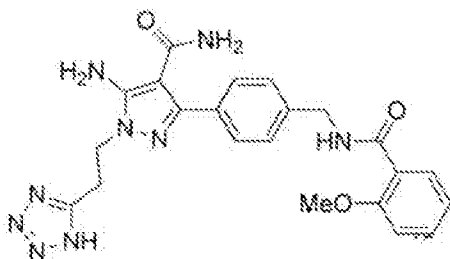
1-циклопентил-N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-метилпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури К, 3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-5-метилпіразол-4-карбоксамід (0.07 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.11 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-2.5 % MeOH в ДХМ, а потім обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 20-70 % MeCN у воді, що містить 0.1 % мурашиної кислоти, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.04 хв, m/z 583.4 [M+H]⁺

1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-метилпіразол-4-карбоксамід
При 0 °С, трифтороцтову кислоту (0.04 ммоль) додавали до розчину 1-циклопентил-N-[(2,4-диметоксифеніл)метил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-метилпіразол-4-карбоксаміду (0.04 ммоль) в ДХМ (0.4 мл) впродовж 48 год. при к.т. Потім додавали додаткові порції трифтороцтової кислоти (0.04 ммоль), потім кожні 24 год. впродовж 3, перемішуючи при цьому реакційну суміш при к.т. Потім реакційну суміш підлучували насиченим розчином карбонату натрію. Шари розділяли й екстрагували водний шар дихлорметаном (×3), об'єднували, фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-6 % MeOH в ДХМ, а потім обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 20-70 % MeCN у воді, що містить 0.1 % добавки мурашиної кислоти, давало зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 433.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.70 хв, m/z 433.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.70 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.71 (квint., J=7.3 Гц, 1H), 4.51 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90(s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H)

Приклад 25: 5-аміно-3-[4-[(2 метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-(1H тетразол-5-іл)етил]піразол-4-карбоксамід

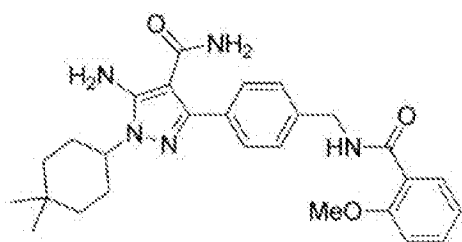


5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-(1N-тетразол-5-іл)етил]піразол-4-карбоксамід

До розчину 5-аміно-1-(2-ціаноетил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксаміду (0.27 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали азид натрію (0.28 ммоль) та хлорид амонію (0.30 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С впродовж 16 год. Додавали додаткову кількість азида натрію (0.28 ммоль) та хлориду амонію (0.30 ммоль), і нагрівали суміш до 110 °С впродовж 16 год., охолоджували до к.т. і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, із застосуванням для елюювання 0-20 % MeOH в ДХМ, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.22 хв, m/z 462.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.70 хв, m/z 462.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.32 (brs, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.9 Гц, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.16 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.33 (t, J=7.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (t, J=7.2 Гц, 2H).

Приклад 26: 5-аміно-1-(4,4-диметилциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(4,4-диметилциклогексиліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 4,4-диметилциклогексанон (0.79 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.78 ммоль) у вигляді білуватого порошку. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.49 (br s, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 13H), 1.02 (s, 6H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-диметилциклогексил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О, трет-бутил N-[(4,4-диметилциклогексиліден)аміно]карбамат (0.78 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.36 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.33 хв, m/z 375.1 [M+2]⁺

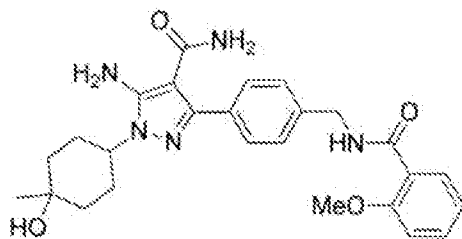
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-диметилциклогексил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-диметилциклогексил)піразол-4-карбонітрил (0.13 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.15 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 458.3 [M+H]⁺

5-аміно-1-(4-[[4-диметилциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-диметилциклогексил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.07 ммоль) давав, після подальшого очищення обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 20-60 % MeCN у воді, що містить 0.1 % добавки мурашиної кислоти, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 476.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.04 хв, m/z 476.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.38 (ш 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).

Приклад 27: 5-аміно-1-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



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

Розчин метилмагнію броміду (2.2 М в діетиловому ефірі, 2.82 ммоль) додавали до розчину 1,4-циклогександіон-моноетиленацеталь (2.56 ммоль) в ТГФ (5 мл), охолоджували до 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год., а потім гасили насиченим розчином хлориду амонію у воді. Шари розділяли між ДХМ (20 мл) і водою (20 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (×3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували на роздільнику фаз і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (2.50 ммоль) у вигляді прозорого масла. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 4.02-3.91 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (s, 1H)

4-Гідрокси-4-метил-циклогексанон

Відповідно до загальної процедури J, 8-метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол (2.50 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) давав зазначену в заголовку сполуку неочищену (2.50 ммоль) у вигляді коричневого масла. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 2.71-2.59 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)

Трет-бутил-N-[(4-гідрокси-4-метил-циклогексиліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури E, 4-гідрокси-4-метил-циклогексанон (2.50 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (1.36 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.21 хв, m/z 243.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури O, трет-бутил-N-[(4-гідрокси-4-метил-циклогексиліден)аміно]карбамат (0.83 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.68 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією із застосуванням для елюювання 55 % EtOAc в гептані, а потім 0-8 % MeOH в ДХМ зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.43 ммоль) у вигляді білуватого порошку та зазначену в заголовку сполуку (ізомер 2, 0.09 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл; ізомер 1): 1.65 хв, m/z 375.0 [M]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл; ізомер 2): 1.72 хв, m/z 375.1 [M]⁺

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбоксамід

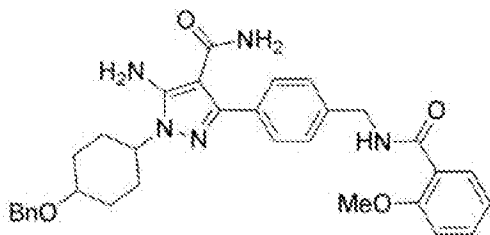
Відповідно до загальної процедури L, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбонітрил (ізомер 1) (50 мг, 0.13 ммоль) давав 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбоксамід (44 мг, 0.11 ммоль, 84 %) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.35 хв, m/z 394.9 [M+2]⁺

5-аміно-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбоксамід (0.11 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.12 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.33 хв, m/z 478.5 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.98 хв, m/z 478.3 [M+H]⁺ ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)

Приклад 28:

5-аміно-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



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

В атмосфері N_2 , гідрид натрію (60 % дисперсія мінеральне масло, 1.90 ммоль) додавали до розчину 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу (1.26 ммоль) в ТГФ (2.4 мл), охолоджували при $0^\circ C$. Реакційну суміш перемішували при $0^\circ C$ впродовж 30 хв, потім додавали бензилбромід (1.90 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при к.т. впродовж ночі, гасили насиченим розчином хлориду амонію та розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном ($\times 3$). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 30 % етилацетату в гептані давало зазначену в заголовку сполуку (0.81 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.76 хв, m/z 249.0 $[M+H]^+$

4-бензилоксициклогексанон

Відповідно до загальної процедури J, 8-бензилокси-1,4-діоксаспіро[4.5]декан (0.81 ммоль) давав зазначену в заголовку неочищену сполуку (0.81 ммоль) у вигляді прозорого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.44-7.29 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.71-2.60 (ш, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H)

Трет-бутил-N-[(4-бензилоксициклогексиліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури E, 4-бензилоксициклогексанон (0.81 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.81 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 319.2 $[M+H]^+$

5-аміно-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури O, трет-бутил-N-[(4-бензилоксициклогексиліден)аміно]карбамат (0.81 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.68 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.68 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, цис/транс суміш): 2.18 хв і 2.20 хв, m/z 453.1 $[M+2]^+$

5-аміно-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфеніл)піразол-4-карбоксамід

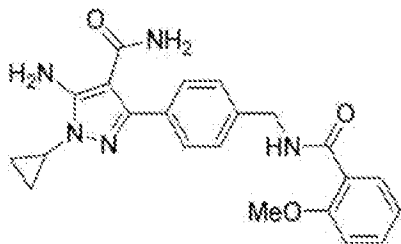
Відповідно до загальної процедури L, 5-аміно-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.13 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, цис/транс суміш): 1.91 хв, m/z 471.0 $[M+2]^+$

5-аміно-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-(4-бромфеніл)піразол-4-карбоксамід (0.13 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.15 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші діастереоізомерів (0.12 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.73 хв, m/z 554.5 $[M+H]^+$ 1.77 хв, m/z 554.2 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.02 хв, m/z 554.3 $[M+H]^+$, 4.11 хв, m/z 554.3 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (1,7=5.9 Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.6 Гц, 1H), 7.53-7.31 (m, 9H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 0.5), 3.46-3.35 (m, 0.5H), 2.20-1.94 (m, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 1H)

Приклад 29: 5-аміно-1-циклопропіл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопропілпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.46 ммоль) і циклопропілгідазин гідрохлорид (0.55 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.34 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.73 хв, m/z 303.0 [M]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопропілпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

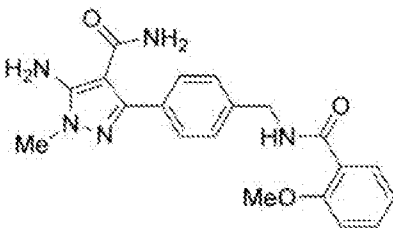
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопропілпіразол-4-карбонітрил (0.32 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.45 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.34 ммоль) у вигляді неочищеної коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.51 хв, m/z 388.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопропіл-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури Л, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопропілпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.32 ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 406.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.95 хв, m/z 406.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР(400МГц, DMSO-d₆, δ): 8.75(t, J=6.0Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.53-7.34 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 1.04-0.92 (m, 4H)

Приклад 30: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-метилпіразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-метилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (1.14 ммоль) і метилгідазин (1.37 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, нероздільну суміш регіоізомерів зазначеної в заголовку сполуки (0.47 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв і 1.67 хв, m/z 277.0 [M]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-метилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

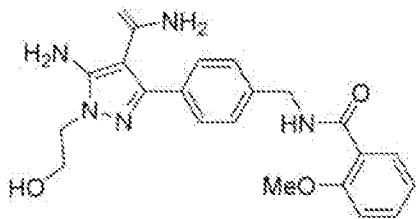
Відповідно до загальної процедури К, суміш 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-метилпіразол-4-карбонітрилу й 3-аміно-5-(4-бромфеніл)-1-метилпіразол-4-карбонітрил (0.43 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїду калію (1.37 ммоль) давала, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.11 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 362.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-метилпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-метилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.09 ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.24 хв, m/z 380.2 [M+H]⁺
УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.76 хв, m/z 380.2 [M+H]⁺
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.75 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.16 (dd, J=8.4, 0.9 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)

Приклад 31: 5-аміно-1-(2-гідроксіетил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно] метил] феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-гідроксіетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (1.14 ммоль) і 2-гідроксіетилгідазин (1.37 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.40 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 307.0 [M]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-гідроксіетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

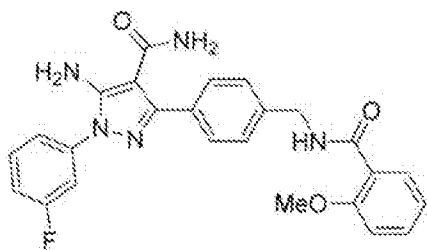
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-гідроксіетил)піразол-4-карбонітрил (0.35 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.49 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 392.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-(2-гідроксіетил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-гідроксіетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.21 ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.20 хв, m/z 410.2 [M+H]⁺
УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.66 хв, m/z 410.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.98 (t, J=5.9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (q, J=5.71 Гц, 2H).

Приклад 32: 5-аміно-1-(3-фторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-фторфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, (3-фторфеніл)гідазиний хлорид (0.68 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропан динітрил (0.57 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 %

EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль, 38 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.97 хв, m/z 357.1 $[M]^+$

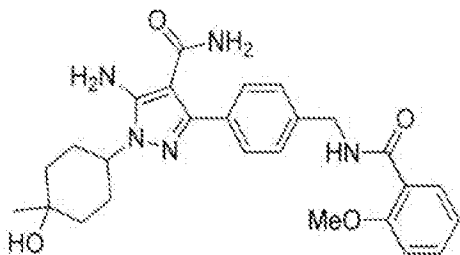
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-фторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-фторфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.22 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.30 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 442.2 $[M+H]^+$

5-аміно-1-(3-фторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-фторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.05 ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 460.2 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.52 хв, m/z 460.2 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.77 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.5$, 1.6 Гц, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.26 (t, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.05 (t, $J=7.58$ Гц, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

Приклад 33: 5-аміно-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбоксамід

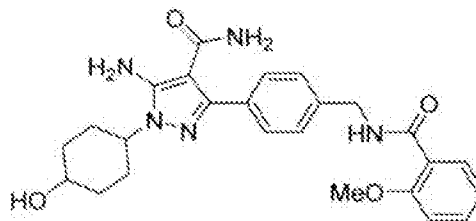
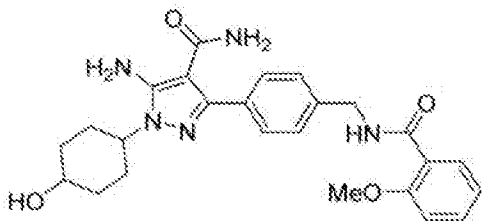
Відповідно до загальної процедури L, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбонітрил (ізомер 2) (0.09 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.38 хв, m/z 395.1 $[M+2]^+$

5-аміно-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)піразол-4-карбоксамід (0.09 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.09 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.30 хв, m/z 478.3 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.94 хв, m/z 478.3 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.17 (s, 3H).

Приклад 34a: (ізомер 1) і 34b (ізомер 2): 5-аміно-1-(4-гідроксициклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



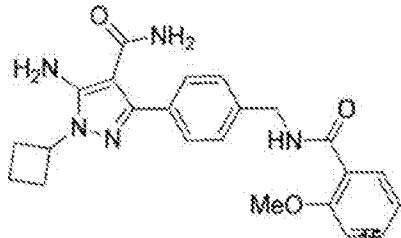
5-аміно-1-(4-гідроксициклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Паладій (10 мас. % на порошку вугілля, сухий) (0.33 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-1-(4-бензилоксициклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксаміду (0.13 ммоль) в MeOH (1.3 мл) і форміаті амонію (0.40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C впродовж 2 год., потім додавали форміат амонію (1.34 ммоль) та перемішували суміш при 60 °C впродовж 1 год. Додавали оцтову кислоту (0.5 мл) та залишали реакційну суміш перемішуватися при 60 °C впродовж ще 14 год., охолоджували до к.т. і фільтрували через шар целіту®. Шар промивали дихлорметаном і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Залишок підлучували насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували дихлорметаном (×3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ давало зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.02 ммоль) у формі білої твердої речовини і зазначену в заголовку сполуку (ізомер 2, 0.09 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл; ізомер 1): 1.27 хв, m/z 464.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл; ізомер 1): 2.84 хв, m/z 464.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ) (ізомер 1): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.40 (d, J=2.6 Гц, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (br s, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H).

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл; ізомер 2): 1.26 хв, m/z 464.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл; ізомер 2): 2.82 хв, m/z 464.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ) (ізомер 2): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.63 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 2H).

Приклад 35: 5-аміно-1-циклобутил-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



трет-бутил-N-(циклобутиліденаміно)карбамат

До розчину циклобутанону (2.0 ммоль) в гептані (2 мл) додавали трет-бутилкарбазат (2.2 ммоль) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником і перемішували впродовж 2 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (2.0 ммоль, 100 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 185.0 [M+H]⁺

Циклобутилгідазин гідрохлорид

трет-бутил-N-(циклобутиліденаміно)карбамат (0.27 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали диметилсульфідборан (0.46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Після того як ТШХ показувала поглинання всього вихідного матеріалу, видаляли розчинник під вакуумом. Залишок розчиняли в розчині хлороформ-метанол (7.6 мл), реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником і перемішували впродовж ночі. Випаровування розчинника давало зазначену в заголовку сполуку (0.27 ммоль) у вигляді жовтуватої смоли, яку використовували без будь-якого додаткового очищення. ¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.66-3.54 (m, 1H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 2H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклобутилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, циклобутилгідазин гідрохлорид (0.25 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.21 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.14 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.95 хв, m/z 317.0 [M]⁺

T-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклобутилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклобутилпіразол-4-карбонітрил (0.14 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.19 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у вигляді білого порошку.

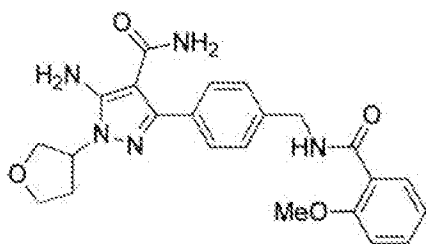
5 УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 402.2 $[M+H]^+$

5-аміно-1-циклобутил-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклобутилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.05 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.46 хв, m/z 420.3 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.29 хв, m/z 420.2 $[M+H]^+$

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

15 Приклад 36: 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



20 трет-бутил-N-тетрагідрофуран-3-іліденаміно]карбамат

До розчину дигідро(3(2H)-фуранону (1.95 ммоль) в етанолі (2 мл) додавали трет-бутилкарбазат (2.35 ммоль), нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником і перемішували впродовж ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (1.95 ммоль) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , суміш ізомерів): 7.25 (s, 0.75H), 7.12 (s, 0.25 H), 4.34 (t, $J=1.2$ Гц, 1.5H), 4.24 (t, $J=1.2$ Гц, 0.5H), 4.12 (t, $J=6.9$ Гц, 1.5H), 4.02 (t, $J=6.9$ Гц, 0.5H), 2.78 (td, $J=6.9$, 1.2 Гц, 0.5H), 2.48 (td, $J=6.9$, 1.2 Гц, 1.5H), 1.54 (s, 7.5H), 1.53 (s, 1.5H).

Тетрагідрофуран-3-ілгідразину гідрохлорид

30 трет-бутил-N-[тетрагідрофуран-3-іліденаміно]карбамат (0.25 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали диметилсульфід боран (0.42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. до тих пір, поки ТШХ не демонструвала повне поглинання вихідного матеріалу. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли розчином хлороводню в MeOH (1.25 M, 6.99 мл) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником і перемішували впродовж ночі. Випаровування розчинника давало зазначену в заголовку сполуку (0.25 ммоль) у вигляді жовтуватої смоли, яку використовували без будь-якого додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 3.86-3.59 (m, 6H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, тетрагідрофуран-3-ілгідразину гідрохлорид (0.23 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.19 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елювання 20-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 333.1 $[M]^+$

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

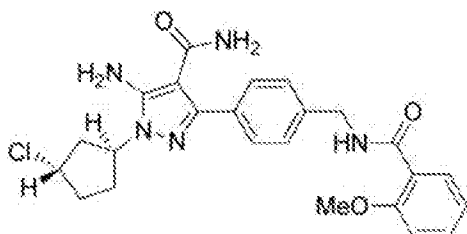
45 Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.10 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.14 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.51 хв, 418.2 m/z $[M+H]^+$

50 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.06 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку

(0.03 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 458.2 $[M+Na]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.95 хв, m/z 436.2 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.4$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H)

Приклад 37: 5-аміно-1-[(1S*,3S*)-3-хлорциклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

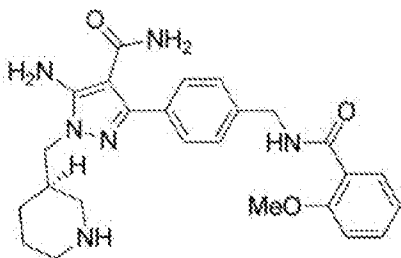


5-аміно-1-[(1S*,3S*)-3-хлорциклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Тіонілхлорид (0.67 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-1-[(1S*,3R*)-3-гідроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксаміду (0.22 ммоль) в ДХМ (3 мл), охолоджували до 0 °С. Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували впродовж 48 год. за цією температурою. Потім суміш концентрували й очищували отриманий залишок обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 30-80 % MeCN у воді, що містить 0.1 % добавки мурашиної кислоти, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 468.1 $[M]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.62 хв, m/z 468.1 $[M]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.29-8.20 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 5.46 (br.s, 2H), 5.15 (br.s, 2H) 4.80-4.70 (m, 3H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)

Приклад 38: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-[(3R)-3-піперидил]метилпіразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-(3R)-3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

До перемішаного розчину (3R)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти (0.87 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) при к.т. додавали по краплях боран - тетрагідрофуран (1:1, 2.62 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год., гасили насиченим розчином NH_4Cl (2 мл) і розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані давало зазначену в заголовку сполуку (0.84 ммоль) у формі білої твердої речовини. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 4.52-4.46 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.21 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 1H).

Трет-бутил-(3R)-3-(метилсульфонілоксиметил)піперидин-1-карбоксилат

Відповідно до загальної процедури I, трет-бутил-(3R)-3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (0.84 ммоль) і метансульфоніл хлорид (0.88 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-50 %

EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.58 ммоль) у вигляді безколіорового масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 316.1 [M+Na]⁺

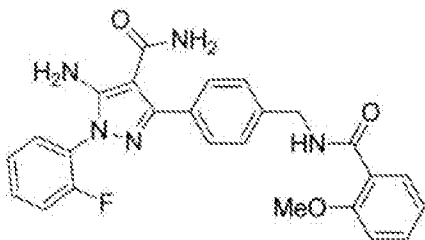
Трет-бутил-(3R)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат

Відповідно до загальної процедури N, 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (0.29 ммоль) і трет-бутил-(3R)-3-(метилсульфонілоксиметил)піперидин-1-карбоксилат (0.58 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) і трет-бутил-(3R)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат у вигляді суміші регіоізомерів. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 і 1.60 хв, m/z 563.3 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[[3R)-3-піперидил]метил]піразол-4-карбоксамід

Суміш регіоізомерів трет-бутил-(3R)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату (0.19 ммоль) та трет-бутил-(3R)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату розчиняли в ДХМ (5 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (4.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж ночі. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розводили метанолом MeOH і пропускали через картридж ТФЕ СКО, із застосуванням для елюювання 0-100 % 1 н. аміаку в MeOH. Подальше очищення мас-направленої напівпрепаративної ВЕРХ давало зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.10 хв, m/z 463.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.41 хв, m/z 463.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.76 (dd, J=7.4, 1.5 Гц, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.04 (t, J=7.5 Гц, 1H), 6.37(s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, J=7.1 Гц, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H).

Приклад 39: 5-аміно-1-(2-фторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-фторфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, (2-фторфеніл)гідрозину гідрохлорид (0.68 ммоль) і 2-[[4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.57 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.29 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.88 хв, m/z 357.1 [M]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-фторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

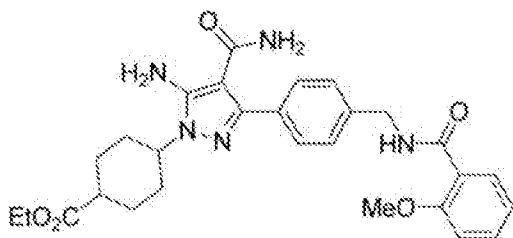
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-фторфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.29 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.40 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.23 ммоль) у вигляді червоної твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 442.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-(2-фторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-фторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.23 ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.46 хв, m/z 460.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.32 хв, m/z 460.2 [M+H]⁺ ¹H-

ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.38 (t, J=7.75 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.05 (t, J=7.4 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

Приклад 40: Етил 4-(5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл)циклогексанкарбоксилат



Етил-4-(трет-бутоксикарбонілгідразоно)циклогексанкарбоксилат

Відповідно до загальної процедури Е, етил-4-оксоциклогексанкарбоксилат (3.14 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (2.96 ммоль) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.52 хв, m/z 285.1 [M+H]⁺

Етил-4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат

Відповідно до загальної процедури О, етил 4-(трет-бутоксикарбонілгідразоно)циклогексанкарбоксилат (1.93 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (1.63 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (1.56 ммоль, суміш цис/транс-ізомерів) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.00 хв, m/z 419.1 [M+2]⁺ 2.06 хв, m/z 419.1 [M+2]⁺

Етил-4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-карбамоїл-піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат

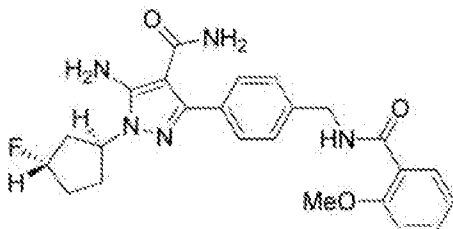
Відповідно до загальної процедури L, етил 4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (0.91 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.91 ммоль, суміш цис/транс-ізомерів) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, m/z 437.1 [M+2]⁺ 1.72 хв, m/z 437.1 [M+2]⁺

Етил-4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.00 ммоль) й етил 4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-карбамоїл-піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (0.91 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.68 ммоль, суміш цис/транс-ізомерів) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 520.3 [M+H]⁺, 1.59 хв, m/z 520.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.63 хв, m/z 520.3 [M+H]⁺ 3.67 хв, m/z 520.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ) 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 0.8H), 6.33 (s, 1.2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.18-4.03 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.73-2.29 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.92-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 3H)

Приклад 41:

5-аміно-1-[(1S*,3S*)-3-фторциклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



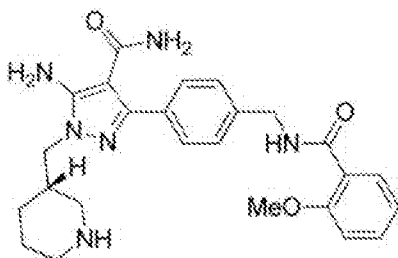
5-аміно-1-[(1S*,3S*)-3-фторциклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Трифторид (діетиламіно)міді (0.96 ммоль) додавали по краплях до розчину 5-аміно-1-[(1S*,3R*)-3-гідроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксаміду (0.24 ммоль) в ДХМ (2 мл), охолоджували до -20 °С. Реакційній суміші давали

повернутися до КТ, а потім перемішували впродовж додаткових 2 год. Суміш розводили дихлорметаном, а потім гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ. Подальше очищення обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання 30-80 % MeCN у воді, що містить 0.1 % добавки мурашиної кислоти давало зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.49 хв, m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.39 хв, m/z 452.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

Приклад 42: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[[3(3S)-3-піперидил]метил]піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-(3S)-3-(метилсульфонілоксиметил)піперидин-1-карбоксилат

Відповідно до загальної процедури I, трет-бутил (3S)-3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (0.82 ммоль) і метансульфонілхлорид (0.86 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-50 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.72 ммоль) у вигляді безкольорового масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 316.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Трет-бутил-(3S)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат

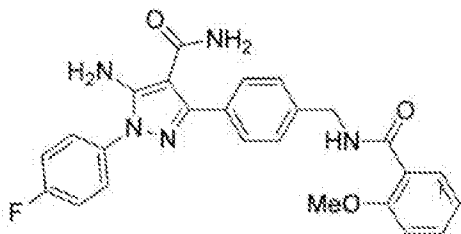
Відповідно до загальної процедури N, 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (0.23 ммоль) і трет-бутил (3S)-3-(метилсульфонілоксиметил)піперидин-1-карбоксилат (0.47 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, зазначену в заголовку сполуку та трет-бутил-(3S)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат (0.13 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини, що являє собою суміш регіоізомерів. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 і 1.60 хв, m/z 563.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-аміно-5-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[[3(3S)-3-піперидил]метил]піразол-4-карбоксамід і 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[[3(3S)-3-піперидил]метил]піразол-4-карбоксамід

Трет-бутил-(3S)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат і трет-бутил-(3S)-3-[[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат (0.13 ммоль) розчиняли в ДХМ (5 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (3.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розводили метанолом і пропускали через картридж ТФЕ СКО, із застосуванням для елюювання 0-100 % 1 М аміаку в MeOH . Суміш регіоізомерів потім очищували направленою напівпрепаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[[3(3S)-3-піперидил]метил]піразол-4-карбоксамід (0.01 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.09 хв, m/z 463.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.41 хв, m/z 463.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

Приклад 43: 5-аміно-1-(4-фторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-фторфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 4-фторфенілгідразин гідрохлорид (0.68 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.57 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.41 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.94 хв, m/z 359.0 [M+2]⁺

10

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4-фторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-фторфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.41 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.57 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.38 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 442.2 [M+H]⁺

15

5-аміно-1-(4-фторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4-фторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.33 ммоль) давав, після очищення мас-направленою напівпрепаративною ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) одержували у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.52 хв, m/z 460.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.45 хв, m/z 460.3 [M+H]⁺

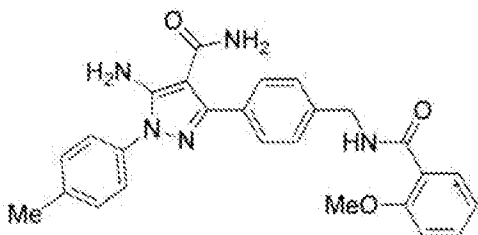
20

25

¹H-ЯМР(400МГц, DMSO-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 33H).

Приклад 44: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(p-толіл)піразол-4-карбоксамід

30



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(p-толіл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, p-толілгідразин гідрохлорид (0.34 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропан динітрил (0.29 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.29 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.00 хв, m/z 353.0 [M]⁺

35

40

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(p-толіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.30 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(p-толіл)піразол-4-карбонітрил (0.21 ммоль) давали, після подальшого очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку

45

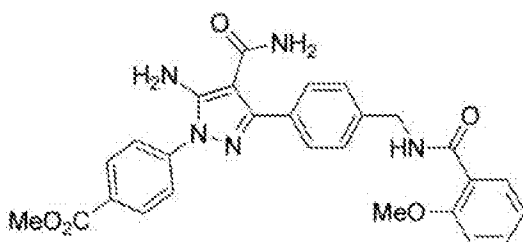
(0.09 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.75 хв, m/z 438.3 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(p-толіл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(p-толіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.09 ммоль) давали, після подальшого очищення препаративною ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.01 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 456.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.59 хв, m/z 456.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.76 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Приклад 45:

Метил-4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]бензоат



Метил 4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]бензоат

Відповідно до загальної процедури Н, метил 4-гідразинілбензоат гідрохлорид (0.55 ммоль) і 2-[[4-бромфеніл]-метоксиметил]пропандінітрил (0.46 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.27 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.96 хв, m/z 397.1 [M]⁺

Метил-4-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]бензоат

Відповідно до загальної процедури Н, метил 4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]бензоат (0.27 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.38 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.20 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, 482.3 m/z [M+H]⁺

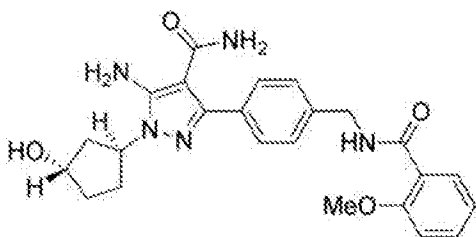
Метил-4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]бензоат

Відповідно до загальної процедури К, метил 4-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]бензоат (0.20 ммоль) давав, після подальшого очищення мас-направленою препаративною ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.01 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 500.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.52 хв, m/z 500.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.3 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.83 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.04 (t, J=7.4 Гц, 1H), 6.7 (s, 2H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

Приклад

46:

5-аміно-1-[(1S*,3S*)-3-гідроксициклопентил]-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



[(1S*)-3-[(1S*)-5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклопентил] 2,2-диметилпропаноат

До розчину 5-аміно-1-[(1S*,3R*)-3-

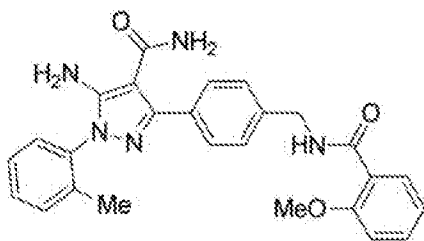
гідроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксаміду

5 (160 мг, 0.36 ммоль) в ТГФ (1.8 мл) додавали трифенілфосфін (0.71 ммоль) і триметилоцтову кислоту (0.53 ммоль) й охолоджували до 0 °С. Потім додавали діізопропілазодикарбоксилат (0.71 ммоль) і перемішували суміш за цією температурою впродовж 15 хв, після чого давали нагрітися до КТ і перемішували за цією температурою впродовж 48 год. Реакційну суміш концентрували, а потім, очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.18 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.73 хв, 534.3 m/z [M+H]⁺

5-аміно-1-[(1S*,3S*)-3-гідроксициклопентил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

15 До розчину [(1S*,3S*)-3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклопентил] 2,2-диметилпропаноату (0.22 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали гідроксид літію (1.79 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 4 днів, охолоджували, розводили дихлорметаном і розділяли водою. Суміш пропускали через розділювач фаз і декілька разів екстрагували водний шар дихлорметаном. Органічні шари об'єднували і концентрували. Отриманий залишок очищували колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль, 23 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.28 хв, m/z 450.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.86 хв, m/z 450.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.72 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 7.6 Гц, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.15 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.03 (td, J=1.0, 7.5 Гц, 1H), 6.33 (br.s, 2H), 4.82 (квинт., U=8.1, 15.3 Гц, 1H), 4.62 (d, J=3.4 Гц, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)

30 Приклад 47: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(о-толіл)піразол-4-карбоксамід



35 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(о-толіл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, о-толілгідазин гідрохлорид (0.68 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.57 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.53 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.94 хв, m/z 355.0 [M+2]⁺

N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(о-толіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.30 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(о-толіл)піразол-4-карбонітрил (0.21 ммоль) давали, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 438.3 [M+H]⁺

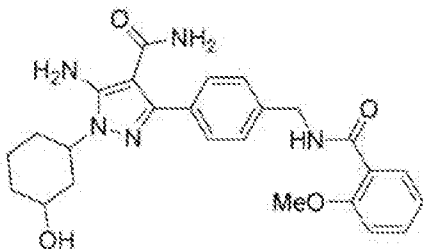
5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(о-толіл)піразол-4-карбоксамід

50 Відповідно до загальної процедури М, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(о-толіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.19 ммоль) давав, після додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у формі білої твердої речовини

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 456.3 $[M+H]^+$.
 УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.42 хв, m/z 456.3 $[M+H]^+$

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

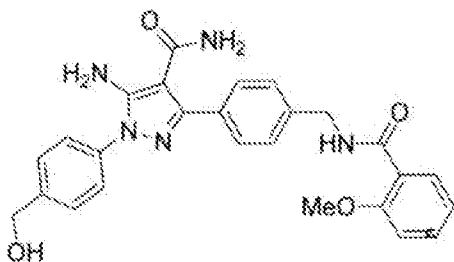
Приклад 48: 5-аміно-1-(3-гідроксициклогексил)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



Борогідрид натрію (836 мг, 22.10 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3-оксоциклогексил)піразол-4-карбоксаміду (0.44 ммоль) в MeOH (15 мл), охолоджували до 0 °C. Реакційній суміші давали повернутися до КТ, а потім нагрівали до 60 °C впродовж 14 год., після закінчення виділення газу. Реакційну суміш знову охолоджували до 0 °C, додавали ще борогідрид натрію (22.1 ммоль) і знову нагрівали реакційну суміш до 60 °C. Потім суміш охолоджували і гасили хлоридом амонію, а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили на сульфаті натрію та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували обернено-фазовою хроматографією, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.30 хв, m/z 464.3 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.90 хв, m/z 464.3 $[M+H]^+$

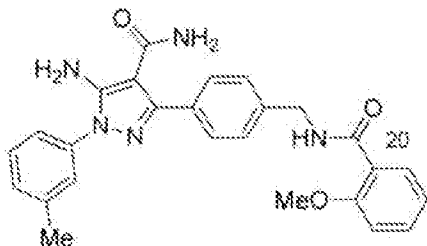
1H -ЯМР(400МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.5$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.6$, 0.9 Гц, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.70 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.88-1.80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

Приклад 49: 5-аміно-1-[4-(гідроксиметил)феніл]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



До розчину 4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]бензойної кислоти (0.05 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали боран-диметилсульфід (0.24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 5 год., гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію (1 мл) та розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (EtOAc). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували мас-направленою напівпрепаративною ВЕРХ, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.01 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.31 хв, m/z 472.3 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.95 хв, m/z 472.3 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.75 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 4H), 3.90 (s, 3H).

Приклад 50: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(m-толіл)піразол-4-карбоксамід



5

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(m-толіл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.29 ммоль) і m-толілгідазин (0.34 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.02 хв, m/z 353.0 [M]⁺

N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(m-толіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

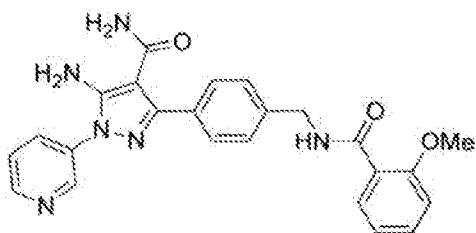
Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[2-(метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.39 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(m-толіл)піразол-4-карбонітрил (0.20 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.76 хв, m/z 438.3 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(m-толіл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(m-толіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.19 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 456.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.59 хв, m/z 456.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.75 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.51-7.37 (m, 6H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Приклад 51: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3-піридил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-піридил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н без триетиламіну, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.42 ммоль) і 7 3-піридилгідазин (0.46 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.42 ммоль) у формі білої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 5.21 хв, m/z 339.9 [M]⁺

N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-піридил)піразол-4-карбонітрил (0.42 ммоль) і трифтор-[[2-(метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію 7 (0.46 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку 7 (0.30 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 4.44 хв, m/z 425.1 [M+H]⁺

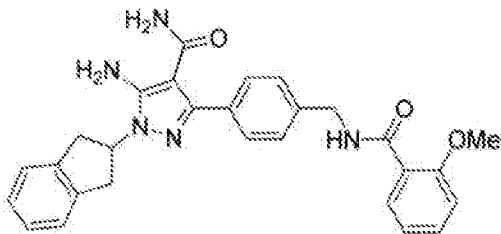
5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3-піридил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.14 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.29 хв, m/z 443.4 [M+H]⁺

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.86 хв, m/z 443.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.86 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.76 (t, J=6.2 Гц, 1H), 8.60 (dd, 7 J=4.9, 1.6 Гц, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H) 7.03 (td, J=7.7, 1.1 Гц, 1H), 6.63 (br s, 2H), 4.56 (d, 7 J=6.1 Гц, 2H), 3.90(s, 3H)

Приклад 52: 5-аміно-1-індан-2-іл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-(індан-2-іліденаміно)карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 2-інданон (1.14 ммоль) і трет-бутилкарбазат (1.36 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.89 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 9.54 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

Індан-2-ілгідразину гідрохлорид

Трет-бутил-N-(індан-2-іліденаміно)карбамат (0.89 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали розчин комплексу боран - диметилсульфід (2 М в ТГФ, 1.52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. до тих пір, поки ТШХ не демонструвала повне поглинання вихідного матеріалу. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і розділяли шари. Водний шар екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли розчином хлороводню (1.25 М в MeOH, 9.04 ммоль) і перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений індан-2-ілгідразин гідрохлорид (0.89 ммоль). УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 0.83 хв, m/z 149.0 [M-HCl+H]⁺

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-індан-2-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметилен]пропандинітрил (0.68 ммоль) й індан-2-ілгідразину гідрохлорид (0.82 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.45 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.09 хв, m/z 381.1 [M+2]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-індан-2-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-індан-2-іл-піразол-4-карбонітрил (0.45 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію 7 (0.63 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку бензамід (0.34 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 8.27 (dd, J=7.8, 1.8 Гц, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.73 (d, 7 J=5.6 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (dd, J=16.1, 7.1 Гц, 2H), 3.45 (dd, J=16.4, 8.7 Гц, 2H).

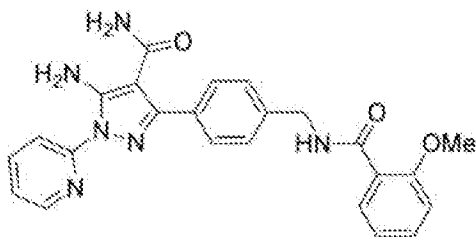
5-аміно-1-індан-2-іл-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-індан-2-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.11 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +,

кислотні умови, короткий цикл): 1.65 хв, m/z 482.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.85 хв, m/z 482.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.72 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=6.2, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 4H).

Приклад 53: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2-піридил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-піридил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н без триетиламіну, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (1.24 ммоль) і 2-гідразінопіридин (1.36 ммоль) давали зазначену в заголовку неочищену сполуку (1.24 ммоль, можливий кількісний вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.03 хв, m/z 340.1 [M]⁺

N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

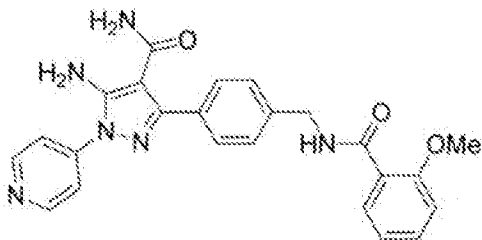
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-піридил)піразол-4-карбонітрил (0.44 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію 7 (0.48 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку 7 (0.31 ммоль, 70 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 425.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2-піридил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.31 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 443.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.67 хв, m/z 443.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.3 Гц, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.9 Гц, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.6, 0.8 Гц, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

Приклад 54: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(4-піридил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-піридил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н без триетиламіну, 4-піридилгідразин (1.44 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропан динітрил (1.31 ммоль) давали зазначену в заголовку неочищену сполуку (1.31 ммоль) у формі білої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 4.66 хв, m/z 341.9 [M+2]⁺

N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-піридил)піразол-4-карбонітрил (0.44 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію 7

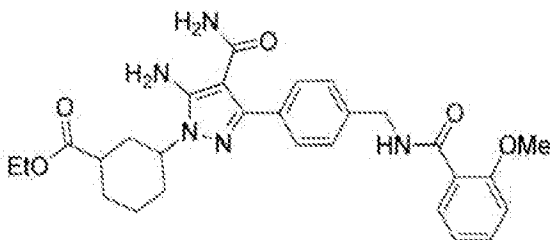
(0.48 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку 7 (0.36 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.37 хв, m/z 425.1 [M+H]⁺

5 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(4-піридил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.36 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.19 хв, m/z 443.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.67 хв, m/z 443.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.2 Гц, 1H), 8.69-8.67 (m, 2H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.03 (td, J=7.6, 1.0 Гц, 1H), 6.81 (br s, 2H), 4.57 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

15 Приклад 55: етил 3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-(4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 1)



20 Етил-3-(трет-бутоксикарбонілгідрозоно) циклогексанкарбоксилат

Відповідно до загальної процедури Е. етил 7 3-оксоциклогексанкарбоксилат (5.04 ммоль) і трет-бутилкарбазат (5.30 ммоль) перемішували впродовж 3 год. при к.т. Реакційну суміш гасили метанолом (MeOH), а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином МН₄Сl. Органічний шар пропускали через розділювач фаз і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку неочищену сполуку (3.77 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 285.1 [M+H]⁺

Етил 3-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат

Відповідно до загальної процедури О, етил 3-(трет-бутоксикарбонілгідрозоно) циклогексанкарбоксилат (3.77 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (3.04 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 1.47 ммоль) та зазначену в заголовку сполуку (ізомер 2, 1.21 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 1): 2.05 хв, m/z 419.1 [M+2]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 2): 2.11 хв, m/z 419.1 [M+2]⁺

Етил-3-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 1)

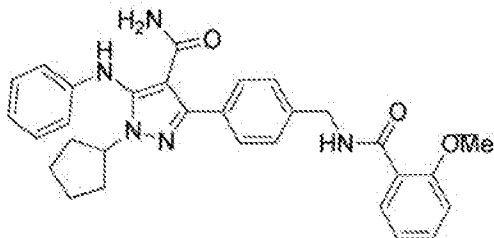
Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.11 ммоль) й етил-3-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 1, 0.72 ммоль) перемішували при 80 °С впродовж 7-16 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту® та промивали дихлорметаном. Розчин розводили водою й екстрагували дихлорметаном (×3). Об'єднані органічні пропускали через розділювач фаз і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку неочищену сполуку (ізомер 1, 0.72 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.83 хв, m/z 502.3 [M+H]⁺

Етил-3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 1)

Відповідно до загальної процедури L, етил-3-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 1, 7 0.30 ммоль), давав після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.03 ммоль, 10 %). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 520.4

[M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.76 хв, m/z 520.2
 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.6, 1.0 Гц, 1H), 6.27 (br s, 2H), 4.55 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.93-1.43 (m, 6H), 1.22 (t, J=6.9 Гц, 3H)

5-аніліно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



10 5-аніліно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

До суспензії 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу (0.15 ммоль), фенілборонової кислоти (0.30 ммоль) й ацетату міді (11) (0.15 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали триетиламін (0.30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год., потім концентрували при зниженому тиску. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-60 % EtOAc в гептані давало зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.30 хв, m/z 407.0 [M]⁺

N-[[4-(5-аніліно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

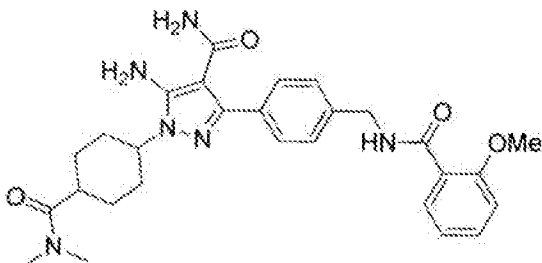
Відповідно до загальної процедури К, 5-аніліно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.10 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.04 хв, m/z 492.1 [M+H]⁺

5-аніліно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

25 Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аніліно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.09 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-3 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.88 хв, m/z 510.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.47 хв, m/z 510.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.22-7.09 (m, 4H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.61 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.01-1.76 (m, 6H), 1.63-1.48 (m, 2H).

35 Приклад 57: 5-аміно-1-[4-(диметилкарбамоїл)циклогексил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (Ізомери 1, Приклад 57a, і 2, Приклад 57b)



40

5-аміно-1-[4-(диметилкарбамоїл)циклогексил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

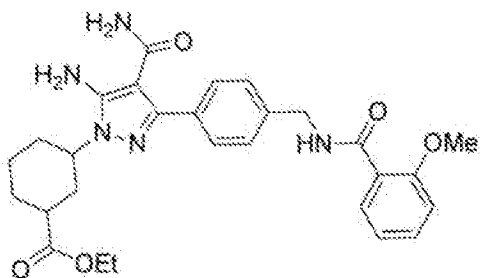
45 Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 0.14 ммоль) додавали до розчину диметиламіну (2 М в ТГФ, 0.92 ммоль), 7 N,N-діізопропілетиламіну (0.27 ммоль) та 4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбонової

кислоти 7 (0.09 ммоль) в ТГФ (0.50 мл). Реакційну суміш нагрівали до 40 °С і перемішували впродовж 16 год. Додавали послідовно додаткову кількість диметиламіну (2 М в ТГФ, 0.92 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0.27 ммоль) та розчин пропілфосфонового ангідриду 7 (50 ваг. % в EtOAc, 0.14 ммоль) при 40 °С впродовж 48 год., а потім охолоджували до к.т.

5 Реакційну суміш розділяли між водою та ДХМ. Водний шар екстрагували дихлорметаном (% 3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-8 % MeOH в ДХМ давало зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1: 0.04 ммоль, 42 % вихід) й отримували зазначену в заголовку сполуку (ізомер 2: 10 0.02 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл; ізомер 1): 1.40 хв, m/z 519.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл; ізомер 1): 3.71 хв, m/z 519.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, ізомер 1): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 (s, 15 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H).

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл; ізомер 2): 1.37 хв, m/z 519.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл; ізомер 2): 3.67 хв, m/z 519.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, ізомер 2): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.78-7.73 (m, 20 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H).

Приклад 58: етил 3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 2)



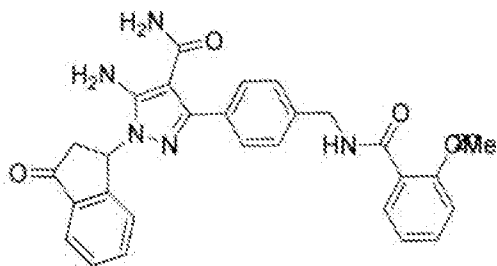
Етил 3-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 2)

30 Відповідно до загальної процедури К, етил 3-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 2, 0.72 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (1.11 ммоль) давали зазначену в заголовку неочищену сполуку (ізомер 2, 0.72 ммоль, розрахованими кількісний вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 502.3 [M+H]⁺

35 Етил 3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 2)

Відповідно до загальної процедури L, етил 3-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 2, 7 0.30 ммоль) давали після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку 7 (ізомер 2, 0.02 ммоль, 6 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 520.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.23 хв, m/z 520.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 0.7 Гц, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.66 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.0 Гц, 3H).

45 Приклад 59: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-(3-оксоіндан-1-іл)піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-(3-оксоіндан-1-іліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 1,3-індандіон (1.37 ммоль) і трет-бутилкарбазат (1.44 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 10-50 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.86 ммоль, 62 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 10.19 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

Трет-бутил-N-[(3-оксоіндан-1-іл)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури F, трет-бутил-N-(3-оксоіндан-1-іліден)аміно]карбамат (0.75 ммоль) давав зазначену в заголовку неочищену сполуку (0.57 ммоль) у вигляді безколірного масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.41 хв, m/z 285.1 [M+Na]⁺

[(3-оксоіндан-1-іл)аміно]амоній; 2,2,2-трифторацетат

До розчину трет-бутил-N-[(3-оксоіндан-1-іл)аміно]карбамату (0.57 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали ТФОК (60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку неочищену сполуку (0.57 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 7.89-7.35 (m, 4H), 5.21-5.10 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-оксоіндан-1-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.46 ммоль) і [(3-оксоіндан-1-іл)аміно]амоній; 2,2,2-трифторацетат (0.10 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.84 хв, m/z 394.9 [M+2]⁺

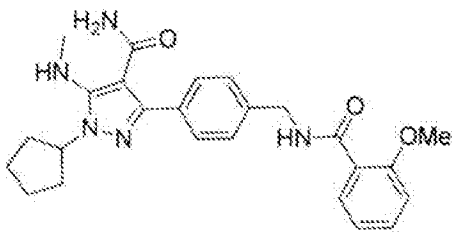
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-оксоіндан-1-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-оксоіндан-1-іл)піразол-4-карбонітрил (0.1 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.13 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(3-оксоіндан-1-іл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-оксоіндан-1-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.03 ммоль) давав, після очищення мас-направленою напівпрепаративною ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. НВЕРХ-ХМС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.47 хв, m/z 496.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.74 хв, m/z 496.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.69 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.56 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 4H), 7.14 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.20 (dd, J=7.7, 3.5 Гц, 1H), 4.50 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (dd, J=18.5, 7.6 Гц, 1H), 3.03 (dd, J=18.6, 3.4 Гц, 1H).

Приклад 60: 1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)піразол-4-карбоксамід



3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-(метиленаміно)піразол-4-карбонітрил

До розчину 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу (0.30 ммоль), розчиненого в MeOH (3 мл) додавали параформальдегід (0.91 ммоль) і метоксид натрію (25 ваг. % в MeOH, 1.81 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 б год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, а потім розділяли між ДХМ і водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном (×3), об'єднані органічні шари пропускали через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку неочищену сполуку (0.30 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.09 хв, m/z 377.0 [M+MeOH+2]⁺

3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-(метиламіно)піразол-4-карбонітрил

До розчину 3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-(метиленаміно)піразол-4-карбонітрилу (0.30 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали при 0 °С борогідрид натрію (3.02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 72 год. Потім її обережно гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Потім водний шар екстрагували дихлорметаном (×3), і пропускали об'єднані органічні шари через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-60 % EtOAc в гептані давало зазначену в заголовку сполуку (0.20 ммоль,) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.14 хв, m/z 347.0 [M+2]⁺

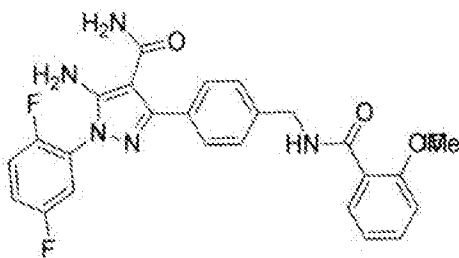
N-[[4-[4-ціано-1-циклопентил-5-(метиламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-(метиламіно)піразол-4-карбонітрил (0.20 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (0.22 ммоль) давав, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-60 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.11 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.85 хв, m/z 430.1 [M+H]⁺

1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[4-ціано-1-циклопентил-5-(метиламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.11 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-4 % MeOH в ДХМ й обернено-фазовою препаративною колонковою хроматографією із застосуванням для елюювання 20-70 % MeCN у воді, що містить 0.1 % мурашиної кислоти, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 448.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.30 хв, m/z 448.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР(400МГц, DMSO-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.52 (d, Y=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.83 (d, J=5.6 Гц, 3H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H).

Приклад 61: 5-аміно-1-(2,5-дифторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



45

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,5-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н при к.т., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) і (2,5-дифторфеніл)гідазин (0.76 ммоль) давали, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-60 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.92 хв, m/z 375.0 [M]⁺

N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,5-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,5-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.24 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.26 ммоль) давали, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у вигляді темно-жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 460.2 [M+H]⁺

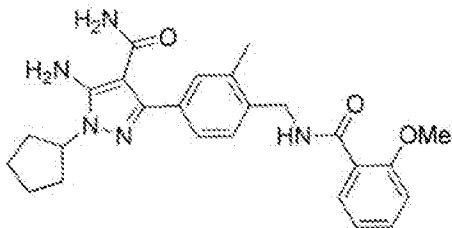
5-аміно-1-(2,5-дифторфеніл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,5-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил-2-метоксибензамід (0.26 ммоль) давали, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль, 10 % вихід) у формі білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 478.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.42 хв, m/z 478.3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР(400МГц, DMSO-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=1.8, 7.7 Гц, 1H), 7.57-7.41 (m, 8H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.54(s, 2H), 4.57(d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

Приклад 62: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]-3-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід



N-[(4-бром-2-метилфеніл)метил-2-метоксибензамід

До розчину 4-бром-2-метил-бензонітрилу (5.10 ммоль), розчиненого в ТГФ (30 мл) додавали, при 0 °С, розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (1 М в ТГФ, 15.30 ммоль). Розчин перемішували при 0 °С впродовж 30 хв, а потім нагрівали до к.т. і перемішували впродовж 18 год. Реакцію гасили по краплях метанолом (MeOH). Леткі речовини концентрували при зниженому тиску, а залишок розділяли між водним розчином NaOH (1 М) і EtOAc. Органічний шар сушили на сульфаті натрію та концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений 4-бром-2-метилфеніл]метанамін, який потім розчиняли в ТГФ (20 мл), і додавали N,N-діізопропілетиламін (15.29 ммоль). Розчин охолоджували до 0 °С, а потім додавали 2-метоксибензоїлхлорид (5.61 ммоль). Потім его перемішували при 0 °С впродовж 20 хв, після чого реакційну суміш нагрівали до к.т. і перемішували впродовж 16 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl, здійснювали виділення й очищення (колонкова хроматографія, 0-30 % EtOAc в гептані), в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (2.49 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.85 хв, m/z 336.1 [M+2]⁺

2-метокси-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]бензамід

Відповідно до загальної процедури R, N-[(4-бром-2-метилфеніл)метил]-2-метоксибензамід (2.49 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (2.49 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.95 хв, m/z 382.2 [M+H]⁺

N-[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)-2-метилфеніл]метил-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури D, 2-метокси-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]бензамід (2.04 ммоль) давав, після очищення (колонкова

флеш-хроматографія, 0-100 % EtOAc в гептані) зазначену в заголовку сполуку (0.48 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 362.3 [M+H]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-метилфеніл]метил]-2-метоксибензамід

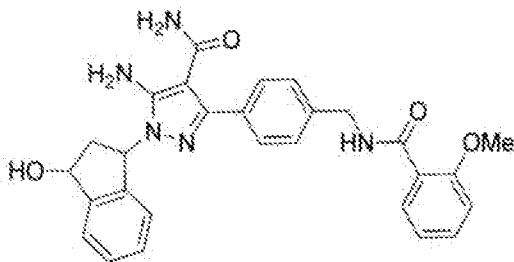
Карбонат цезію (0.63 ммоль) додавали до суміші N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)-2-метилфеніл]метил]-2-метоксибензаміду (0.48 ммоль) та бромциклопентану (0.53 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 16 год. Наступні виділення й очищення колонковою флеш-хроматографією із застосуванням для елюювання 0-1 % MeOH в ДХМ, давали зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.81 хв, m/z 430.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]-3-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-метилфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.15 ммоль) давав, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 25-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, m/z 448.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.04 хв, m/z 448.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.61 (t, J=5.8 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.50 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

Приклад 63: 5-аміно-1-(3-гідроксііндан-1-іл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(3-гідроксііндан-1-іл)аміно]карбамат

трет-бутил-N-[(3-оксоіндан-1-іліден)аміно]карбамат (0.58 ммоль) розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали розчин комплексу боран - диметилсульфід (2 М в ТГФ, 3.45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 14 год. Додавали насичений водний розчин NH₄Cl і після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку неочищену (0.57 ммоль) у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 287.0 [M+Na]⁺

[(3-гідроксііндан-1-іл)аміно]амоній: 2,2,2-трифторацетат.

До розчину трет-бутил-N-[(3-гідроксііндан-1-іл)аміно]карбамату (0.57 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (57 ммоль) при к.т. впродовж 1 год. Леткі речовини концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений [(3-гідроксііндан-1-іл)аміно]амоній; 2,2,2-трифторацетат (0.57 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 7.57-7.31 (m, 4H), 5.04-4.99 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-гідроксііндан-1-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.46 ммоль) і [(3-гідроксііндан-1-іл)аміно]амонію 2,2,2-трифторацетат (0.55 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.28 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.87 хв, 396.9 [M+2]⁺

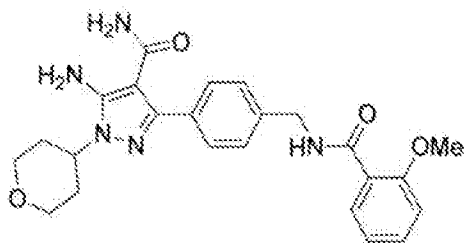
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-гідроксііндан-1-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-гідроксііндан-1-іл)піразол-4-карбонітрил (0.28 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.39 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.25 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.75 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-(3-гідроксііндан-1-іл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-гідроксііндан-1-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.10 ммоль) давав, після очищення мас-направленою напівпрепаративною ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 498.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.68 хв, m/z 498.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.36 (m, 6H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.68 (d, J=7.4 Гц, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.52 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H)

Приклад 64: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

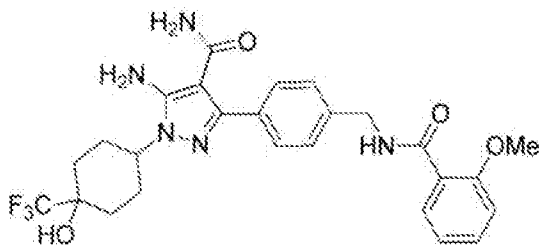
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.27 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]борануїд калію (0.30 ммоль) давали, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль, 72 % вихід) у вигляді темно-жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.51 хв, m/z 432.3 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.33 ммоль) давали, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ з подальшим очищенням на картриджі ТФЕ СКО із застосуванням для елюювання MeOH, зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.57 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H).

Приклад 65: 5-аміно-1-[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексил]-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



8-(трифторметил)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол

До розчину 1,4-циклогександіонмоноетиленациацеталу (6.40 ммоль) у безводному ТГФ (20 мл) додавали, в атмосфері азоту при 0 °С, триметил(трифторметил)силан (12.8 ммоль), а потім тетрабутиламонію фторид (1.0 М в ТГФ, 13.4 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 25 °С і перемішували впродовж 2 год. Потім додавали насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хв, а потім концентрували при зниженому

тиску. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (5.83 ммоль) у вигляді блідо-жовтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.00-3.92 (m, 4H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H).

4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексанон

5 До розчину 8-(трифторметил)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу (5.84 ммоль) в ацетоні (29 мл) додавали хлороводневу кислоту (4 М, 8.75 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 18 год. при к.т. і після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку (5.12 ммоль) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 6.26 (br s, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H).

10 Трет-бутил-N-[[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексиліден]аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексанон (5.12 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (2.29 ммоль) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 9.60 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

15 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексил]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О, трет-бутил N-[[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексиліден]аміно]карбамат (2.29 ммоль) і 2-[[4-бромфеніл]-метоксиметил]пропандінітрил (0.89 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.94 хв, m/z 430.9 $[\text{M}+2]^+$

20 N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

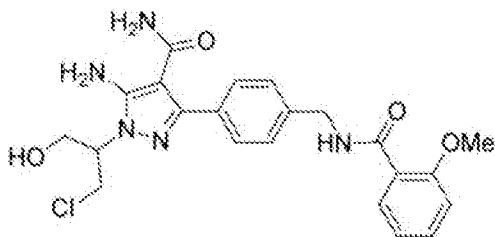
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексил]піразол-4-карбонітрил (0.42 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (0.46 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, m/z 514.1 $[\text{M}+H]^+$

5-аміно-1-[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексил]-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

30 Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[4-гідрокси-4-(трифторметил)циклогексил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.24 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.095 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 532.1 $[\text{M}+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.91 хв, m/z 532.1 $[\text{M}+H]^+$

35 ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.6$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.5$, 1.0 Гц, 1H), 6.34 (br s, 2H), 5.86 (br s, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H).

40 Приклад 66: 5-аміно-1-(1-(хлорметил)-2-гідроксі-етил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-(оксетан-3-іліденаміно)карбамат

45 Відповідно до загальної процедури Е, 3-оксетанон (6.94 ммоль) і трет-бутилкарбамат (7.29 ммоль) давали, після промивання неочищеної речовини гептаном, зазначену в заголовку сполуку (4.51 ммоль) у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 10.25 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

Трет-бутил-N-(оксетан-3-іламіно)карбамат

50 Відповідно до загальної процедури F, трет-бутил N-(оксетан-3-іліденаміно)карбамат (4.40 ммоль) давав через 2 дні зазначену в заголовку сполуку (3.84 ммоль) у вигляді безкольорового масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.38 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.51 (t, $J=6.8$ Гц, 2H), 4.37 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

Оксетан-3-ілгідазину гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури G, трет-бутил N-(оксетан-3-іламіно)карбамат (3.84 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (2.88 ммоль) у вигляді коричневого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 3.81-3.71 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(хлорметил)-2-гідроксі-етил]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H при 85 °C впродовж 2 год., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) й оксетан-3-ілгідазину гідрохлорид (0.46 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.76 хв, m/z 357.1 [M+2]⁺

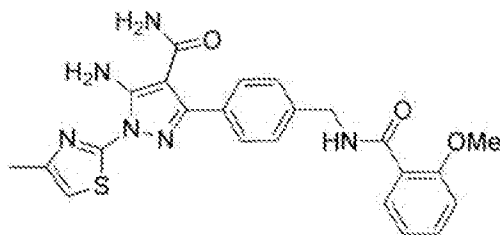
10 N-[[4-[5-аміно-1-[1-(хлорметил)-2-гідроксі-етил]-4-ціано-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(хлорметил)-2-гідроксі-етил]піразол-4-карбонітрил (0.20 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.28 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 440.2 [M]⁺

5-аміно-1-[1-(хлорметил)-2-гідроксі-етил]-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-1-[1-(хлорметил)-2-гідроксі-етил]-4-ціано-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.11 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.33 хв, m/z 458.2 [M]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.98 хв, m/z 458.2 [M]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.11 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H).

Приклад 67: 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(4-метилтіазол-2-іл)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-метилтіазол-2-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H при 85 °C впродовж 2 год., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) і (4-метилтіазол-2-іл)гідазину (0.91 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.32 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 362.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4-метилтіазол-2-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-метилтіазол-2-іл)піразол-4-карбонітрил (86 мг, 0.24 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (100 мг, 0.37 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.64 хв, m/z 445.2 [M+H]⁺

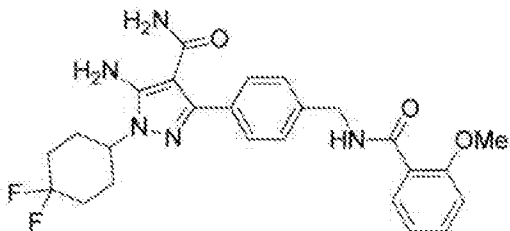
45 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(4-метилтіазол-2-іл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4-метилтіазол-2-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.05 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.34 хв, m/z 463.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.01 хв, m/z 463.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.80-8.72 (m, 1H), 7.77 (dd, J=7.8, 1.9 Гц, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.59 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.14 (d, J=1.2 Гц, 3H)

Приклад 68:

5-аміно-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5

(4,4-дифторциклогексил)гідразин гідрохлорид

До розчину 4,4-дифторциклогексанолу (5.40 ммоль) в толуолі (20 мл) додавали трифенілфосфін (8.10 ммоль) і ди-трет-бутилазодикарбоксилат (6.48 ммоль) впродовж 16 год. при к.т. в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували. Додавали MeOH (30 мл), а потім розчин хлороводню (4М в 1,4-діоксані, 10.8 мл, 43.19 ммоль) додавали і перемішували суміш впродовж 14 год. при к.т. Після фільтрації фільтрат концентрували і після додавання EtOAc одержували зазначену в заголовку сполуку (3.52 ммоль) у формі білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.11-3.05 (m, 1H), 2.11-1.78 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 2H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифторциклогексил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н при 85 °С впродовж 2 год., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (133 мг, 0.51 ммоль) і (4,4-дифторциклогексил)гідразину гідрохлорид (113 мг, 0.61 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (114 мг, 0.30 ммоль, 59 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.01 хв, m/z 383.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифторциклогексил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифторциклогексил)піразол-4-карбонітрил (0.30 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.45 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.26 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.79 хв, m/z 466.1 [M+H]⁺

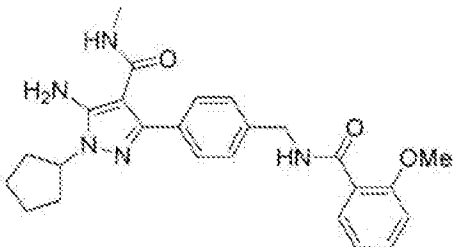
5-аміно-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифторциклогексил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (160 мг, 0.34 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.11 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 484.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.09 хв, m/z 484.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР(400МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75(dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.20-1.89 (m, 8H).

Приклад 69:

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-N-метилпіразол-4-карбоксамід



40

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбонова кислота

Суміш етил-5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксилату (0.22 ммоль), гідроксиду натрію (5 Му воді, 1 мл, 5.00 ммоль) і MeOH (3 мл) в ТГФ (5 мл) перемішували при 80 °С впродовж 48 год. Потім суміш охолоджували і видаляли MeOH

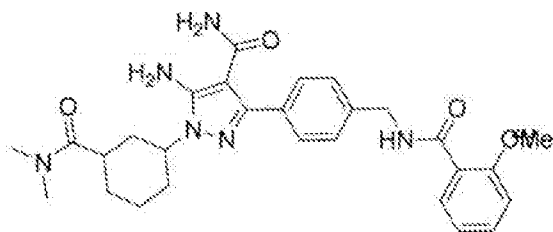
45

при зниженому тиску. Залишок нейтралізували хлороводною кислотою (6 М) при 0 °С до появи осаду. Потім водний шар екстрагували і, після концентрування, одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.20 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 4.87 хв, m/z 435.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-N-метилпіразол-4-карбоксамід

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбонову кислоту (30 мг, 0.07 ммоль) розчиняли в ДМФА (3 мл) в атмосфері азоту. НАТУ (34 мг, 0.09 ммоль) і додавали N,N-діізопропілетиламін (36 мкл, 0.21 ммоль) при к.т. Суміш перемішували впродовж 45 хв. Потім додавали метиламін (2 М в ТГФ, 104 мкл, 0.21 ммоль) і перемішували суміш впродовж 48 год. Після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.80 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.21 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.72 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.59 (d, J=4.7 Гц, 3H), 2.03-1.76 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H).

Приклад 70: 5-аміно-1-[3-(диметилкарбамоїл)циклогексил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (ізомер 1)



Літій-3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 1)

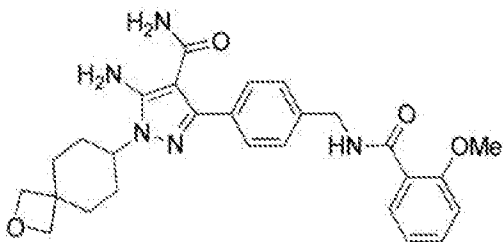
Суспензію гідроксиду літію (9 мг, 0.39 ммоль) в розчині етил-3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилату (ізомер 1, 0.19 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) і води (0.4 мл) нагрівали до 60 °С впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрували, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.19 ммоль), яку одразу застосовували на наступному етапі. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 492.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-[3-(диметилкарбамоїл)циклогексил]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (ізомер 1)

літій-3-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилат (ізомер 1, 95 мг, 0.19 ммоль) в ТГФ (2 мл) з розчином диметиламіну (2 М в ТГФ, 0.05 мл, 0.96 ммоль) і розчином пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 0.34 мл, 0.57 ммоль) перемішували при к.т. впродовж 48 год. Після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.03 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 519.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.87 хв, m/z 519.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 7H).

Приклад 71: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іл)піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іліденаміно)карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 2-оксаспіро[3.5]нонан-7-он (120 мг, 0.86 ммоль) і трет-бутилкарбазат (136 мг, 1.03 ммоль) давали неочищений трет-бутил-N-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іліденаміно)карбамат (0.86 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 9.58 (s, 1H), 4.33 (s, 4H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іл)піразол-4-карбонітрил

Трет-бутил-N-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іліденаміно)карбамат (0.85 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і додавали розчин комплексу боран - диметилсульфід (2 М в ТГФ, 0.73 мл, 1.45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Леткі речовини концентрували і розчиняли залишок в ДХМ (5 мл), після чого додавали ТФОК (0.88 мл, 4.27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год., а потім при к.т. впродовж 1 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та розчиняли залишок в EtOH (10 мл). Потім додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.65 ммоль) і триетиламін (3.23 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 3 год., потім охолоджували до КТ і концентрували. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.30 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.96 хв, m/z 386.9 [M]⁺

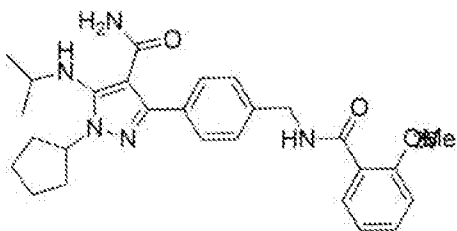
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іл)піразол-4-карбонітрил (0.22 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (0.31 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, 472.2 m/z [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-оксаспіро[3.5]нонан-7-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.24 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.65 хв, m/z 490.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.89 хв, m/z 490.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.7 Гц, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 2H).

Приклад 72: 1-циклопентил-5-(ізопропіламіно)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-(ізопропіламіно)піразол-4-карбонітрил

Суміш 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу (0.30 ммоль), карбонату цезію (0.91 ммоль) та 2-бромпропану (0.72 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагрівали до 50 °С впродовж 16 год. Після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку

(0.13 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.45 хв, m/z 375.0 [M+2]⁺

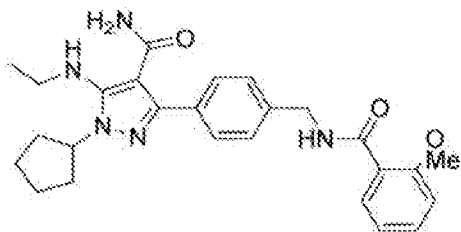
N-[[4-[4-ціано-1-циклопентил-5-(ізопропіламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід
Відповідно до загальної процедури К, 3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-
5 (ізопропіламіно)піразол-4-карбонітрил (0.13 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.18 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.18 хв, m/z 458.2 [M+H]⁺

1-циклопентил-5-(ізопропіламіно)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-
10 карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[4-ціано-1-циклопентил-5-(ізопропіламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.12 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.99 хв, m/z 476.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.4 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 5.29 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.06-1.79 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.4 Гц, 6H).

Приклад 73:

1-циклопентил-5-(етиламіно)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід
20



3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-(етиламіно)піразол-4-карбонітрил

Суміш 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу (0.30 ммоль) та карбонату цезію (295 мг, 0.91 ммоль) та йодетану (0.36 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемішували при к.т. впродовж 14 год. Після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.33 хв, m/z 361.0 [M+2]⁺ N-[[4-[4-ціано-1-циклопентил-5-
30 (етиламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

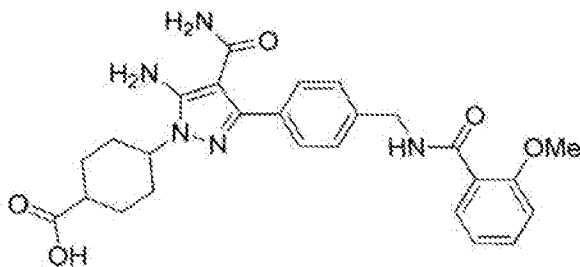
Відповідно до загальної процедури К, 3-(4-бромфеніл)-1-циклопентил-5-(етиламіно)піразол-4-карбонітрил (0.15 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.22 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.14 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.11 хв, m/z 444.2 [M+H]⁺

1-циклопентил-5-(етиламіно)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[4-ціано-1-циклопентил-5-(етиламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.14 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.84 хв, m/z 462.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.3 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.63 (t, J=6.4 Гц, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Приклад 74: Приклад 78:

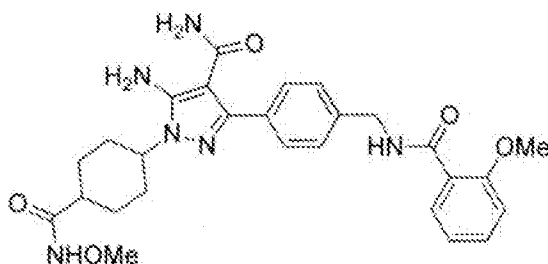
4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбонова кислота



4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбонова кислота

5 Гідроксид літію (6.16 ммоль) додавали до розчину етил-4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбоксилату (0.62 ммоль) в ТГФ (3 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 16 год., а потім охолоджували до к.т. Реакційну суміш підкислювали до - рН 2 хлороводною кислотою (1 М). Виділення й очищення давали нероздільну суміш цис- і транс-ізомерів зазначеної в заголовку сполуки (0.39 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 492.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.67 хв, m/z 492.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ □□ цис/транс суміш): 12.1 (br s, 1H), 8.73 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.40-6.25 (m, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64-2.10 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.93-1.39 (m, 6H).

Приклад 75: 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[4-(метоксикарбамоїл)циклогексил]піразол-4-карбоксамід

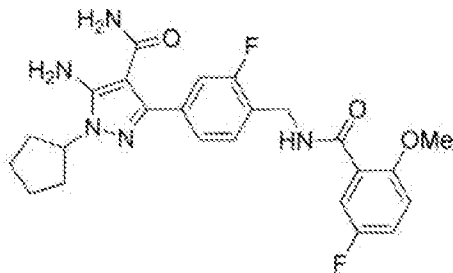


20

5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[4(метоксикарбамоїл)циклогексил]піразол-4-карбоксамід

25 Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 0.27 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0.92 ммоль), метоксіаміну гідрохлориду (0.22 ммоль) та 4-[5-аміно-4-карбамоїл-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]циклогексанкарбонової кислоти (0.18 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемішували при 80 °С впродовж 16 год., охолоджували до к.т. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 521.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.58 хв, m/z 521.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, цис/транс суміш): 11.02 (s, 0.45H), 10.95 (s, 0.55H), 8.78-8.70 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.36 (s, 0.90H), 6.30 (s, 1.10H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 0.45H), 2.12-1.92 (s, 2.55H), 1.92-1.49 (m, 6H).

35 Приклад 76: 5-аміно-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



(4-бром-2-фторфеніл)метанамін

4-бром-2-фторбензонітрил (5.00 ммоль) в ТГФ (30 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали по
 5 краплях розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (1 М в ТГФ, 15.0 мл). Розчин перемішували
 при 0 °С впродовж 20 хв, а потім доводили до к.т. і перемішували впродовж 16 год. Додавали по
 краплях MeOH (30 мл) і концентрували розчин при зниженому тиску. Залишок розділяли між
 водним розчином NaOH (1 М) і EtOAc. Органічний шар піддавали процедурі виділення,
 в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (5.00 ммоль) у вигляді жовтого
 10 масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.42-7.27 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 3.65 (t, J=6.6 Гц, 2H).

N-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Розчин (4-бром-2-фторфеніл)метанаміну (5.00 ммоль) в ТГФ (8 мл) додавали по краплях до
 суміші 5-фтор-2-метоксибензойної кислоти (1.03 г, 6.04 ммоль), Д№ діізопропілетиламіну
 (5.22 мл, 30.0 ммоль) та розчину пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 4.46 мл,
 15 7.50 ммоль) в ТГФ (17 мл). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 4 год. Після
 виділення та концентрування одержували зазначену в заголовку сполуку (3.18 ммоль).
 УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.98 хв, m/z 357.9 [M+2]⁺

5-фтор-N-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-
 метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури R, N-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]-5-фтор-2-
 метоксибензамід (3.34 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку
 (3.30 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.14 хв,
 m/z 404.0 [M+H]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури D, 5-фтор-N-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (1.65 ммоль) і 5-аміно-3-бром-1H-піразол-4-
 карбонітрил (1.34 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.78 ммоль).
 УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 384.0 [M+H]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-
 метоксибензамід

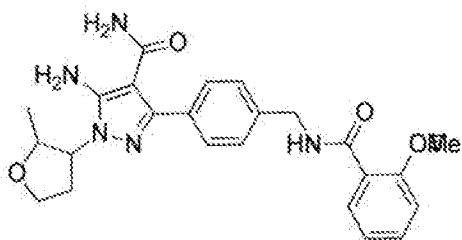
Карбонат цезію (1.64 ммоль), N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-
 фтор-2-метоксибензамід (1.27 ммоль) і бромциклопентан (1.39 ммоль) в ДМФА (10 мл)
 нагрівали до 80 °С впродовж 18 год. Після виділення й очищення одержували зазначену в
 заголовку сполуку (0.21 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий
 35 цикл): 2.04 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-
 карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-
 фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.11 ммоль) давали, після очищення, зазначену в
 заголовку сполуку (0.07 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий
 40 цикл): 1.93 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий
 цикл): 5.12 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.81 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.51
 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.25
 (s, 2H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.56 (d, J=5.9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 2H),
 45 1.65-1.54 (m, 2H).

Приклад 77:

5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-[2-
 метилтетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід (ізомер 1)



Трет-бутил-N-[(2-метилтетрагідрофуран-3-іліден)аміно]карбамат

Трет-бутилкарбазат (11.99 ммоль) і 2-метилтетрагідро-3-фуранон (9.99 ммоль) в EtOH (25 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 16 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили дихлорметаном, промивали послідовно водою, насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (9.99 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.22 (s, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.44 (d, J=6.4 Гц, 3H).

(2-метилтетрагідрофуран-3-іл)гідразин

Відповідно до загальних процедур Т і U, трет-бутил N-[(2-метилтетрагідрофуран-3-іліден)аміно]карбамат (9.99 ммоль) давав, після очищення із застосуванням картриджу ТФЕ СКО із застосуванням для елюювання 1 М розчину MN₃ в MeOH, (2-метилтетрагідрофуран-3-іл)гідразин (9.33 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.03-3.66 (m, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-метилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (1.90 ммоль) і (2-метилтетрагідрофуран-3-іл)гідразин (2.28 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші неподільних стереоізомерів (600 мг, 1.73 ммоль, 91 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, суміш діастереоізомерів): 2.02 хв, m/z 349.0 [M+2]⁺ і 2.07 хв, m/z 349.0 [M+2]⁺

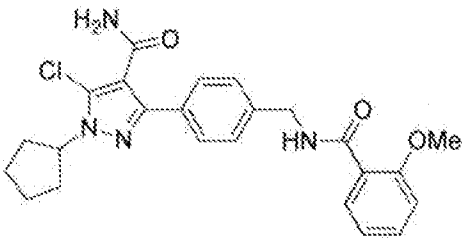
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2-метилтетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-метилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил (0.86 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.21 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.17 ммоль) й (ізомер 2, 0.32 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 1): 1.98 хв, m/z 432.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 2): 1.96 хв, m/z 432.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-метилтетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід (ізомер 1)

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2-метилтетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (ізомер 1, 0.17 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.09 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.03 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.49 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.3 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.43 (br s, 2H), 4.55 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.2 Гц, 3H).

Приклад 78: 5-хлор-1-циклопентил-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



3-(4-бромфеніл)-1H-піразол-5-ол

Розчин етил 3-(4-бромфеніл)-3-оксопропаноат (12.2 ммоль) в EtOH (20 мл) і розчин гідразину гідрату (55-60 % у воді, 12.2 ммоль) перемішували впродовж 40 хв при к.т. Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год., потім охолоджували до КТ і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку

5 неочищену сполуку (12.2 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 240.6 [M+2]⁺

3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1Н-піразол-4-карбальдегід

До оксихлориду фосфору (29.3 ммоль) повільно додавали в атмосфері азоту при 0 °С безводний ДМФА (1.0 мл). Потім реакційну суміш нагрівали до КТ і перемішували впродовж

10 5 хв, потім до реакційної суміші додавали 3-(4-бромфеніл)-1Н-піразол-5-ол (4.18 ммоль) при 0 °С. Після додавання реакційну суміш нагрівали при 85 °С впродовж 24 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і гасили насиченим розчином карбонату калію (20 мл) й екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку

15 (2.31 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 286.8 [M+H]⁺

3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1-циклопентилпіразол-4-карбальдегід

Відповідно до загальної процедури N, 3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1Н-піразол-4-карбальдегід

20 (2.31 ммоль), карбонат цезію (4.62 ммоль) та бромциклопентан (3.47 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.35 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.49 хв, m/z 354.9 [M+H]⁺

3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1-циклопентилпіразол-4-карбонова кислота

До суспензії 3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1-циклопентилпіразол-4-карбальдегіду (0.46 ммоль) у воді (5 мл) додавали перманганат калію (0.91 ммоль) при к.т. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С впродовж 18 год., а потім охолоджували до КТ, фільтрували через целіт® і промивали водою й EtOAc. Два шари розділяли і водний шар підкислювали до pH 11 М розчином HCl. Потім водний шар екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували суміш

30 зазначеної в заголовку сполуки і 3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (у відношенні 1:2) (0.86 ммоль), яку використовували як є на наступному етапі. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.31 хв, m/z 370.9 [M+H]⁺

3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід

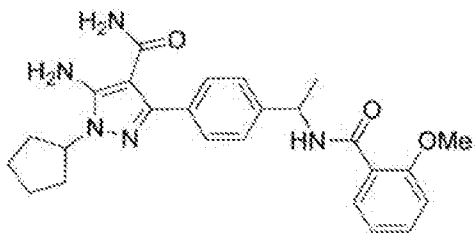
Суміш 3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1-циклопентилпіразол-4-карбонової кислоти і 3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (у відношенні 1:2) (0.86 ммоль) в тіонілхлориді (4.30 ммоль) нагрівали при 80 °С впродовж 1 год. Надлишок тіонілхлориду видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували коричневе масло, яке розчиняли у безводному ДХМ (1.9 мл) в атмосфері азоту при 0 °С з льодяної ванни. До охолодженої реакційної суміші додавали по краплях гідроксид амонію (30 ваг. % у воді, 8.58 ммоль), а потім перемішували її до КТ впродовж 16 год. Потім реакційну суміш розводили в ДХМ і промивали водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном (×3) сушили об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.24 хв, m/z 369.9 [M+H]⁺

45 5-хлор-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури K, 3-(4-бромфеніл)-5-хлор-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід (0.10 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (29 мг, 0.11 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл):

50 2.23 хв, m/z 453.0 [M]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 6.07 хв, m/z 453.1 [M]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.14 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.51 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H).

55 Приклад 79: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[1-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]феніл]піразол-4-карбоксамід



N-[1-(4-бромфеніл)етил]-2-метоксибензамід

Розчину 4-бром- α -метилбензиламіну (6.57 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (9.85 ммоль) у безводному ТГФ (30 мл) і 2-метоксибензоїлхлориді (7.22 ммоль) при 0 °С потім давали повернутися до КТ і перемішували впродовж 15 год. Суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію (40 мл), екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2×30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (6.19 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.96 хв, m/z 336.1 [M+2]⁺

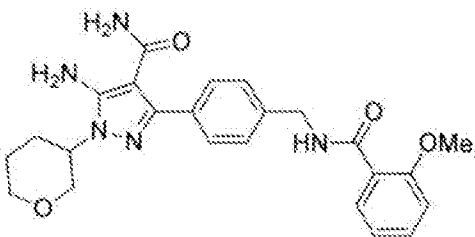
2-метокси-N-[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил]бензамід

Відповідно до загальної процедури J, N-[1-(4-бромфеніл)етил]-2-метоксибензамід (0.90 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.87 ммоль) у вигляді помаранчевого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.12 хв, m/z 382.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[1-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури D, 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід (0.26 ммоль) і 2-метокси-N-[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил]бензамід (0.26 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.47 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 5.82 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.52 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.42 (m, 5H), 7.14 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.48 (d, J=7.0 Гц, 3H)

Приклад 80: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури H, при к.т., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.49 ммоль) і тетрагідропіран-3-ілгідразину гідрохлорид (0.49 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.17 хв, m/z 346.9 [M]⁺

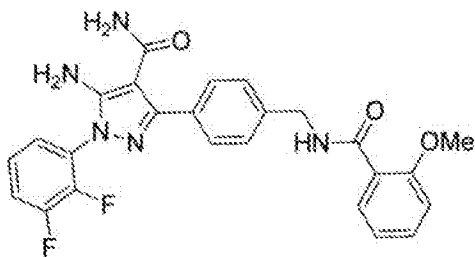
N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл)-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.24 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]борануїд калію (0.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 432.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.21 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 450.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 5.07 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 5H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H).

Приклад 81: 5-аміно-1-(2,3-дифторфеніл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,3-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) і (2,3-дифторфеніл)гідазин (0.46 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.29 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.08 хв, m/z 376.9 [M+2]⁺

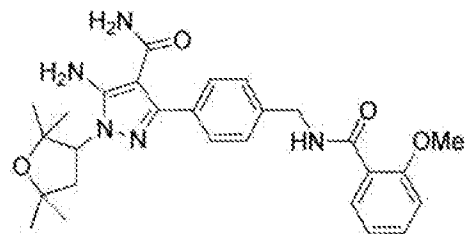
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,3-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,3-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.29 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.41 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.14 ммоль) у вигляді сірої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.89 хв, m/z 460.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-(2,3-дифторфеніл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,3-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.14 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль, 22 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.21 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.66-7.34 (m, 8H), 7.16 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.90(8,3H).

Приклад 82: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, дигідро-2,2,5,5-тетраметил-3(2H)-фуранон (1.63 ммоль) і трет-бутилкарбазат (258 мг, 1.95 ммоль) давали зазначену в заголовку неочищену сполуку (1.62 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.11 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 1.34 (s, 6H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил

Трет-бутил-N-[(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іліден)аміно]карбамат (1.62 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) і додавали розчин комплексу боран-диметилсульфід (2 М в ТГФ,

2.75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. до тих пір, поки ТШХ не демонструвала повне поглинання вихідного матеріалу. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розводили дихлорметаном (5 мл), додавали ТФОК (8.10 ммоль) і перемішували суміш при к.т. впродовж 1 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOH (10 мл) і додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.65 ммоль) і триетиламін (3.23 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 24 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а залишок очищували, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.23 ммоль) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.33 хв, m/z 389.0 [M]⁺

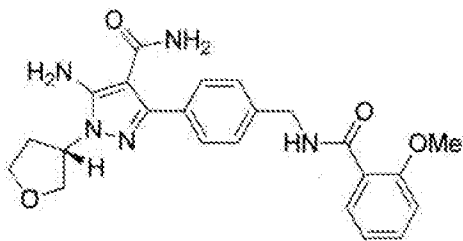
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил (0.23 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.32 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.09 хв, m/z 474.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.19 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.02 хв, m/z 492.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.79 хв, m/z 492.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.5, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Приклад 83а: 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід



[(3S)-тетрагідрофуран-3-ілігідазину гідрохлорид

Розчин (3R)-тетрагідрофуран-3-олу (11.35 ммоль) в толуолі (20 мл), трифенілфосфіні (17.0 ммоль) та ди-трет-бутилазодикарбоксилаті (13.6 ммоль) перемішували в атмосфері азоту при к.т. впродовж 48 год., потім концентрували при зниженому тиску, і знову розчиняли залишок в MeOH (50 мл). Додавали розчин хлороводню (4 М в діоксані, 90.79 ммоль) і перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Залишок перекристалізували в EtOAc і MeOH, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (7.32 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 3.81-3.72 (m, 3H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

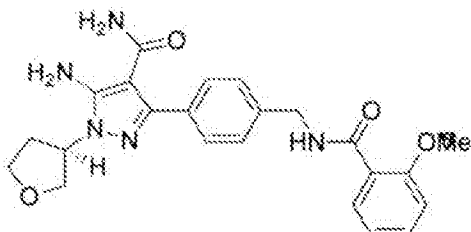
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил (0.39 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.59 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.35 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.94 хв, m/z 418.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.18 ммоль) давав, після очищення, зазначену

в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 436.1 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.96 хв, m/z 436.1 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.79 (щ 2H), 2.30-2.20 (m, 2H).

Приклад 83b: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід



[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]гідразин гідрохлорид

Розчин (S)-(-)-3-гідрокситетрагідрофуран (11.4 ммоль) в толуолі (20 мл), трифенілфосфін (17.0 ммоль) і ди-трет-бутилозодикарбоксилат (13.6 ммоль) при 0 °C перемішували впродовж 48 год. при к.т. в атмосфері азота. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. MeOH (50 мл), а потім додавали розчин хлороводню (4 М в діоксані, 90.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год. при к.т., а потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з EtOAc, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (5.4 ммоль) у формі білої твердої речовини. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 3.82-3.62 (m, 5H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H)

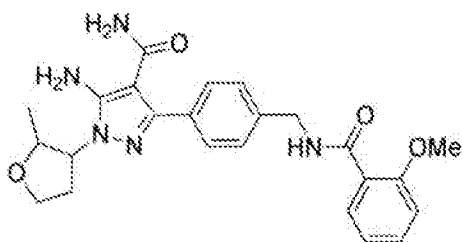
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил (0.27 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.41 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.27 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 418.1 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.30 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.11 ммоль) у формі білої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 3.94 хв, m/z 436.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.96 хв, m/z 436.1 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.39 (щ 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

Приклад 84: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-метилтетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід (ізомер 2)

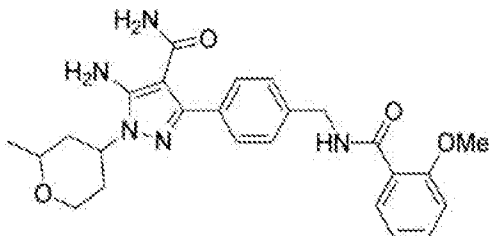


5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-метилтетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід (ізомер 2)

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2-метилтетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (ізомер 2, 0.32 ммоль) давав, після очищення,

зазначену в заголовку сполуку (ізомер 2, 0.07 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.85 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.02 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (q, J=8.1 Гц, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.1 Гц, 3H).

Приклад 85: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензо:л)аміно]метил]феніл]-1-(2-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-(2-метилтетрагідропіран-4-ілден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 2-метилдигідро-2H-піран-4(3H)-он (2.03 ммоль) і трет-бутилкарбазат (2.23 ммоль) давали зазначену в заголовку неочищену сполуку (2.04 ммоль) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.56 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил

Трет-бутил-N-[(2-метилтетрагідропіран-4-ілден)аміно]карбамат (2.03 ммоль) в ТГФ (10 мл) і розчин комплексу боран - диметилсульфід (2 М в ТГФ, 3.45 ммоль) перемішували при к.т. впродовж 2 год. до тих пір, поки ТШХ не демонструвала повне поглинання вихідного матеріалу. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (10 мл) і додавали ТФОК (10.1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOH (10 мл). Додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.95 ммоль) і триетиламін (4.75 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 24 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.25 ммоль суміш діастереоізомерів) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.85 хв, m/z 362.9 [M+2]⁺

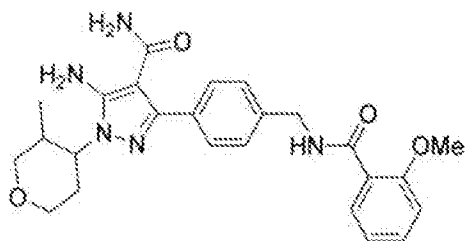
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил (0.23 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоіл)аміно]метил]борануїд калію (0.33 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 446.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоіл)аміно]метил]феніл]-1-(2-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (100 мг, 0.22 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 і 1.43 хв, m/z 464.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.12 і 3.20 хв, m/z 464.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, суміш діастереоізомерів): 8.74 (t, J=6.3 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 3H).

Приклад 86: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоіл)аміно]метил]феніл]-1-(3-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(3-метилтетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 3-метилдигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (1.75 ммоль) і трет-бутилкарбазат (1.93 ммоль) давали зазначену в заголовку неочищену сполуку (1.69 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.52 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.52-2.46 (t 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.9 Гц, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил

Трет-бутил-N-[(3-метилтетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат (1.69 ммоль), розчинений в ТГФ (10 мл), і розчин комплексу боран-диметилсульфід (2 М в ТГФ, 2.86 ммоль) перемішували при к.т. впродовж 2 год. до тих пір, поки ТШХ не демонструвала повне поглинання вихідного матеріалу. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (7 мл) і додавали ТФОК (8.43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOH (10 мл) і додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (1.37 ммоль) і триетиламін (6.84 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 24 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (1.15 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.83 хв і 1.86 хв, m/z 362.9 [M+2]⁺

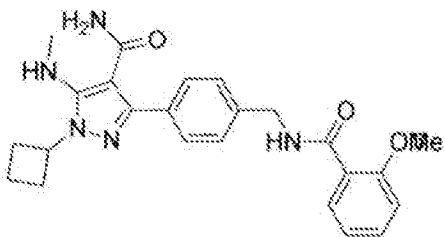
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил (0.48 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (0.71 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.48 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв і 1.61 хв, m/z 446.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл-1-(3-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-метилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.14 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, 1.38 хв, m/z 464.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 3.06 хв, 3.13 хв, m/z 464.1 [M+H]⁺ ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, □□ суміш діастереоізомерів): 8.74 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72(dd, J=11.3, 3.5 Гц, 1H), 3.58(dd, J=11.2, 2.6 Гц, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 0.80 (d, J=7.0 Гц, 3H).

Приклад 87: 1-циклобутил-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)піразол-4-карбоксамід



3-(4-бромфеніл)-1-циклобутил-5-(метиламіно)піразол-4-карбонітрил

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклобутилпіразол-4-карбонітрил (0.28 ммоль), розчинений в MeOH (2.8 мл), параформальдегід (0.85 ммоль) і метоксид натрію (25 ваг. % в MeOH, 1.70 ммоль) нагрівали при 70 °C впродовж 1 год., а потім охолоджували до к.т., додавали борогідрид натрію (2.84 ммоль) та витримували при к.т. впродовж ще 16 год. Потім реакційну суміш обережно гасили водою. Потім водний шар екстрагували дихлорметаном (×3). Об'єднані органічні шари фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Додаткове очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.23 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.25 хв, m/z 331.0 [M]⁺

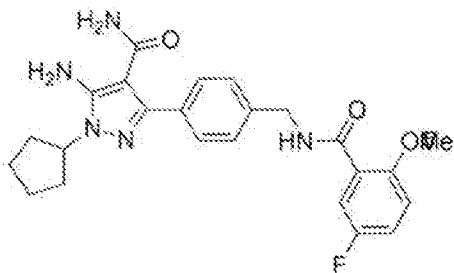
N-[[4-[4-ціано-1-циклобутил-5-(метиламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 3-(4-бромфеніл)-1-циклобутил-5-(метиламіно)піразол-4-карбонітрил (0.23 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.25 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.11 хв, m/z 416.1 [M+H]⁺

1-циклобутил-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл-5-(метиламіно)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[4-ціано-1-циклобутил-5-(метиламіно)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.17 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 434.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.56 хв, m/z 434.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.72 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.92 (q, J=5.6 Гц, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (d, J=5.4 Гц, 3H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H).

Приклад 88: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



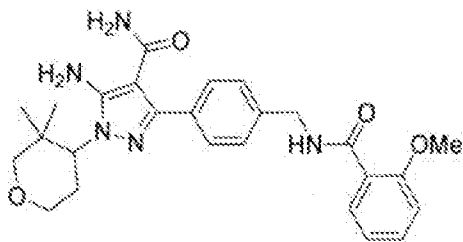
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.23 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.17 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.17 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 434.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.17 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.62 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.40 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J=9.2, 4.3 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.65-4.66 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H)

Приклад 89: 5-аміно-1-(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 3,3-диметилдигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (1.72 ммоль) і трет-бутилкарбазат (1.89 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (1.70 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР(400МГц, CDCl₃, δ): 7.46 (s, 1H), 3.77(t, J=6.1 Гц, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.36 (t, J=6.0 Гц, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

[(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)аміно]амоній; 2,2,2-трифторацетат

Трет-бутил-N-[(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат(1.69ммоль), розчинений в ТГФ (10 мл) і розчині комплексу боран-диметилсульфід (2 М в ТГФ, 2.88 ммоль) перемішували при к.т. впродовж 2 год. до тих пір, поки ТШХ не демонструвала повне поглинання вихідного матеріалу. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (7 мл) і додавали ТФОК (8.46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Леткі речовини потім видаляли при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку неочищену сполуку (1.70 ммоль). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.93-3.89 (m, 1H), 3.33 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.01 (d, J=11.5Гц, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 0.88(d, J=11.2 Гц, 6H).

(5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) і [(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)аміно]амоній; 2,2,2-трифторацетат (0.91 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.72 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 376.9 [M+2]⁺

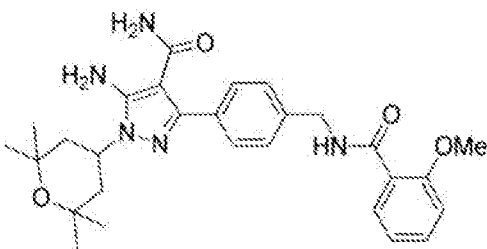
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил (0.27 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.40 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.64 хв, m/z 460.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.21 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.30 хв, m/z 478.2 [M+H]⁺ ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.5 Гц, 2H), 4.21 (dd, J=11.1, 4.0 Гц, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.20 (d, J=11.1 Гц, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

Приклад 90: 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 2,2,6,6-тетраметилоксан-4-он (1.60 ммоль) і трет-бутилкарбазат (2.44 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.44 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.47 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил

Трет-бутил-N-[(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат (1.47 ммоль) розчиняли в ТГФ (15 мл) і додавали розчин комплексу боран - диметилсульфід (2 М в ТГФ, 4.40 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (5 мл) і додавали ТФОК (36.10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOH (10 мл) і додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) і триетиламін (3.80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 16 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.09 хв, m/z 405.0 $[\text{M}+2]^+$

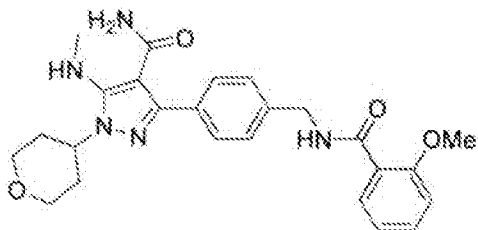
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил (0.19 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 488.1 $[\text{M}+H]^+$

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.08 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 506.2 $[\text{M}+H]^+$ УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.63 хв, m/z 506.2 $[\text{M}+H]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.74 (d, $J=7.8$ Гц, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

Приклад 91: 3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



3-(4-бромфеніл)-5-(метиламіно)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.86 ммоль), розчинений в MeOH (8 мл), параформальдегід (2.57 ммоль) і метоксид натрію (25 ваг. % в MeOH, 5.15 ммоль) нагрівали при 70 °С впродовж 1 год., потім давали знову охолонути до к.т. Додавали борогідрид натрію (8.58 ммоль) та перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 16 год., потім обережно гасили водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл), і фільтрували об'єднані органічні шари через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.65 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.80 хв, m/z 362.9 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[4-ціано-5-(метиламіно)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

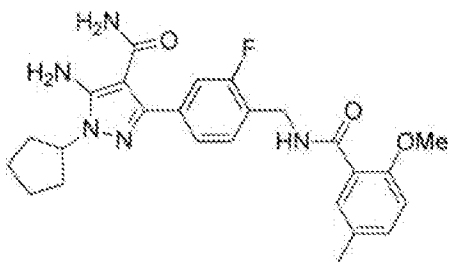
Відповідно до загальної процедури К, 3-(4-бромфеніл)-5-(метиламіно)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.65 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію

(0.71 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.44 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 446.1 $[M+H]^+$

3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[4-ціано-5-(метиламіно)-1-тетрагідропіран-4-іл піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.44 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 464.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.08 хв, m/z 464.1 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР(400МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.71 (t, $J=6.6$ Гц, 1H), 7.76(dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.48 (td, $J=8.4$, 1.8 Гц, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.04 (td, $J=8.1, 0.7$ Гц, 1H), 6.7(brs, 1H), 5.80 (q, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.53(d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=11.2$, 3.8 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.84 (d, $J=5.6$ Гц, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H).

Приклад 92: 5-аміно-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[(2-метокси-5-метил-бензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



N-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]-2-метокси-5-метил-бензамід

Розчин (4-бром-2-фторфеніл)метанамін (5.00 ммоль) в ТГФ (4 мл), розчин пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 7.50 ммоль) в ТГФ (6 мл), 2-метокси-5-метилбензойну кислоту (6.04 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (8.88 ммоль) перемішували при 80 °C впродовж 18 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і розділяли між EtOAc і насиченим водним розчином NH_4Cl . Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (3.51 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.05 хв, m/z 353.9 $[M+2]^+$

N-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-метокси-5-метил-бензамід

Відповідно до загальної процедури R, N-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]-2-метокси-5-метил-бензамід (3.51 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (3.51 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.18 хв, m/z 400.1 $[M+H]^+$

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метокси-5-метил-бензамід

Відповідно до загальної процедури D, N-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-метокси-5-метил-бензамід (3.51 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.03 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 хв, m/z 380.0 $[M+H]^+$

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метокси-5-метил-бензамід

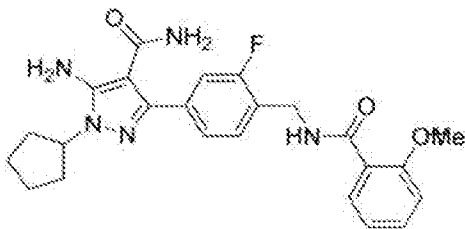
Карбонат цезію (1.34 ммоль), N-[4-(5-аміно-4-ціано-1H-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метокси-5-метил-бензамід (1.03 ммоль) і бромциклопентан (1.13 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемішували при 80 °C впродовж 3.5 год., потім охолоджували до КТ і розділяли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.21 хв, m/z 448.1 $[M+H]^+$

5-аміно-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[(2-метокси-5-метил-бензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метокси-5-метил-бензамід (0.07 ммоль) давав, після очищення, зазначену

в заголовку сполуку (0.02 ммоль, 24 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.10 хв, m/z 466.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.88 хв, m/z 466.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.68 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.57 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.41 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.34-7.30 (dd, J=7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H).

Приклад 93: 5-аміно-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



2-[(4-бром-3-фторфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрил

Відповідно до загальної процедури W, 4-бром-3-фторбензоїлхлорид (5.29 ммоль) і малонітрил (0.37 мл, 5.81 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (5.15 ммоль) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 266.9 [M]⁺

2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил

Відповідно до загальної процедури X, 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-гідроксиметил]пропандинітрил (5.11 ммоль) і диметилсульфат (15.3 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.62 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.06-8.02 (m, 1H), 7.86 (dd, J=9.1, 1.9 Гц, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 3.92(s, 3H).

5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (200 мг, 0.71 ммоль) і циклопентилгідразину гідрохлорид (117 мг, 0.85 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.48 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.06 хв, m/z 348.9 [M]⁺

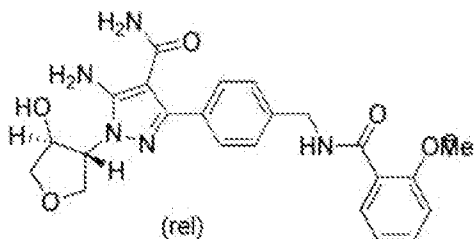
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.46 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.69 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.80 хв, m/z 434.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.18 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.66 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР(400МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H).

Приклад 94: 5-аміно-транс-4-гідрокситетрагідрофуран-3-іл]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



Транс-4-гідразинотетрагідрофуран-3-ол

До розчину 3,6-діоксабіцикло[3.1.0]гексану (11.62 ммоль) в EtOH (39 мл), охолоджену до 0 °С, додавали по краплях гідразину гідрат (55-60 % у воді, 29.04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 10 хв, а потім нагрівали при 60 °С впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (11.61 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 4.06-4.02 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[Транс-4-гідрокситетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (5.7 ммоль) і /мрдмс-4-гідразинотетрагідрофуран-3-ол (6.97 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (5.09 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 7.77-7.64 (m, 4H), 6.85(m, 2H), 5.52(d, J=4.1 Гц, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[Транс-4-[трет-бутил(диметил)силіл]окситетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил

До розчину 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[транс-4-гідрокситетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрилу (1.43 ммоль) в ДМФА (7.2 мл) додавали імідазол (3.44 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (3.15 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С впродовж 16 год., охолоджували, а потім розділяли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а потім концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.54 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.27 хв, m/z 465.0 [M+2]⁺

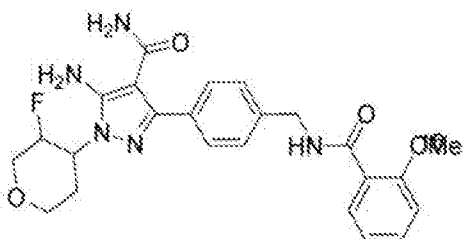
N-[[4-[5-аміно-1-[транс-4-[трет-бутил(диметил)силіл]окситетрагідрофуран-3-іл]-4-ціано-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[[(2-метоксибензоіл)аміно]метил]борануїд калію (0.76 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[транс-4-[трет-бутил(диметил)силіл]окситетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил (0.54 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.39 ммоль, 72 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.00 хв, m/z 548.2 [M]⁺

5-аміно-1-[транс-4-гідрокситетрагідрофуран-3-іл]-3-[4-[[[(2-метоксибензоіл)аміно]метил]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N[[4-[5-аміно-1-[Транс-4-[трет-бутил(диметил)силіл]окситетрагідрофуран-3-іл]-4-ціано-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.23 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.74 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР(400МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.40 (brs, 2H), 5.46 (d, J=4.2 Гц, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 4.15 (dd, J=9.0, 6.9 Гц, 1H), 4.00(dd, J=9.3, 5.3 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (dd, J=9.2, 4.6 Гц, 1H), 3.62(dd, J=9.1, 2.2 Гц, 1H).

Приклад 95: 5-аміно-1-[3-фтортетрагідропіран-4-іл]-3-[4-[[[(2-метоксибензоіл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (ізомер 1)



Трет-бутил-N-[(3-фтортетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 3-фтордигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (1.48 ммоль) і трет-бутилкарбазат (2.22 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (1.48 ммоль). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.79 (s, 1H), 5.00 (d, J=47.8 Гц, 1H), 4.33 (d, J=13.7 Гц, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-фтортетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О, трет-бутил-N-[(3-фтортетрагідропіран-4-іліден)аміно]карбамат (1.48 ммоль) в ТГФ (4.9 мл) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.99 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.50 ммоль) і зазначену в заголовку сполуку (ізомер 2, 0.22 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 1): 1.66 хв, m/z 366.9 [M+2]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 2): 1.77 хв, m/z 366.9 [M+2]⁺

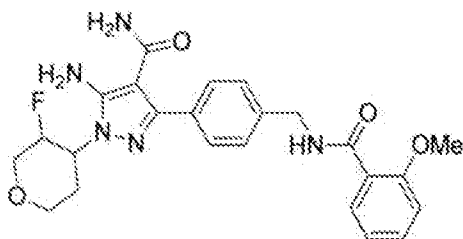
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-фтортетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (ізомер 1)

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.70 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-фтортетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил (ізомер 1, 0.50 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.40 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.47 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-[3-фтортетрагідропіран-4-іл]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід (ізомер 1)

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-фтортетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (ізомер 1, 0.40 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 1, 0.13 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.92 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺ ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.45 (br s, 2H), 4.94-4.74 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 3H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.44 (m, 2H), 2.63 (dd, J=13.0, 4.9 Гц, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H).

Приклад 96: 5-аміно-1-[3-фтортетрагідропіран-4-іл]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід (ізомер 2)



N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-фтортетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (ізомер 2)

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.31 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-фтортетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил (ізомер 2, 0.22 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (ізомер 2, 0.16 ммоль, 72 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺

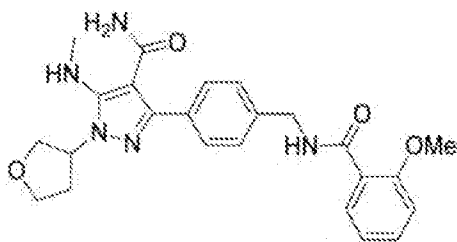
5-аміно-1-[3-фтортетрагідропіран-4-іл]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід (ізомер 2)

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3-фтортетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (ізомер 2, 0.16 ммоль) давав після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ і подальшою перекристалізацією з ДХМ, 5-аміно-1-[3-фтортетрагідропіран-4-іл]-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід (ізомер 2, 0.02 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.09 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺ ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.04 (t, J=7.7 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.03-4.82 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 4.18

(dd, J=10.6, 5.4 Гц, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H).

Приклад 97: 3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

5



3-(4-бромфеніл)-5-(метиламіно)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури W, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (100 мг, 0.30 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (64 мг, 0.18 ммоль, 61 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.80 хв, m/z 348.9 [M+2]⁺

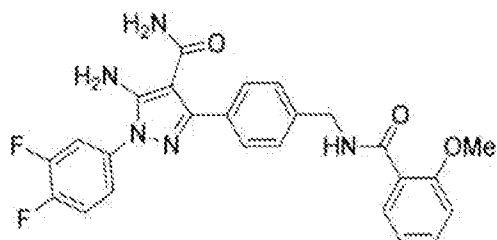
N-[4-[4-ціано-5-(метиламіно)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 3-(4-бромфеніл)-5-(метиламіно)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.18 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 432.1 [M+H]⁺

3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[4-[4-ціано-5-(метиламіно)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.13 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.08 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.92 (q, J=5.4 Гц, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.53 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 2.85 (d, J=5.5 Гц, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H).

Приклад 98: 5-аміно-1-(3,4-дифторфеніл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



35

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,4-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.57 ммоль) і (3,4-дифторфеніл) гідразинію хлорид (0.68 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.30 ммоль, 53 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.96 хв, m/z 376.9 [M+2]⁺

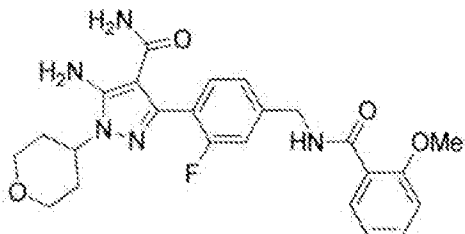
N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,4-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,4-дифторфеніл)піразол-4-карбонітрил (0.30 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.46 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 460.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-(3,4-дифторфеніл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,4-дифторфеніл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.08 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.60 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.76 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.66-7.44 (m, 7H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H)

Приклад 99: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



2-[(4-бром-2-фторфеніл)-гідроксиметилен]пропандинітрил

Відповідно до загальної процедури W, 4-бром-2-фтор бензоїлхлорид (14.1 ммоль) і малононітрил (15.5 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (14.1 ммоль). УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.21 хв, m/z 266.7 [M]⁺

2-[(4-бром-2-фторфеніл)-метоксиметилен]пропандинітрил

Відповідно до загальної процедури X, 2-[(4-бром-2-фторфеніл)-гідроксиметилен]пропандинітрил (14.6 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (10.52 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 280.8 [M]⁺

5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-2-фторфеніл)-метоксиметилен]пропандинітрил (0.92 ммоль) і тетрагідропіран-4-ілгідразину гідрохлорид (1.11 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.82 ммоль) у вигляді безкольорової плівки. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.65 хв, m/z 366.9 [M+2]⁺

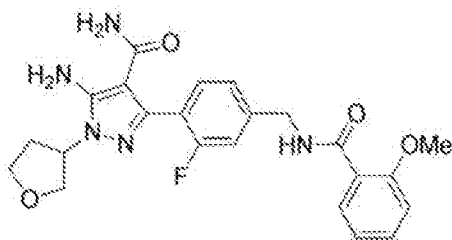
N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.74 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.49 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.28 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.48 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.28 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.31 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.96 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР(400МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.79 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40(dd, J=8.2, 7.5 Гц, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, J=8.3, 0.6 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H).

Приклад 100: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-2-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.77 ммоль) і тетрагідрофуран-3-ілгідазину гідрохлорид (0.92 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.69 ммоль) у вигляді безкольорової плівки. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 352.9 $[M+2]^+$

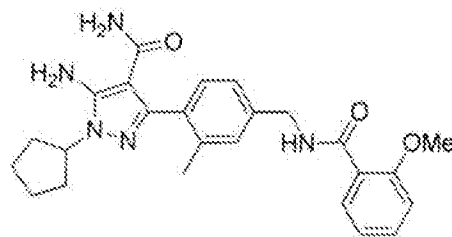
Н-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.48 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.37 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.23 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.47 хв, m/z 436.0 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[2-фтор-4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М. Н-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (98 мг, 0.23 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (42 мг, 0.09 ммоль, 41 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.31 хв, m/z 454.1 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.96 хв, m/z 454.1 $[M+H]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.78 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=8.1$, 7.6 Гц, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H)

Приклад 101: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]-2-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід



(4-бром-3-метилфеніл)метанамін

Розчин 4-бром-3-метилбензонітрилу (5.10 ммоль) в ТГФ (30 мл) і розчин комплексу боран - диметилсульфід (2М в ТГФ, 15.30 ммоль) перемішували при 0 °С впродовж 30 хв, а потім нагрівали до КТ і перемішували впродовж 18 год. Реакцію гасили метанолом (MeOH) (30 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між EtOAc і 1 М водним розчином NaOH. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (5.10 ммоль). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.43-7.50 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Н-[[4-(4-бром-3-метилфеніл)метил]-2-метоксибензамід

(4-бром-3-метилфеніл)метанамін (5.10 ммоль), розчинений в ТГФ (20 мл), і N,N-діізопропілетиламін (15.29 ммоль) охолоджували до 0 °С, а потім додавали 2-метоксибензоїлхлорид (5.61 ммоль), а потім перемішували при 0 °С впродовж 20 хв. Реакційну суміш нагрівали до к.т. і перемішували впродовж 66 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували

етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили на сульфаті натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (5.10 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.01 хв, m/z 335.9 [M+2]⁺

5 2-метокси-N-[[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]бензамід
Відповідно до загальної процедури R, N-[(4-бром-3-метилфеніл)метил]-2-метоксибензамід (5.1 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (3.82 ммоль).

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.15 хв, m/z 382.1 [M+H]⁺

10 3-аміно-5-бром-1H-піразол-4-карбонітрил

Розчин 3-аміно-4-ціанопіразолу (46.25 ммоль) в MeCN (180 мл) і N-бромсукцинімід (60.1 ммоль) при 0 °C нагрівали до к.т. і перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок очищували, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (22.4 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 0.98 хв, m/z 188.8 [M+2]⁺

15 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Карбонат цезію (33.6 ммоль), 3-аміно-5-бром-1H-піразол-4-карбонітрил (22.4 ммоль) і бромциклопентан (2.64 мл, 24.6 ммоль) в MeCN (170 мл) перемішували при 80 °C впродовж 19 год., потім охолоджували до КТ і розділяли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (1.00 г, 3.92 ммоль, 18 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 256.9 [M+2]⁺

20 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід

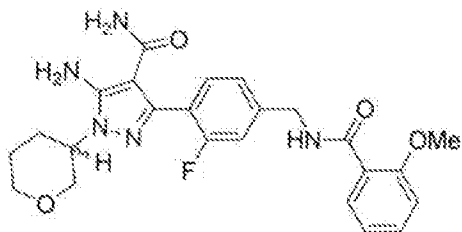
25 Відповідно до загальної процедури M, 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (3.92 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (2.87 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 274.8 [M+2]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]-2-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід

30 Суміш карбонату калію (2.40 ммоль), 2-метокси-N-[[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]бензаміду (0.60 ммоль) і 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбоксаміду (0.57 ммоль) в EtOH (3 мл) і воді (0.6 мл) продували і дегазували азотом. Додавали [1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0.12 ммоль). Розчин герметизували і нагрівали до 120 °C впродовж 1 год. у мікрохвильовому пристрої. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту® та промивали дихлорметаном, потім концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 448.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.59 хв, m/z 448.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.71 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.5, 1.9 Гц, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.03 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.52 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

Приклад 102: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

45



5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

50 Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бром-2-фторфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.82 ммоль) і тетрагідропіран-3-ілгідазину гідрохлорид (0.99 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.42 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 366.9 [M+2]⁺

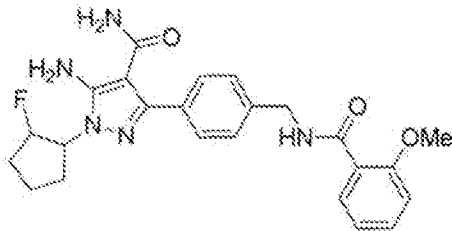
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.63 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.42 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.16 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 450.0 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2-фтор-4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.28 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль, 11 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.37 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.12 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.78 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, J=8.2, 7.5 Гц, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.16 (dd, J=8.3, 0.6 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.52 (dd, J=10.5 Гц, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H)

Приклад 103: 5-аміно-1-(2-фторциклопентил)-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[(2-фторциклопентиліден)аміно]карбамат

Розчин N-фторбензолсульфоніміду (1.85 ммоль) і 1-(триметилсилокси)циклопентену (1.69 ммоль) в ТГФ (8 мл) при к.т. перемішували при к.т. впродовж 5 год., потім додавали трет-бутилкарбазат (1.69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж ще 16 год., потім концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (1.20 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.41 хв, m/z 217 [M+H]⁺

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-фторциклопентил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О при к.т., трет-бутил N-[(2-фторциклопентиліден)аміно]карбамат (1.20 ммоль) і 2-[[4-бромфеніл]-метоксиметил]пропандинітрил (0.80 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.89 хв, m/z 350.9 [M+2]⁺

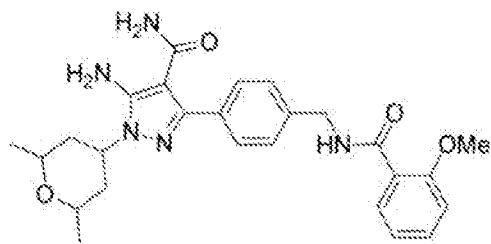
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-фторциклопентил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-фторциклопентил)піразол-4-карбонітрил (0.24 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.28 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.65 хв, m/z 434.0 [M+H]⁺

5-аміно-1-(2-фторциклопентил)-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-фторциклопентил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.24 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.38 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.65-2.41 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.76-1.55 (m, 1H).

Приклад 104: 5-аміно-1-(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5

Трет-бутил-N-[(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 2,6-диметилтетрагідропіран-4-он (200 мг, 1.56 ммоль) і трет-бутилкарбазат (217 мг, 1.64 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.88 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. ^1H -ЯМР(400 МГц, CDCl_3 , δ): 7.52 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.33 (d, $J=6.0$ Гц, 3H), 1.28 (d, $J=5.9$ Гц, 3H)

10

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О трет-бутил-N-[(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)аміно]карбамат (0.88 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.29 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 376.9 $[\text{M}+2]^+$

15

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

20

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-4-карбонітрил (0.29 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.61 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.25 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 460.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

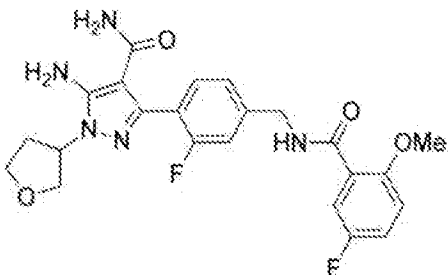
25

5-аміно-1-(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.25 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 3.26 хв, m/z 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.54 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.1$ Гц, 6H)

30

Приклад 105: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



40

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл)піразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

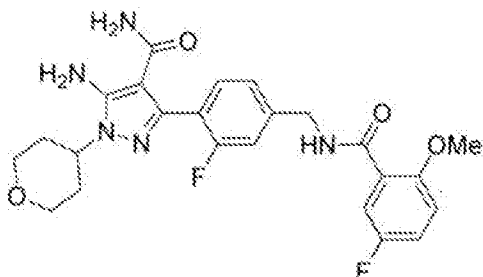
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.31 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.34 ммоль) давали, після очищення, зазначену в

заголовку сполуку (0.33 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.52 хв, m/z 454.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил-5-фтор-2-метоксибензамід (0.33 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 472.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.08 хв, m/z 472.0 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.89 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.37 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

Приклад 106: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



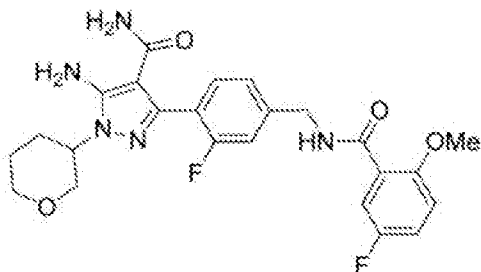
N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.30 ммоль) і трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.33 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.31 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил-5-фтор-2-метоксибензамід (0.31 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.08 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.89 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

Приклад 107: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил-5-фтор-2-метоксибензамід

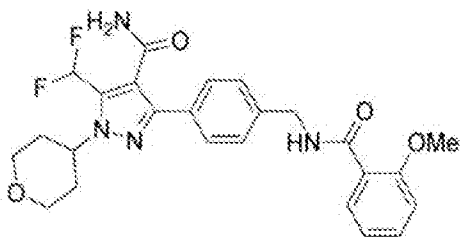
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.19 ммоль) і трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.28 ммоль) давали, після очищення, зазначену в

заголовку сполуку (0.21 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв, m/z 468.1 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.21 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 486.1 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.24 хв, m/z 486.1 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.89 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.1$, 3.3 Гц, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.38 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H).

Приклад 108: 5-(диформетил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



Етил-4,4-дифтор-2-(метоксиметил)-3-оксо-бутаноат

Розчин безводного триметилортоформіату (15.3 ммоль) й етил-4,4-дифтор-3-оксобутаноату (7.64 ммоль) в оцтовому ангідриді (3 мл) нагрівали при 90 °С впродовж 16 год. в умовах Діна-Штарка, охолоджували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (7.30 ммоль) у вигляді коричневого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ , суміш ізомерів): 7.81 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.5H), 6.58-6.22 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.15 (s, 1.5H), 4.12 (s, 1.5H), 1.38-1.31 (m, 3H).

Етил-5-(диформетил)-1H-піразол-4-карбоксилат

Розчин етил-4,4-Дифтор-2-(метоксиметил)-3-оксо-бутаноату (2.40 ммоль) в MeOH (8 мл) і гідразину гідрату (55-60 % у воді, 2.40 ммоль) перемішували при к.т. впродовж 16 год. Потім видаляли всі летмі речовини при зниженому тиску. Залишок розводили в EtOAc. Шари розділяли, органічний шар промивали послідовно водою ($\times 2$), потім сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (1.81 ммоль, 75 % вихід) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.25 хв, m/z 190.9 $[M+H]^+$

Етил-3-бром-5-(диформетил)-1H-піразол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (2.36 ммоль) додавали порціями до розчину етил-5-(диформетил)-1H-піразол-4-карбоксилату (1.81 ммоль) в MeCN (6 мл). Потім отриману суміш перемішували при 80 °С впродовж 72 год. Потім видаляли розчинник при зниженому тиску. Неочищений продукт очищували, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (1.38 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.43 хв, m/z 268.8 $[M]^+$

Етил-3-бром-5-(диформетил)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксилат

4-бромтетрагідро-2H-піран (0.17 мл, 1.51 ммоль) додавали до суспензії карбонату калію (1.51 ммоль) й етил-3-бром-5-(диформетил)-1H-піразол-4-карбоксилату (1.38 ммоль) в MeCN (2.7 мл). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С впродовж 16 год., потім розділяли між водою та ДХМ. Водний шар екстрагували дихлорметаном ($\times 3$), об'єднані органічні фази фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.50 ммоль), яка містила залишки інших регіоізомерів, у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 354.9 $[M+2]^+$ і 1.78 хв, m/z 352.9 $[M]^+$

3-бром-5-(диформетил)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонова кислота

Водний розчин NaOH (1 М, 0.85 ммоль) додавали до розчину етил-3-бром-5-(диформетил)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксилату (0.28 ммоль) в ТГФ (1.3 мл).

Реакційну суміш нагрівали при 50 °С впродовж 16 год., охолоджували до к.т., підкислювали до - pH 1 хлороводновою кислотою (1 М), а потім екстрагували дихлорметаном (×3). Об'єднані органічні шари фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.37 хв, m/z 326.9 [M+2]⁺

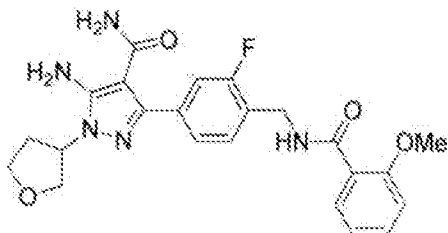
3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Краплю диметилформаміду додавали до розчину оксалілхлориду (0.02 мл, 0.25 ммоль) і 3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонової кислоти (0.10 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к.т. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год., потім охолоджували до 0 °С, й обережно додавали гідроксид амонію (28 ваг. % у воді, 1.01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 20 хв, потім розділяли між водою та ДХМ. Водний шар екстрагували дихлорметаном (×3), а об'єднані органічні шари фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.25 хв, m/z 325.9 [M+2]⁺

5-(дифторметил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури С, [4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]боронова кислота (0.12 ммоль) і 3-бром-5-(дифторметил)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід (0.08 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.49 хв, m/z 485.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.42 хв, m/z 485.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.58 (brs, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.34 (t, J=52.3 Гц, 1H), 7.16 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H).

Приклад 109: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[тетрагідрофуран-3-іліденаміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, дигідро(3(2H)-фуранон (0.15 мл, 1.95 ммоль) і трет-бутилкарбазат (2.35 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (2.02 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.23 (s, 1H), 4.35-4.34 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.9 Гц, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

До розчину трет-бутил N-[тетрагідрофуран-3-іліденаміно]карбамату (0.25 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали розчин комплексу боран-диметилсульфід (2М в ТГФ, 0.42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год., потім концентрували при зниженому тиску. Розчин хлороводною в MeOH (1.25 М, 8.74 ммоль) додавали до залишку та нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж 16 год. Суміш охолоджували до КТ і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили етанолом (EtOH) (10 мл) і додавали 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.71 ммоль) і триетиламін (0.50 мл, 3.56 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год., охолоджували і фільтрували. Тверду речовину промивали етанолом (EtOH) й етилацетатом (EtOAc). Фільтрат випарювали досуха, і промивали отриману тверду речовину етилацетатом. Отримані тверді речовини давали зазначену в заголовку сполуку (0.71 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.72 хв, m/z 352.9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

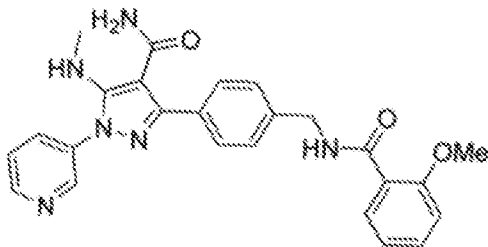
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.68 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.96 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.47 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл):

5 1.54 хв, m/z 436.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[3-фтор-4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до модифікованої загальної процедури L впродовж 96 год., N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.23 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (80 мг, 0.18 ммоль, 77 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.35 хв, m/z 454.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.07 хв, m/z 454.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.17 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.75 (d, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

Приклад 110: 3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)-1-(3-піридил)піразол-4-карбоксамід



3-(4-бромфеніл)-5-(метиламіно)-1-(3-піридил)піразол-4-карбонітрил

Розчин 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3-піридил)піразол-4-карбонітрилу (0.53 ммоль) в MeOH (8 мл), параформальдегід (1.59 ммоль) і метоксид натрію (3.17 ммоль) нагрівали при 70 °C впродовж 1 год. Потім його знову охолоджували до к.т., борогідрид натрію (5.29 ммоль) додавали при к.т. впродовж 16 год. Потім його обережно гасили водою й екстрагували водний шар хлороформом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.56 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 355.9 [M+2]⁺

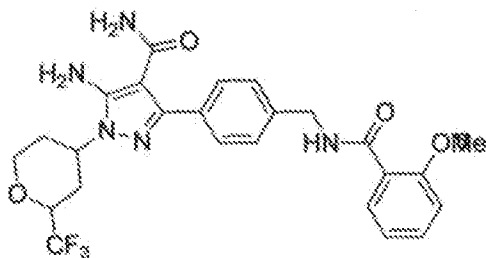
N-[[4-[4-ціано-5-(метиламіно)-1-(3-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 3-(4-бромфеніл)-5-(метиламіно)-1-(3-піридил)піразол-4-карбонітрил (0.56 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.62 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 4.71 хв, m/z 439.2 [M+H]⁺

3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-5-(метиламіно)-1-(3-піридил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[4-ціано-5-(метиламіно)-1-(3-піридил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.11 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 455.0 [M-H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.98 хв, m/z 457.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84-8.83 (m, 1H), 8.75 (t, J=6.2 Гц, 1H), 8.63 (dd, J=4.8, 1.5 Гц, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.1 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.7 Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

Приклад 111: 5-аміно-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбоксамід



Трет-бутил-N-[[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іліден]аміно]карбамат

Розчин 2-(трифторметил)оксан-4-ону (1.51 ммоль) в MeOH (15 мл) і трет-бутилкарбазат (1.59 ммоль) перемішували впродовж 14 год. при к.т. Потім реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl й екстрагували дихлорметаном (х3). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (1.29 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 283.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

трет-бутил-N-[[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]аміно]карбамат

До розчину трет-бутил N-[[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іліден]аміно]карбамату (1.25 ммоль) в ТГФ (6 мл) додавали розчин комплексу боран-тетрагідрофурану (1.0 М в ТГФ, 2.5 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш перемішували впродовж 14 год. при к.т. Потім реакційну суміш гасили метанолом (MeOH, 2 мл). Потім додавали воду та водну фазу екстрагували дихлорметаном (*3). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (1.17 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 301.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбонітрил

Розчин хлороводню (4М в діоксані, 14.5 ммоль) додавали в трет-бутил-N-[[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]аміно]карбамату (1.45 ммоль). Потім суміш перемішували впродовж 15 год. при к.т. А осад, що утворився, збирали. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений [2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]гідразину гідрохлорид (250 мг, 1.13 ммоль, 79 %) у вигляді темно-помаранчевої смоли. Потім відповідно до загальної процедури Н при 85 °С, [2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]гідразин гідрохлорид (1.13 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.57 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.19 ммоль) у вигляді помаранчевої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 416.9 $[\text{M}+2]^+$

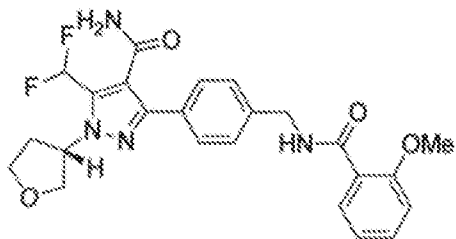
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді помаранчевої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.72 хв, m/z 500.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (58 мг, 0.12 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 518.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.60 хв, m/z 518.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР(400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H)

Приклад 112: 5-(дифторметил)-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід



Етил 3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксилат

Діізопропілазодикарбоксилат (1.12 ммоль) додавали до розчину (R)-(-)-3-гідрокситетрагідрофурану (1.12 ммоль), трифенілфосфіну (1.12 ммоль) й етил-3-бром-5-(дифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (0.74 ммоль) в ТГФ (3.5 мл). Суміш перемішували впродовж 1 год. при к.т., а потім концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало (ізомер 2). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл: ізомер 1): 1.73 хв, m/z 340.9 [M+2]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл: ізомер 2): 1.63 хв, m/z 340.9 [M+2]⁺

3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонова кислота

Гідроксид натрію (1 М у воді, 0.95 ммоль) додавали до розчину етил-3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксилату (0.32 ммоль) в ТГФ (1.3 мл). Потім суміш нагрівали до 50 °С впродовж 16 год., охолоджували до к.т., підкислювали до ~рН 1 соляною кислотою (HCl) (1 М у воді). Шари розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (x3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.32 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини, яку застосовували прямо на наступному етапі. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.31 хв, m/z 312.8 [M+2]⁺

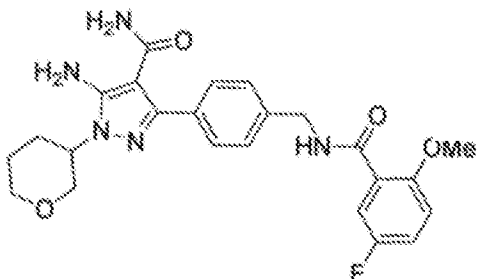
3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід

Краплю диметилформаміду додавали до розчину оксалілхлориду (0.48 ммоль) і 3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонової кислоти (0.32 ммоль) в ДХМ (3 мл) при к.т. Суміш залишали перемішуватися при к.т. впродовж 1 год., охолоджували до 0 °С, а потім обережно додавали гідроксид амонію (28 ваг. % у воді, 1.90 ммоль). Залишали реакційну суміш перемішуватися при к.т. впродовж 10 хв. Суміш розводили водою та ДХМ і розводили шари. Водний шар екстрагували дихлорметаном (x3), об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.27 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.18 хв, m/z 311.8 [M+2]⁺

5-(дифторметил)-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3S)-1-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури С [4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]боронову кислоту (0.15 ммоль) і 3-бром-5-(дифторметил)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід (0.10 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.47 хв, m/z 471.0 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.36 хв, m/z 471.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.9 Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.60 (br s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.33 (t, J=53.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 5H), 2.48-2.31 (m, 2H).

Приклад 113: 5-аміно-3-[4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



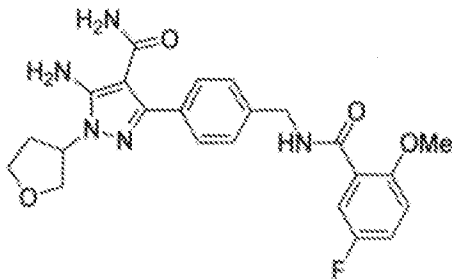
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.19 ммоль) і 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.14 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 450 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.06 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.41 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.22 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.54 (t, J=10.5 Гц, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 2H).

Приклад 114: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.57 ммоль) і тетрагідрофуран-3-ілгідазин гідрохлорид (0.68 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.40 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 334.9 [M+2]⁺

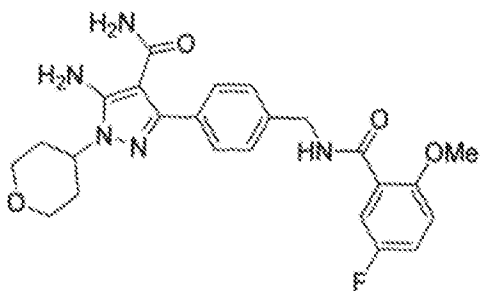
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.23 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 436 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.09 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.35 хв, m/z 454.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.06 хв, m/z 454.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

Приклад 115: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметилен]пропандинітрил (1.39 г, 5.29 ммоль) і тетрагідропіран-4-ілгідазин гідрохлорид (1.00 г, 6.35 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (4.78 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 5.64 хв, m/z 347.0 [M]⁺

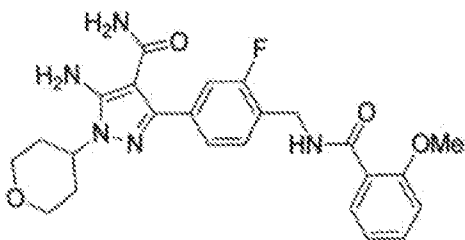
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід.

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (4.78 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (9.56 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.98 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (1.98 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.46 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.14 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H).

Приклад 116: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметилен]пропандинітрил (0.88 ммоль) і тетрагідропіран-4-ілгідазин гідрохлорид (1.05 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.60 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.76 хв, m/z 366.9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

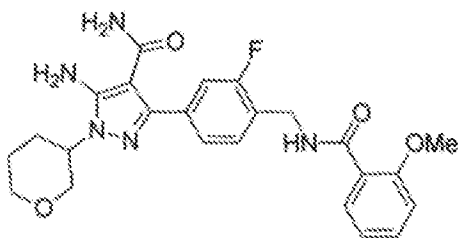
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.60 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.49 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 450.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.26 моль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.35 хв, m/z 468.0 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.08 хв, m/z 468.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.72 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.6$ Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

Приклад 117: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

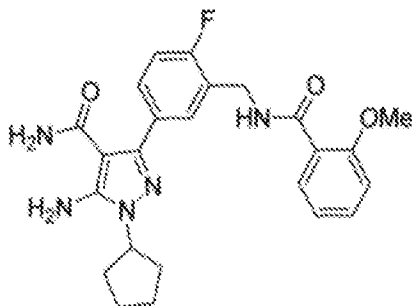


Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.20 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.43 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.16 ммоль) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 450.0 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.16 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 468.0 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.24 хв, m/z 468.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.72 (t, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.5, 1.8$ Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.54 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

Приклад 118: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-фтор-3-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



N-[[5-бром-2-фторфеніл)метил]-2-метоксибензамід

До розчину 5-бром-2-фторбензонітрилу (2.50 ммоль) в ТГФ (15 мл), охолодженому при 0 °С, додавали по краплях розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (1М в ТГФ, 7.5 мл, 7.50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 20 хв, а потім при к.т. впродовж 16 год. Реакційну суміш гасили метанолом (MeOH) по краплях (15 мл) і концентрували розчин при зниженому тиску. Потім масло розділяли між водним розчином NaOH (1 М) й EtOAc. Органічний

шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений (5-бром-2-фторфеніл)метанамін (629 мг) у вигляді безкольорового масла. Масло розводили тетрагідрофураном (10 мл) й охолоджували до 0 °С. Потім послідовно додавали 2-метоксибензоїлхлорид (2.75 ммоль) і N-діізопропілетиламін (7.50 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хв при 0 °С, а потім залишали перемішуватися при к.т. впродовж 16 год. Суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і видаляли органічні речовини при зниженому тиску. Потім залишок екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Потім залишок очищували, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (1.30 ммоль) у вигляді безкольорового масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.75 хв, m/z 339.9 [M+2]⁺

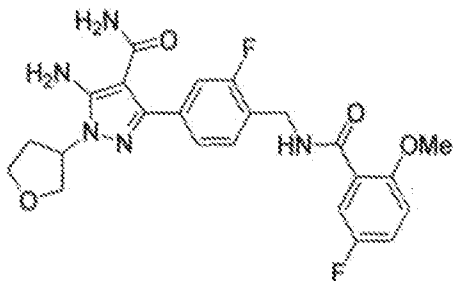
N-[[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури R, N-[(5-бром-2-фторфеніл)метил]-2-метоксибензамід (1.30 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.26 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.92 хв, m/z 386.0 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-фтор-3-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури D, N-[[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.65 ммоль) і 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід (0.62 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 452.1.0 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.59 хв, m/z 452.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.71 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.69 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=7.5, 2.1 Гц, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.26 (dd, J=10.0, 8.5 Гц, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.64-4.54 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H).

Приклад 119: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (150 мг, 0.53 ммоль) і тетрагідрофуран-3-ілгідрозин гідрохлорид (0.64 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.53 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.72 хв, m/z 352.8 [M+2]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

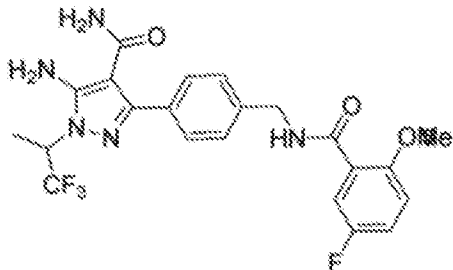
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.23 ммоль) і трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.32 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.20 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв, m/z 454.0 [M+H]⁺

5-аміно-3-[3-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.20 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.16 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 494.0 [M+Na]⁺. УЕРХ-МС

(електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.20 хв, m/z 472.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.82 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.43 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=9.1$, 4.3 Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

5 Приклад 120: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід



10 N -[(2,2,2-трифтор-1-метилетиліден)аміно]бензамід

Відповідно до загальної процедури S, бензгідрозид (49.9 ммоль) і 1,1,1 -трифторацетон (74.9 ммоль) давали, після промивання, зазначену в заголовку сполуку у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.45 хв, m/z 230.9 $[M+H]^+$

15 N-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)бензогідрозид

До розчину N-[(2,2,2-трифтор-1-метилетиліден)аміно]бензаміду (21.7 ммоль) в ТГФ (50 мл), який охолоджували при 0 °С, додавали по краплях розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (1М в ТГФ, 43.44 ммоль). Реакційній суміші давали повернутися до КТ і перемішували впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, гасили метанолом (MeOH) (20 мл), а потім давали повернутися до к.т. Суміш випаровували і додавали ДХМ (75 мл). Суспензію фільтрували для видалення нерозчинного матеріалу. Органічний шар промивали насиченим хлоридом амонію (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. До жовтого масла додавали петролейний ефір (50 мл), в результаті чого одержували крихку тверду речовину. Розчинник видаляли на 50 % й охолоджували суспензію у ванні з льодом і фільтрували. Тверду речовину промивали петролейним ефіром (25 мл), в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.41 хв, m/z 232.9 $[M+H]^+$

(2,2,2-трифтор-1-метилетил)гідрозину гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N -(2,2,2-трифтор-1-метилетил)бензогідрозид (4.0 г, 17.2 ммоль) давав (2,2,2-трифтор-1-метилетил)гідрозин гідрохлорид (1.7 г, 10.3 ммоль, 60 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 9.65 (br s, 2H), 5.97 (br s, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил

До розчину 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрилу (7.98 ммоль) в EtOH (50 мл) додавали триетиламін (31.9 ммоль). Після перемішування впродовж 10 хв додавали (2,2,2-трифтор-1-метилетил)гідрозину гідрохлорид (12.0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 14 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (7.24 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 360.9 $[M+2]^+$

40 N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

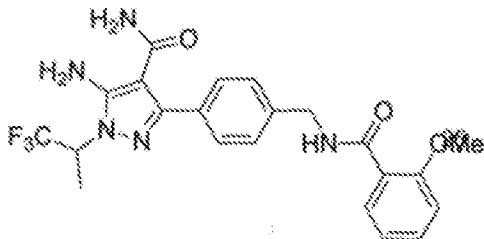
Відповідно до загальної процедури K, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (4.26 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (2.51 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (2.17 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, 462.0 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.83 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.42 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 480.1 $[M+H]^+$.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.57 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.35-5.24 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.9 Гц, 3H).

- 5 Приклад 121: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід



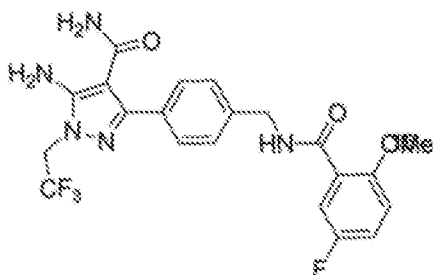
- 10 N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (0.92 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.39 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.41 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.66 хв, m/z 444.0 [M+H]⁺

- 15 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.40 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.182 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.48 хв, m/z 462.0 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.42 хв, m/z 461.9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.74 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 5H), 7.16 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.04 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.8 Гц, 3H).

- 20 Приклад 122: 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід



30

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил

Розчин триетиламіну (380.13 ммоль) та 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрилу (25.0 г, 95.03 ммоль) в EtOH (600 мл) залишали перемішуватися впродовж 10 хв, після чого однією порцією додавали 2,2,2-трифторетилгідазин (70 ваг. % у воді, 142.54 ммоль), в результаті чого практично одразу з'являвся прозорий розчин й екзотермічний ефект із 22-29 °C впродовж 2-3 хв. Потім отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 5 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували помаранчеву тверду речовину. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (25.3 г, 73.31 ммоль, 77 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 346.8 [M+2]⁺

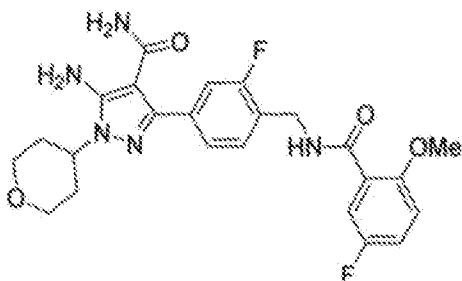
- 40 N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Суміш 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрилу (29.0 ммоль), трифтор-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїду калію (58.03 ммоль), карбонату цезію (86.92 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (2.03 ммоль), ТГФ (120 мл) і води (60 мл) при к.т. дегазували під вакуумом і продували азотом три рази. Потім додавали ацетат паладію (II) (1.01 ммоль) та знову дегазували суміш. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолоджували і розводили водою (100 мл) й EtOAc (200 мл), фільтрували із застосуванням целіту® та розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл), об'єднані органічні екстракти промивали водою, а потім сушили над сульфатом магнію. Подальше очищення давало тверду речовину, яку потім очищували із застосуванням утворення суспензії в гарячому ТГФ й EtOAc (100 мл, 1:1), й осаджували петролейним ефіром і перемішували до охолодження. Продукт відфільтровували і промивали петролейним ефіром, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (24.7 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 448.0 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

До N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (30.40 ммоль) додавали розчин сірчаної кислоти (304 ммоль) і ТФОК (912 ммоль), в результаті чого одержували світло-коричневий розчин. Реакційну суміш нагрівали до 58 °C впродовж 5 год., охолоджували і повільно виливали на охолоджений льодом розчин бікарбонату натрію (153.2 г, 1824 ммоль) у воді (750 мл), а потім екстрагували етилацетатом (3x250 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (28.4 ммоль). УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 463.7 [M-H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.31 хв, m/z 465.9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.85 (t, J=6.0 Гц, 1 H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.42 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.2, 4.3 Гц, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.94 (q, J=9.0 Гц, 2H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

Приклад 123: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



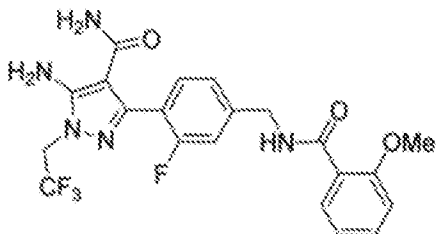
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.22 ммоль) і трифтор-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.31 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 468.0 [M+H]⁺

5-аміно-3-[3-фтор-4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.22 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 507.9 [M+Na]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.20 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.81 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.3, 3.4 Гц, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, J=9.2, 4.3 Гц, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.57 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.96 (dd, J=11.5, 3.4 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

Приклад 124: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід



5

5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-2-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.73 ммоль) і 2,2,2-трифторетилгідрозин (70 ваг. % у воді, 0.87 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.47 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.72 хв, m/z 362.8 $[M]^+$

10

Н -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил (0.23 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.34 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 448.0 $[M+H]^+$

15

5-аміно-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

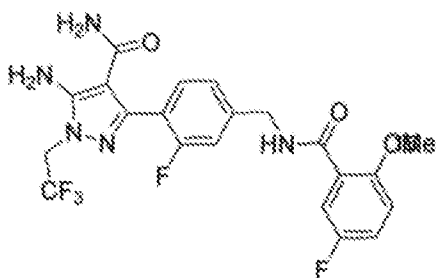
20

Відповідно до загальної процедури L, Н -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.21 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.41 хв, m/z 488.0 $[M+Na]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.22 хв, m/z 466.0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.79 (t, $J=6.1$ Гц, 1 H), 7.73 (dd, $J=7.5$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.56 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H).

25

Приклад 125: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

30



Н-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

35

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил (0.23 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.33 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.20 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 466.1 $[M+H]^+$

40

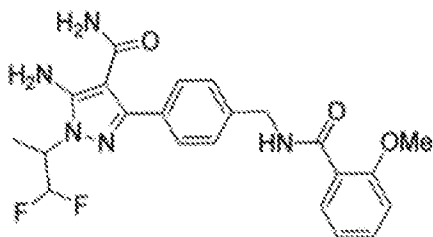
5-аміно-3-[2-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, Н -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.20 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС

45

(електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.46 хв, m/z 506.0 [M+Na]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.34 хв, m/z 484.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.89 (t, J=6.1 Гц, 1 H), 7.50 (dd, J=9.2, 3.5 Гц, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25 (d, J=9.2 Гц, 2H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.2 Гц, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

Приклад 126: 5-аміно-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



трет-бутил- N -[(2,2-дифтор-1-метилетиліден)аміно]карбамат

Відповідно до модифікованої загальної процедури Е при 60 °С, трет-бутилкарбазат (1.51 ммоль) і 1,1-дифторпропан-2-он (1.82 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (1.51 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.45 хв, m/z 206.8 [M-H]⁺

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О при к.т., трет-бутил-N-[(2,2-дифтор-1-метилетиліден)аміно]карбамат (0.58 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.46 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.43 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.83 хв, m/z 340.6 [M]⁺

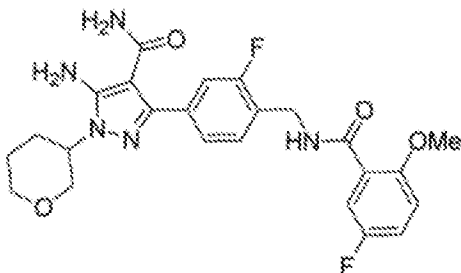
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (0.15 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.22 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 426.0 [M+H]⁺

5-аміно-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.08 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.43 хв, m/z 444.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.25 хв, m/z 444.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.6, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.21 (dt, J=55.7, 5.3 Гц, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.7 Гц, 3H).

Приклад 127: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, тетрагідропіран-3-ілгідазину гідрохлорид (0.77 ммоль) і 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.64 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.20 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.85 хв, m/z 366.9 [M+2]⁺

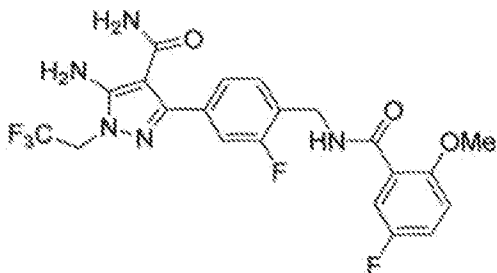
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (106 мг, 0.37 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (54 мг, 0.12 ммоль, 66 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 468.0 [M+H]⁺

5-аміно-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (54 мг, 0.12 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (20 мг, 0.04 ммоль, 36 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.47 хв, m/z 485.9 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.37 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.81 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, J=9.3, 4.3 Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

Приклад 128: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(2,2,2- трифторетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (500 мг, 1.78 ммоль) і 2,2,2-трифторетилгідазин (70 ваг. % у воді, 31 мкл, 2.13 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил (132 мг, 0.36 ммоль, 20 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, m/z 362.7 [M]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у формі блідо-помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 465.9 [M+H]⁺.

5-аміно-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

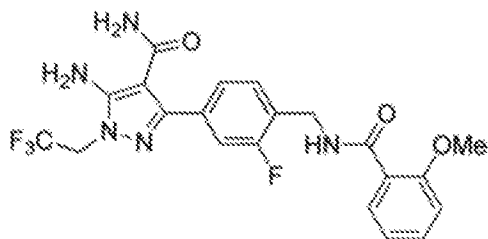
Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.12 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (22 мг, 0.05 ммоль, 39 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл):

1.50 хв, m/z 484.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.44 хв, m/z 484.0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.82 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.7,

3.7 Гц, 1 H), 7.47-7.40 (m, 1 H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.95 (q, J=9.3 Гц, 2H), 4.57 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

Приклад 129: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

5



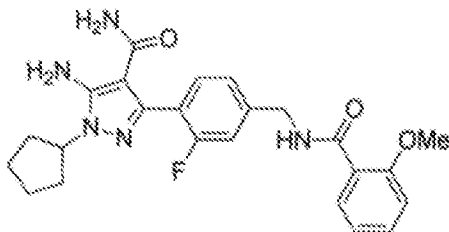
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

10 Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 448.0 [M+H]⁺

15 5-аміно-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-іл]-2-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (27 мг, 0.06 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль, 54 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.45 хв, m/z 466.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.32 хв, m/z 466.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.57 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H).

25 Приклад 130: 5-аміно-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



30 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-2-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.71 ммоль) і циклопентилгідразину гідрохлорид (0.85 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.37 ммоль) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.95 хв, m/z 350.8 [M+2]⁺

35 N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.37 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.41 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.32 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, m/z 434.1 [M+H]⁺

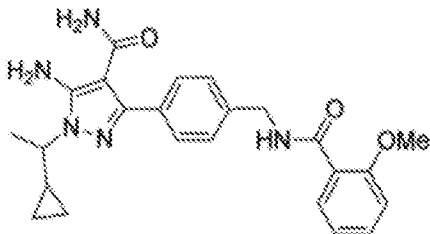
40 5-аміно-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.32 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС

45

(електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.52 хв, m/z 452.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.79 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, $J=11.2$, 0.9 Гц, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.02-1.73 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H).

5 Приклад 131: 5-аміно-1-(1-циклопропілетил)-3-[4-((2-метоксибензоїл)аміно)метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



10 трет-бутил-N-[1-циклопропілетиліденаміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, циклопропіл метил кетон (0.60 мл, 6.06 ммоль) і дирет-бутилкарбазат (880 мг, 6.66 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (6.06 ммоль) у формі білої твердої речовини. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.35 (br s, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.77 (s, 2H), 0.75 (s, 2H).

15 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклопропілетил)піразол-4-карбонітрил

До розчину трет-бутил-N-[1-циклопропілетиліденаміно]карбамату (6.05 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали розчин комплексу боран-диметилсульфід (2М в ТГФ, 10.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год., а потім видаляли леткі речовини при зниженому тиску. Залишок розводили метанолом (MeOH) (20 мл) і додавали концентровану хлороводневу кислоту (30.3 ммоль). Потім перемішували реакційну суміш при к.т. впродовж 16 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили етанолом (EtOH) (10 мл), після чого додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (100 мг, 0.38 ммоль) і триетиламін (1.9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником і перемішували впродовж 16 год. Потім видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску й очищували залишок, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.33 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.95 хв, m/z 332.9 $[M+2]^+$

N-[[4-Г5-аміно-4-ціано-1-(1-циклопропілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

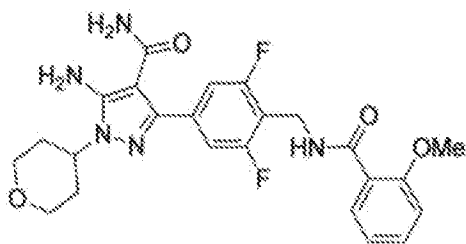
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклопропілетил)піразол-4-карбонітрил (0.33 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.48 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 416.1 $[M+H]^+$

35 5-аміно-1-(1-циклопропілетил)-3-[4-((2-метоксибензоїл)аміно)метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-циклопропілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.12 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.47 хв, m/z 434.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.35 хв, m/z 434.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.73 (t, $J=6.4$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.54 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 1.41 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 1H), 0.40-0.34 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 1H).

Приклад 132: 5-аміно-3-[3,5-дифтор-4-((2-метоксибензоїл)аміно)метил]феніл]-1-

45 тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури Н при к.т., 2-[[4-хлор-3,5-дифторфеніл)-метокси- метилен]пропандинітрил (0.98 ммоль) і тетрагідропіран-4-ілгідазин гідрохлорид (1.18 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.98 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, m/z 339.0 [M]⁺

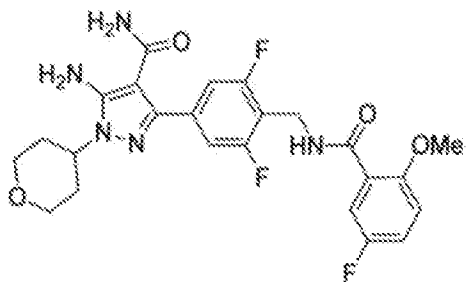
N -[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[2-(метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.09 ммоль) й 5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.49 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[3,5-дифтор-4-[[2-(метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загального способу L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.13 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.01 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.18 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.57 (t, J=5.5 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.8, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.27 (br s, 2H), 4.58 (d, J=5.6 Гц, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (t, J=11.9 Гц, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

Приклад 133: 5-аміно-3-[3,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



N -[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.99 ммоль) й 5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.49 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.49 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 486.0 [M+H]⁺

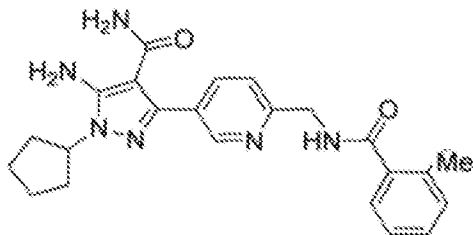
5-аміно-3-[3,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.49 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.45 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.31 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.67 (t, J=5.6 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=9.0, 3.3 Гц, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.26-

7.13 (m, 3H), 6.27 (brs, 2H), 4.58 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (t, $J=11.1$ Гц, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H).

Приклад 134: 5-аміно-1-циклопентил-3-[6-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]-3-піридил]піразол-4-карбоксамід

5



N -[(5-бром-2-піридил)метил]-2-метоксибензамід

До розчину (5-бром-2-піридил)метанаміну (1.60 ммоль) в ДМФА (4 мл), при 0°C, додавали N,N-діізопропілетиламін (4.81 ммоль). Після перемішування впродовж 10 хвилин 2-метоксибензоїлхлорид (3.21 ммоль) повільно додавали. Реакційну суміш нагрівали до к.т. і перемішували в атмосфері азоту впродовж 18 год. Суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію та розводили етилацетатом. Шари розділяли й екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (0.92 ммоль) у вигляді блідо-жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 322.8 $[M+2]^+$

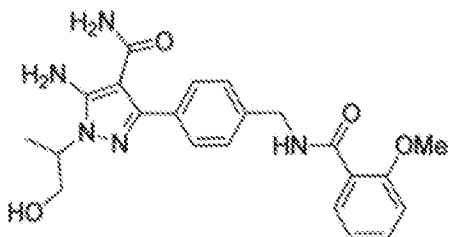
[6-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]-3-піридил]боронова кислота

До розчину N -[(5-бром-2-піридил)метил]-2-метоксибензаміду (240 мг, 0.75 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °C, повільно додавали триізопропілборат (0.35 мл, 1.50 ммоль). Розчин н-бутиллітію (2.5 М в гексані, 0.90 мл, 2.24 ммоль) додавали по краплях і перемішували суміш при -78 °C впродовж 1 год., а потім давали повернутися до -20 °C впродовж 1.5 год. Реакційну суміш гасили хлороводневою кислотою (2 М), нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію та розділяли етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти фільтрували через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.86 ммоль), яку використовували як є на наступному етапі. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 0.99 хв, m/z 287.0 $[M+H]^+$

5-аміно-1-циклопентил-3-[6-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]-3-піридил]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури D, [6-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]-3-піридил]боронова кислота (0.86 ммоль) й 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід (0.43 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.09 ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 435.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.07 хв, m/z 435.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.99(1, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1$, 2.2 Гц, 1H), 7.84 (dd, $J=7.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.18 (dd, $J=8.6$, 0.9 Гц, 1H), 7.01 (td, $J=7.6$, 1.2 Гц, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.68-4.59 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).

Приклад 135: 5-аміно-1-(2-гідрокси-1-метилетил)-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



трет-бутил-N-[(2-гідрокси-1-метилетиліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, трет-бутилкарбазат (7.57 ммоль) і гідроксіацетон (9.08 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (7.57 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.07 хв, m/z 188.9 $[M+H]^+$

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-гідрокси-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О, трет-бутил-N-[(2-гідрокси-1-метилетиліден)аміно]карбамат (7.39 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль), давали після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.28 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. НВЕРХ (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв, 322.9 m/z $[M+2]^+$

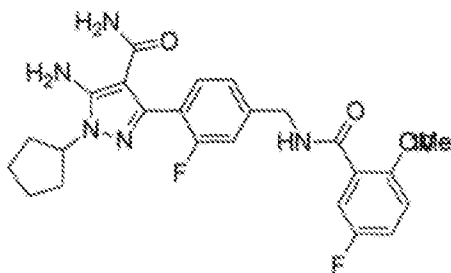
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-гідрокси-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.72 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-гідрокси-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (0.28 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, 406.1 m/z $[M+H]^+$

5-аміно-1-(2-гідрокси-1-метилетил)-3-[4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-гідрокси-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.22 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.07 ммоль) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.25 хв, 424.1 m/z $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.78 хв, 424.1 m/z $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.74 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.89 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.7$ Гц, 3H).

Приклад 136: 5-аміно-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



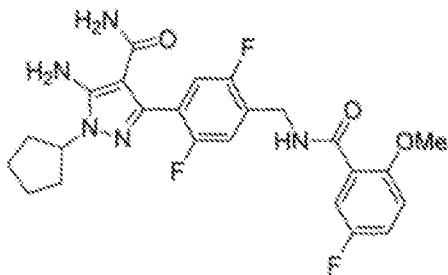
N-[[4-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.28 ммоль) і трифтор-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (89 мг, 0.31 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (126 мг, 0.28 ммоль, 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.75 хв, m/z 452.1 $[M+H]^+$

5-аміно-1-циклопентил-3-[2-фтор-4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (133 мг, 0.29 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (66 мг, 0.14 ммоль, 47 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 470.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.63 хв, m/z 470.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.88 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.73 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 2H).

Приклад 137: 5-аміно-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



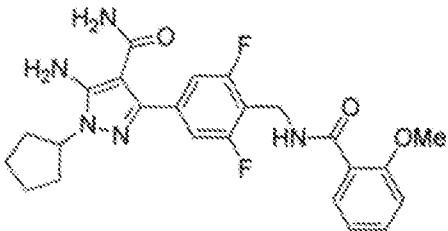
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.39 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.58 ммоль) давали, після MeOH, зазначену в заголовку сполуку (0.23 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.83 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[7(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.22 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.66 хв, m/z 488.2 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.80 хв, m/z 488.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.86 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.23 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

Приклад 138: 5-аміно-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно] метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури Н при к.т., циклопентилгідазину гідрохлорид (0.47 ммоль) і 2-[[4-хлор-3,5-дифторфеніл]-метоксиметил]пропандинітрил (0.39 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.31 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.13 хв, m/z 323.0 [M]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.16 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.31 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.11 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺

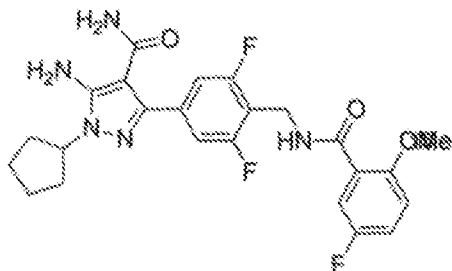
5-аміно-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.11 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.08 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.64 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.80 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.56 (t, J=5.5 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.25-

7.17 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.68-4.54 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 2H).

Приклад 139: 5-аміно-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

5



N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

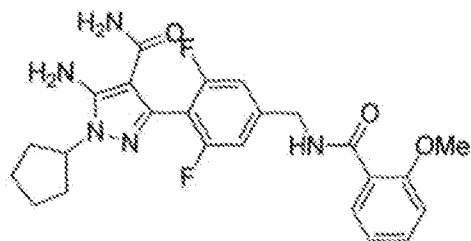
10 Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (0.16 ммоль) і трифтор-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.39 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (20 мг, 0.04 ммоль, 27 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺

15 5-аміно-1-циклопентил-3-[3,5-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.04 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 488.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.92 хв, m/z 488.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.66 (t, J=5.6 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.25-7.12 (m, 3H), 6.20 (s, 2H), 4.67-4.52 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 6H), 1.65-1.52 (m, 2H).

20 Приклад 140: 5-аміно-1-циклопентил-3-[2,6-дифтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

25



5-аміно-3-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил

30 Відповідно до загальної процедури Н при відсутності триетиламіну, гідразину гідрат (55-60 % у воді, 1.43 ммоль) і 2-[(4-бром-2,6-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (1.19 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (1.17 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 300.8 [M+2]⁺

35 5-аміно-3-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури N, 5-аміно-3-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил (350 мг, 1.17 ммоль) і бром цикlopentан (1.76 ммоль) давали, після очищення, суміш 5-аміно-3-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу та зазначеної в заголовку сполуки (у співвідношенні 3:2) (0.80 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 і 1.92 хв, m/z 368.9 [M+2]⁺

40

N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-3,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

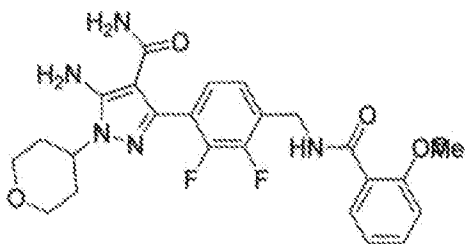
45 Відповідно до загальної процедури К, суміш 5-аміно-3-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрилу й 3-аміно-5-(4-бром-2,6-дифторфеніл)-1-

циклопентилпіразол-4-карбонітрилу (0.33 ммоль) та трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїду калію (0.36 ммоль) давала, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.72 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺

5 5-аміно-1-циклопентил-3-[2,6-дифтор-4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-3,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (0.12 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.60 хв, m/z 470.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.81 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.72 (dd, J=7.6, 1.9 Гц, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.28 (br s, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H).

15 Приклад 141: 5-аміно-3-(2,3-дифтор-4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



20 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (200 мг, 0.79 ммоль) і тетрагідропіран-4-ілгідразин гідрохлорид (144 мг, 0.94 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.65 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 339.0 [M]⁺

25 N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

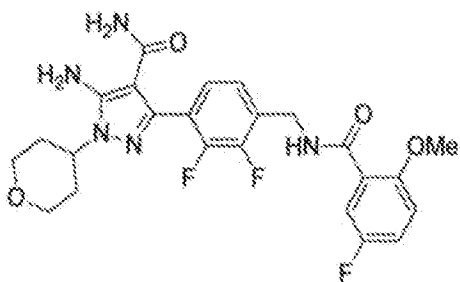
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.32 ммоль) і трифтор-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.65 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.24 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺

30 5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (112 мг, 0.24 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (78 мг, 0.16 ммоль, 67 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.12 хв, m/z 486.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H).

40 Приклад 142: 5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

45



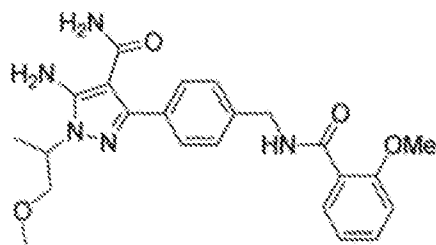
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл)-піразол-3-іл]-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (106 мг, 0.31 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (181 мг, 0.63 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (124 мг, 0.26 ммоль, 82 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 486.1 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл)-піразол-3-іл]-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.25 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 504.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.24 хв, m/z 504.1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.87 (t, $J=6.0$ Гц, 1 H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1 H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (d, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H).

Приклад 143: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2-метокси-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід



трет-бутил-N-[(2-метокси-1-метилетиліден)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, трет-бутилкарбазат (3.78 ммоль) і метоксіяцетон (2.27 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (2.27 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 202.9 $[M+H]^+$

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-метокси-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О, трет-бутил-N-[(2-метокси-1-метилетиліден)аміно]карбамат (830 мг, 4.11 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.18 ммоль). УЕРХ-МС (кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, 337 m/z $[M+2]^+$

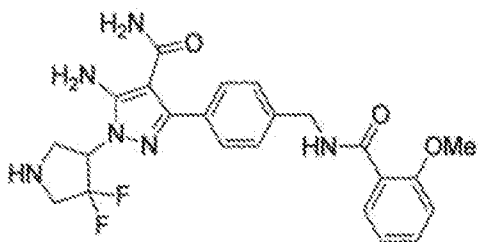
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-метокси-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.31 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2-метокси-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.13 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, 420.1 m/z $[M+H]^+$

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2-метокси-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2-метокси-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.13 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.38 хв, 438.1 m/z [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.10 хв, 438.1 m/z [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1 H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.04 (t, J=7.4 Гц, 1 H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.49 (dd, J=9.8, 5.4 Гц, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Приклад 144: 5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно] метил] феніл] піразол-4-карбоксамід



2,2-дифторвініл 4-метилбензолсульфонат

Розчин 2,2,2-трифторетилтозилату (33.4 ммоль) у безводному ТГФ (111 мл), при -78 °С і розчин n-бутил-літію (11 М в гексані, 66.9 ммоль) перемішували при -78 °С впродовж 20 хв, потім гасили сумішшю води (20 мл) і ТГФ (20 мл), підтримуючи внутрішню температуру -60 °С, потім нагрівали до КТ й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином сольового розчину, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (26.9 ммоль) у вигляді безколіорового масла. ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆, δ): 7.86 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.6 Гц, 2H), 6.85 (dd, J=15.6, 3.9 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H).

(1-бензил-4,4-дифторпіролідін-3-іл)4-метилбензолсульфонат

Суміш 2,2-дифторвініл-4-метилбензолсульфонату (26.6 ммоль) та N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіну (106 ммоль) в атмосфері азоту нагрівали до 130 °С впродовж 5 хв. Додавали по краплях трифтороцтову кислоту (2.66 ммоль) та перемішували впродовж 30 хв при 130 °С, охолоджували до к.т., концентрували при зниженому тиску та додавали триетиламін (2.66 ммоль). Потім залишок очищували, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (23.0 ммоль) у вигляді світло-жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.98 хв, m/z 368.0 [M+H]⁺

1-бензил-4,4-дифторпіролідін-3-ол

Мagneіву стружку (1.7 г, 64.6 ммоль) додавали до розчину (1-бензил-4,4-дифторпіролідін-3-іл) 4-метилбензолсульфонату (12.9 ммоль) в MeOH (40 мл), в атмосфері азоту, при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год., повільно додавали воду (4 мл), а потім хлороводневу кислоту (5 М, 20 мл). Леткі речовини видаляли при зниженому тиску, підлужували водним розчином КОН до рН 8 й екстрагували дихлорметаном (x3). Органічні екстракти об'єднували, сушили через гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і перемішували при к.т. впродовж 16 год., фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищували, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (9.15 ммоль) у вигляді жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 7.39-7.23 (m, 5H), 5.69 (d, J=5.8 Гц, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H).

трет-бутил-3,3-дифтор-4-гідрокси-піролідін-1-карбоксилат

В атмосфері азоту до розчину 1-бензил-4,4-дифторпіролідін-3-олу (6.78 ммоль) в EtOH (60 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (8.14 ммоль), а потім гідроксид паладію (20 ваг. % на вугіллі, 1.14 ммоль). Реакційну суміш декілька разів продували азотом і перемішували при к.т. впродовж 16 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту (Celite®) та концентрували фільтрат при зниженому тиску. Подальше очищення давало зазначену в заголовку сполуку (4.95 ммоль) у вигляді жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 6.08 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.22-3.20 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонілокси)піролідін-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (3.04 ммоль) у безводному ДХМ (20 мл), при -20 °С і в атмосфері азоту, додавали по краплях ангідрид

трифторметансульфонової кислоти (1М в ДХМ, 7.57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі від -20 до -10 °С впродовж 40 хв, гасили водним розчином лимонної кислоти (0.5 М), підлучували насиченим водним розчином бікарбонату натрію до досягнення рН приблизно 4.5 й екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували, сушили через

5

гідрофобний спечений фільтр і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого

одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (2.51 ммоль) у вигляді коричневого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 5.98-5.93 (m, 1H), 3.97-3.68 (m, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил

10

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил

(0.76 ммоль) і гідрозину гідрат (55-60 % у воді, 1.9 ммоль) без триетиламіну давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.69 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 265.9 [M+2]⁺

трет-бутил-4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат

15

Розчин трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонілокси)піролідін-1-карбоксилату (578 мг, 1.59 ммоль), 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрилу (300 мг, 1.14 ммоль) та карбонату цезію (743 мг, 2.28 ммоль) в ДМФА (12 мл) нагрівали до 90 °С впродовж 2.5 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили водою й екстрагували етилацетатом.

20

Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (105 мг, 0.22 ммоль) у вигляді помаранчевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.06 хв, m/z 468.0 [M]⁺

трет-бутил-4-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат

25

Відповідно до загальної процедури К, трет-бутил-4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат (0.22 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (0.37 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, m/z 553.2 [M+H]⁺

30

5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

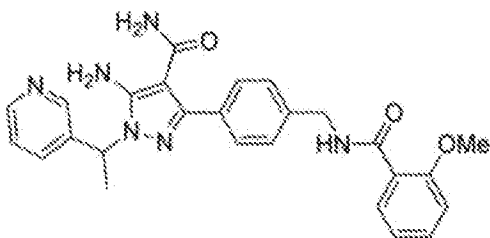
Відповідно до загальної процедури М, трет-бутил-4-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат (80 мг, 0.14 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (20 мг, 0.04 ммоль, 29 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.14 хв, m/z 471.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.42 хв, m/z 471.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.54 (brs, 2H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H).

35

40

Приклад 145:

5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[1-(3-піридил)етил]піразол-4-карбоксамід



45

1-(3-піридил)етанол

В атмосфері азоту бром(метил)магній (2.7 М в діетиловому ефірі, 0.31 ммоль) і розчин 3-піридинкарбоксальдегіду (1.60 ммоль) в ТГФ (3.2 мл) при -78 °С перемішували при к.т. впродовж 1 год., гасили метанолом (MeOH) і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (1.47 ммоль) у вигляді прозорого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 8.65-8.58 (m, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.99 (q, J=6.5 Гц, 1H), 1.56 (d, J=6.5 Гц, 3H).

50

3-ацетилпіридин

Піридин (0.04 мл, 0.49 ммоль) додавали до розчину піридинію хлорформату (2.20 ммоль) та 1-(3-піридил)етанолу (1.47 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С. Реакційну суміш залишали перемішуватися при к.т. впродовж 2 год. із дихлорметаном і промивали отриманий чорний залишок додатковою кількістю ДХМ (х3). Потім об'єднані органічні речовини пропускали через шар целіту® та видаляли розчинник при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений 3-ацетилпіридин (0.66 ммоль) у вигляді темного масла, яке застосовували безпосередньо на наступному етапі. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 9.27-9.15 (m, 1H), 8.88-8.76 (m, 1H), 8.29 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 2.68 (s, 3H)

трет-бутил-N-[1-(3-піридил)етиліденаміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 3-ацетилпіридин (0.66 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (97 мг, 0.41 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.05 хв, m/z 236.0 [M+H]⁺

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(3-піридил)етил]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури О при к.т., трет-бутил-N-[1-(3-піридил)етиліденаміно]карбамат (97 мг, 0.41 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.34 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.33 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 369.9 [M+2]⁺

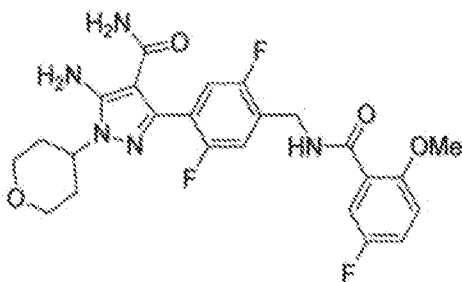
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(3-піридил)етил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(3-піридил)етил]піразол-4-карбонітрил (0.22 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.54 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.16 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.37 хв, m/z 453.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-[1-(3-піридил)етил]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(3-піридил)етил]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.16 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (47 мг, 0.10 ммоль, 62 % вихід) у формі світло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.20 хв, m/z 471.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.62 хв, m/z 471.3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.53 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.47 (dd, J=4.7, 1.4 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.51-7.34 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.47 (br s, 2H), 5.66 (q, J=6.9 Гц, 1H), 4.54 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (d, J=6.9 Гц, 3H)

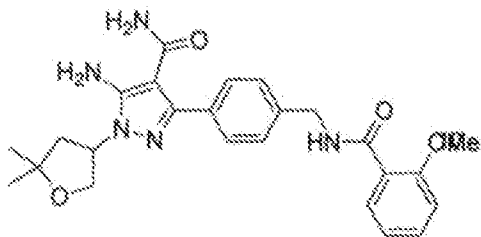
Приклад 146: 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальних процедур К і М, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (0.38 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (0.77 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (43 мг, 0.09 ммоль, 24 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.24 хв, m/z 504.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.86 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=9.1, 3.3 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.96 (dd, J=11.9, 4.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (t, J=12.0 Гц, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.77 (d, J=12.0 Гц, 2H).

Приклад 147: 5-аміно-1-(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5

2-метилпент-4-ен-2-ол

Безводний ацетон (136.19 ммоль) додавали по краплях до розчину бромиду алілмагнію (1М в діетиловому ефірі, 272.4 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С впродовж 15 хв, реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Додавали насичений розчин NH₄Cl, щоб розділити шари. Водний шар екстрагували діетиловим ефіром, промивали водою та насиченим розчином соляного розчину, сушили над сульфатом натрію й обережно видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску, в результаті чого одержували 2-метилпент-4-ен-2-ол (49.64 ммоль) у вигляді безкольорового масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 5.98-5.83 (m, 1H), 5.23-5.09 (m, 2H), 2.26 (d, J=7.6 Гц, 2H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.25 (s, 6H)

10

4-метилпентан-1,2,4-триол

2-метилпент-4-ен-2-ол (20.0 ммоль) розчиняли у трет-бутанолі (88 мл) та воді (88 мл), і додавали реагент AD-mix-β (16 г). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 72 год. Додавали EtOAc (25 мл) і сульфат натрію (12 г). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. до розділення прозорого розчину на дві фази. Водну фазу екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом натрію та видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений 4-метилпентан-1,2,4-триол (8.34 ммоль) у вигляді безкольорового масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.19-4.07 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.41 (brs, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.78 (dd, J=14.5, 10.8 Гц, 1H), 1.50 (dd, J=14.5, 2.3 Гц, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

15

20

5,5-диметилтетрагідрофуран-3-ол

4-метилпентан-1,2,4-триол (8.35 ммоль) розчиняли в ДХМ (40 мл). Реакційну суміш продували азотом, потім додавали и-толуолсульфонілхлорид (12.52 ммоль) і триетиламін (25.04 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником і перемішували впродовж 48 год. Додавали насичений розчин NH₄Cl для розділення шарів, органічний шар екстрагували дихлорметаном, промивали насиченим розчином соляного розчину, сушили над сульфатом натрію та видаляли всі леткі речовини при зниженому тиску. Очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані давало 5,5-диметилтетрагідрофуран-3-ол (3.56 ммоль) у вигляді безкольорового масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.57-4.46 (m, 1H), 3.97 (dd, J=9.9, 4.5 Гц, 1H), 3.82 (ddd, J=9.9, 2.5, 1.2 Гц, 1H), 2.04 (dd, J=13.5, 6.5 Гц, 1H), 1.82 (ddd, J=13.5, 2.5, 1.2 Гц, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

25

30

5,5-диметилтетрагідрофуран-3-он

До розчину 5,5-диметилтетрагідрофуран-3-олу (1.93 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали періодинан Десс-Мартіна (2.12 ммоль) при к.т. в атмосфері азоту, а потім залишали перемішуватися впродовж 72 год. Суміш гасили насиченим розчином тіосульфату натрію, а потім насиченим розчином NaHCO₃. Розділяли фази й органічну фазу сушили на сульфаті натрію та фільтрували. Розчинник концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (1.93 ммоль), яку одразу застосовували на наступному етапі. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.42 (8,6H).

40

трет-бутил-N-[(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)аміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, трет-бутилкарбазат (1.97 ммоль) і 5,5-диметилтетрагідрофуран-3-он (1.93 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (суміш ізомерів, 1.93 ммоль) у вигляді жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, ізомер 1 й ізомер 2): ізомер 1: 5.94 (s, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 6H) й ізомер 2: 5.94 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (s, 6H)

45

50

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил

До розчину трет-бутил-N-[(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)аміно]карбамату (1.93 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали розчин комплексу боран-диметилсульфід (2М в ТГФ,

3.43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили метанолом (MeOH) (10 мл) і хлороводневою кислотою (12 М, 20.15 ммоль), потім нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 14 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили етанолом EtOH (10 мл), після чого додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.38 ммоль) і триетиламін (1.9 ммоль) і нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 16 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску й очищували залишок колоночною флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 хв, m/z 360.9 [M]⁺

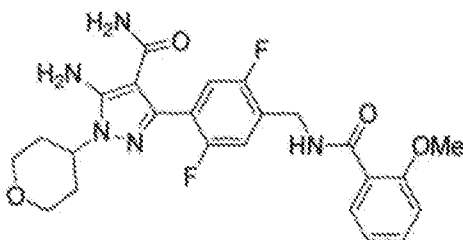
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил (0.14 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.19 ммоль) давали, після очищення колоновою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 20-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.1 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 446.0 [M+H]⁺

5-аміно-1-(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(5,5-диметилтетрагідрофуран-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.10 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.03 ммоль) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.44 хв, m/z 464.1 [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.32 хв, m/z 464.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8.66 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.68 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.07 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.96 (t, J=7.1 Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.45 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.98 (t, J=8.1 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 1H), 2.10 (dd, J=3.5, 2.6 Гц, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

Приклад 148: 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (1.57 ммоль) давав, після очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 15-75 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.77 ммоль) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 339.0 [M]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

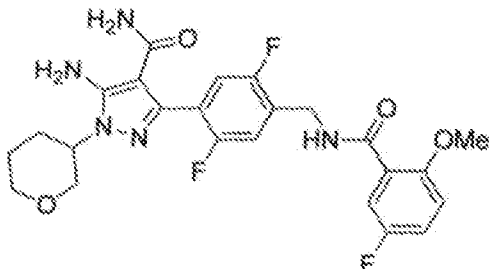
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбонітрил (130 мг, 0.38 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (208 мг, 0.77 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (136 мг, 0.29 ммоль, 76 % вихід) у вигляді твердої речовини, яку застосовували без подальшого очищення. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-4-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (136 мг, 0.29 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС

(електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.37 хв, m/z 486.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.12 хв, m/z 486.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.77 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, $J=7.6$, 0.9 Гц, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.96 (dd, $J=11.5$, 4.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H).

Приклад 149: 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.79 ммоль) і тетрагідропіран-3-ілгідазину гідрохлорид (240 мг, 1.57 ммоль) давали після очищення зазначену в заголовку сполуку (0.34 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 339.0 $[M]^+$

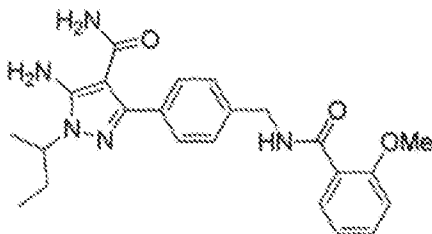
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.16 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.32 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.16 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 486.1 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (0.16 ммоль) давав після очищення зазначену в заголовку сполуку (0.05 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 504.1 $[M+H]^+$. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.43 хв, m/z 504.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.86 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=9.1$, 3.3 Гц, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.92-3.73 (m, 5H), 3.52 (t, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 2H).

Приклад 150: 5-аміно-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-сек-бутилпіразол-4-карбоксамід



трет-бутил-N-[1-метилпропіліденаміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, трет-бутилкарбазат (7.57 ммоль) і 2-бутанон (9.08 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (7.57 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.36 хв, m/z 186.9 $[M+H]^+$

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-сек-бутилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О, трет-бутил N-[1-метилпропіліденаміно]карбамат (7.39 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.76 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.38 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. НВЕРХ (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.95 хв, 321.0 m/z [M+2]⁺

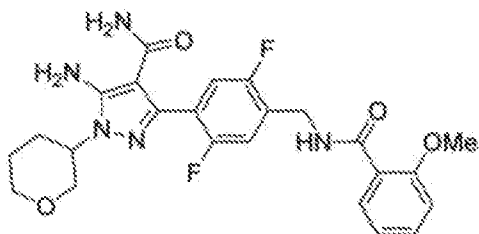
5 N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-сек-бутилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.69 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-сек-бутилпіразол-4-карбонітрил (0.40 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.26 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.66 хв, 404.1 m/z [M+H]⁺

10 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-сік-бутилпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-сек-бутилпіразол-3-іл)феніл]метил]-2-метоксибензамід (0.06 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.04 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.49 хв, 422.2 m/z [M+H]⁺. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.34 хв, 422.2 m/z [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.04 (t, J=7.5 Гц, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.5 Гц, 3H), 0.76 (t, J=7.3 Гц, 3H).

20 Приклад 151: 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



25 N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

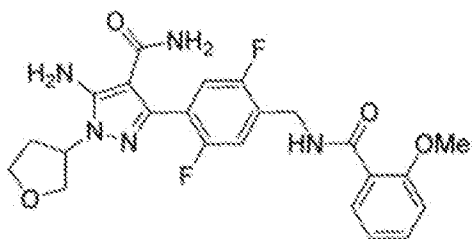
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.16 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.32 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль, 93 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺

30 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (65 мг, 0.14 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 0.02 ммоль, 15 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.49 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.32 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺

40 ¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=5.9 Гц, 1 H), 7.71 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H).

45 Приклад 152: 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (250 мг, 0.98 ммоль) і тетрагідрофуран-3-ілгідрозин гідрохлорид (163 мг, 1.18 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (70 мг, 0.22 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.66 хв, m/z 325.0 [M]⁺

10 N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

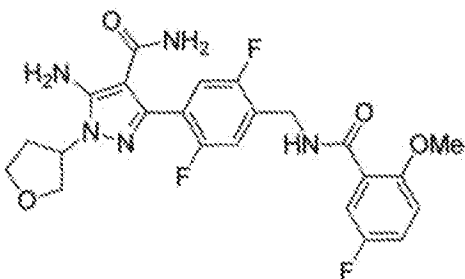
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (70 мг, 0.22 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (117 мг, 0.43 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.14 ммоль, 63 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 454.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (60 мг, 0.13 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (18 мг, 0.04 ммоль, 29 % вихід) у формі твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.46 хв, m/z 472.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.16 хв, m/z 472.1 [M+H]⁺

25 ¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.72 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1 H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H).

Приклад 153: 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



30

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

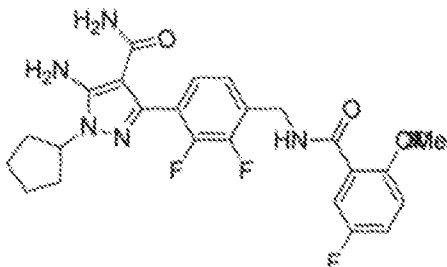
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (60 мг, 0.18 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (134 мг, 0.46 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (40 мг, 0.08 ммоль, 46 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 472.1 [M+H]⁺

40 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (39 мг, 0.08 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (18 мг, 0.04 ммоль, 43 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.51 хв, m/z 490.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.29 хв, m/z 490.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.86 (t, J=6.3 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=9.1, 3.3 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.55 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

Приклад 154: 5-аміно-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (250 мг, 0.98 ммоль) і циклопентилгідрозину гідрохлорид (174 мг, 1.28 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (173 мг, 0.54 ммоль, 55 % вихід) у формі білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.97 хв, m/z 322.9[M]⁺
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (79 мг, 0.25 ммоль) і трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (120 мг, 0.42 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (91 мг, 0.19 ммоль, 79 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.81 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺

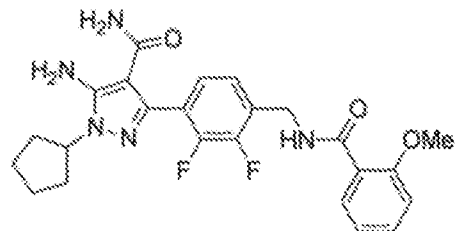
5-аміно-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (90 мг, 0.19 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (65 мг, 0.13 ммоль, 70 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.66 хв, m/z 488.2 [M+H]⁺

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.86 хв, m/z 488.2 [M+H]⁺
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.87 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.26 (br s, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.60 (d, J=5.9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H).

Приклад 155: 5-аміно-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

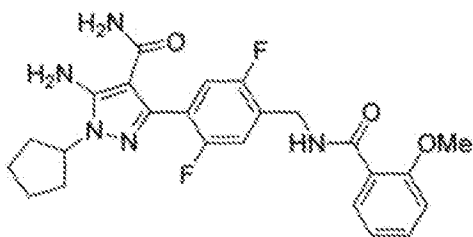
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (86 мг, 0.27 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (123 мг, 0.45 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (111 мг, 0.25 ммоль, 92 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 450.1 [M-H]⁻

5-аміно-1-циклопентил-3-[2,3-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (110 мг, 0.24 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (74 мг, 0.16 ммоль, 65 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.65 хв, m/z 470.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.75 хв, m/z 470.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.26 (br s, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.60 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

Приклад 156: 5-аміно-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (250 мг, 0.98 ммоль) і циклопентилгідразину гідрохлорид (161 мг, 1.18 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (250 мг, 0.77 ммоль, 79 % вихід) УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл) 1.98 хв, m/z 323.0 [M]⁺

N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

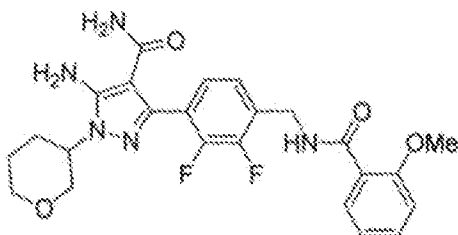
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-циклопентилпіразол-4-карбонітрил (125 мг, 0.39 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (158 мг, 0.58 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (75 мг, 0.17 ммоль, 43 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл) 1.78 хв, m/z 452.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-циклопентилпіразол-3-іл)-2,5-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (135 мг, 0.30 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 50-100 % EtOAc в гептані, а потім із застосуванням картриджу SCX-SPE (СКО-ТФЕ), 5-аміно-1-циклопентил-3-[2,5-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (63 мг, 0.13 ммоль, 45 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.65 хв, m/z 470.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.78 хв, m/z 470.1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.77 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.72 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H).

Приклад 157: 5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



Тетрагідропіран-3-ілгідразину гідрохлорид

До розчину 3-гідрокситетрагідропірану (1.8 мл, 19.58 ммоль) в толуолі (30 мл), в атмосфері азоту, додавали трифенілфосфін (7.7 г, 29.37 ммоль) і ди-трет-бутилазодикарбоксилат (5.4 г, 23.50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 60 год. Реакційну суміш концентрували, потім суспендували в MeOH (55 мл), після чого додавали розчин хлороводню (4М в діоксані, 39.17 мл, 156.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год., фільтрували і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Потім до отриманого залишку додавали EtOAc, а потім фільтрували. Тверду речовину збирали, промивали етилацетатом, в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (2.99 г, 19.58 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.91-3.82 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.45-3.29 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.62-1.37 (m, 2H).

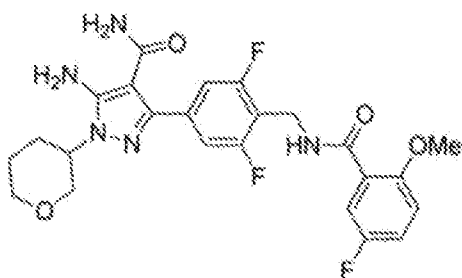
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (50 мг, 0.15 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (81 мг, 0.30 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.15 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 468.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-2-метоксибензамід (98 мг, 0.21 ммоль) давав, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (13 мг, 0.02 ммоль, 12 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.41 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.78 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 5H), 3.52 (t, J=10.5 Гц, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

Приклад 158: 5-аміно-3-[3,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[[4-хлор-3,5-дифторфеніл)-метоксиметилен]пропандинітрил (166 мг, 0.65 ммоль) і тетрагідропіран-3-ілгідразину гідрохлорид (150 мг, 0.98 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (32 мг, 0.09 ммоль, 14 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.94 хв, m/z 339.0 [M]⁺

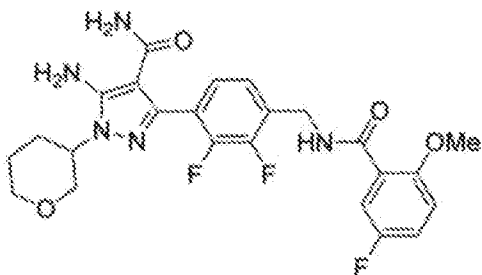
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-3,5-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.09 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.23 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[3,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,6-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (47 мг, 0.10 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (22 мг, 0.04 ммоль, 39 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.63 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.66 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 5H), 3.54 (t, J=10.5 Гц, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H).

Приклад 159: 5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[[4-хлор-2,3-дифторфеніл]-метоксиметилен]пропандинітрил (150 мг, 0.59 ммоль) і тетрагідропіран-3-ілгідазину гідроклорид (225 мг, 1.47 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (60 мг, 0.18 ммоль, 30 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.79 хв, m/z 339.0 [M]⁺

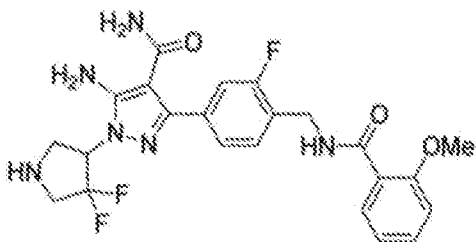
N -[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (0.18 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.53 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 486.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідропіран-3-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (108 мг, 0.22 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (25 мг, 0.04 ммоль, 20 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.54 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.87 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 5H), 3.52 (t, J=10.5 Гц, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H).

Приклад 160: 5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідин-3-іл)-3-[3-фтор-4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил

До розчину 2-[[4-бром-3-фторфеніл]-метоксиметилен]пропандинітрилу (2.23 г, 7.94 ммоль) в ЕтОН (90 мл) додавали гідазину гідрат (55-60 % у воді, 2.71 мл, 27.8 ммоль). Реакційну суміш

нагрівали при 90 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і видаляли розчинник при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (1.88 г, 6.70 ммоль, 84 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.57 хв, m/z 282.9 [M+2]⁺
 5 трет-бутил-4-[5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат

трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонілокси)піролідін-1-карбоксилат (626 мг, 1.73 ммоль), 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил (370 мг, 1.32 ммоль) і карбонат цезію (858 мг, 2.63 ммоль) суспендували в ДМФА (8 мл) і нагрівали при 90 °С впродовж 2.5 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і розводили водою. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (0.22 ммоль, 16 % вихід) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.11 хв, m/z 488.0 [M+2]⁺

15 трет-бутил-4-[5-аміно-4-ціано-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат

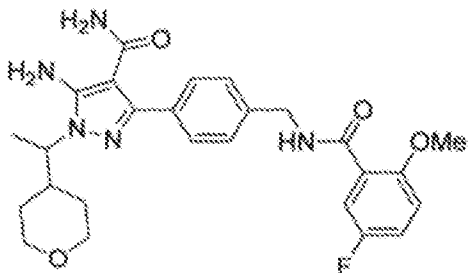
Відповідно до загальної процедури К, трет-бутил-4-[5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-4-ціано-піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат (120 мг, 0.25 ммоль) і трифтор-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (114 мг, 0.42 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (102 мг, 0.17 ммоль) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

20 УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 571.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, трет-бутил-4-[5-аміно-4-ціано-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат (96 мг, 0.17 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (57 мг, 0.12 ммоль, 69 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.24 хв, m/z 489.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.56 хв, m/z 489.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H).

30 Приклад 161: 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбоксамід



35 1-тетрагідропіран-4-ілетанону гідрозон

До розчину 1-тетрагідро-2H-піран-4-ілетанону (166 мг, 1.30 ммоль) в MeOH (7.5 мл) додавали гідрозину гідрат (55-60 % у воді, 0.90 мл, 17.61 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 16 год., охолоджували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений 1-тетрагідропіран-4-ілетанону гідрозон (171 мг, 1.20 ммоль, 93 % вихід) у вигляді безкольорового масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.92 (s, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.63 (m, 4H).

45 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбонітрил

Розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (1М в ТГФ, 3.00 мл, 3.00 ммоль) додавали до розчину 1-тетрагідропіран-4-ілетанон гідрозону (171 мг, 1.20 ммоль) в ТГФ (7 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили етанолом (EtOH) (10 мл) і додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (200 мг, 0.76 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 16 год., в результаті чого одержували зазначену в заголовку сполуку (60 мг, 0.16 ммоль, 21 % вихід) у вигляді коричневого масла. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.90 хв, m/z 377.0 [M+2]⁺

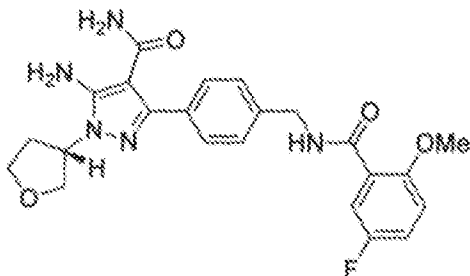
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбонітрил (0.16 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (0.80 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.16 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури L, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (76 мг, 0.16 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 0.02 ммоль, 13 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.51 хв, m/z 496.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС: (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.28 хв, m/z 496.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.82 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9.2, 3.1 Гц, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J=9.0, 4.3 Гц, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.5 Гц, 3H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 1H).

Приклад 162: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури Н при к.т., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (2 ммоль) і [(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]гідазину гідрохлорид (3.65 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (2 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.75 хв, m/z 335.0 [M+2]⁺

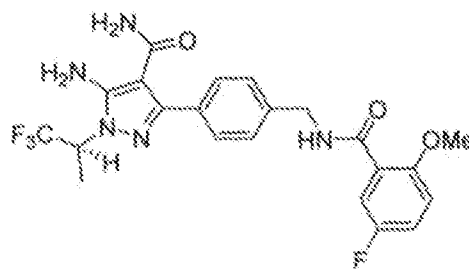
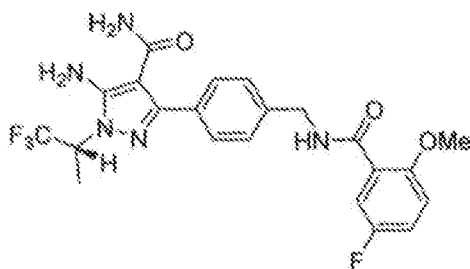
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1229 мг, 4.25 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил (644 мг, 1.93 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (840 мг, 1.93 ммоль, розрахований кількісний вихід). РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв, m/z 436.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (840 мг, 1.93 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (293 мг, 0.65 ммоль, 34 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.09 хв, m/z 454.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.2 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H).

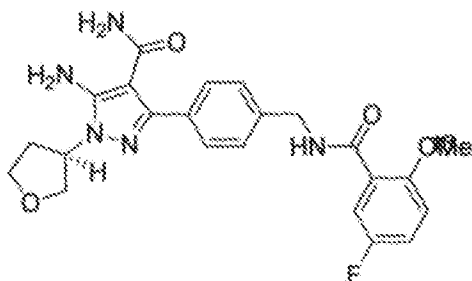
Приклад 163a: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід - ізомер 1 і Приклад 163b - ізомер 2



5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід (150 мг, 0.31 ммоль) очищували препаративною SFC (SFC-B) з отриманням, після випаровування та ліофілізації, 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід (ізомер 1, 44 мг, 0.09 ммоль, 29 % вихід) й 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід (ізомер 2, 48 мг, 0.10 ммоль, 32 % вихід) у вигляді білих твердих речовин. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 1): 1.53 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл, ізомер 1): 3.55 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺ SFC (SFC-A, ізомер 1): 1.95 хв ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, δ, ізомер 1): 8.83 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.3, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.33 (ddd, J=9.0, 7.9, 3.3 Гц, 1H), 7.18 (dd, J=9.0, 4.3 Гц, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.7 Гц, 3H) УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл, ізомер 2): 1.53 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл, ізомер 2): 3.55 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺ SFC (SFC-A, ізомер 2): 2.26 хв

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, δ, ізомер 2): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.3, 3.3 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.0, 4.3 Гц, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.7 Гц, 3H)

Приклад 164: 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (300 мг, 1.14 ммоль), і [(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]гідрозину гідрохлорид (190 мг, 1.37 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (210 мг, 0.63 ммоль, 55 % вихід). НВЕРХ (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 335.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

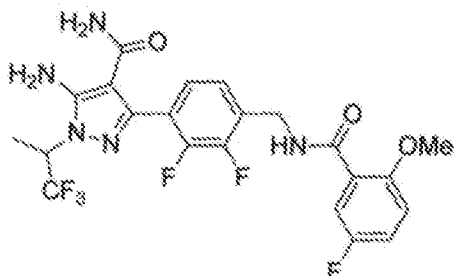
Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (334 мг, 1.15 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбонітрил (150 мг, 0.45 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (48 мг, 0.11 ммоль, 25 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 436.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (48 мг, 0.11 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (25 мг, 0.05 ммоль, 50 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.45 хв, 454.1 m/z

[M+H]⁺УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.08 хв, 454.1 m/z [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H).

Приклад 165: 5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил
Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-2,3-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (140 мг, 0.47 ммоль) і (2,2,2-трифтор-1-метилетил)гідрозин гідрохлорид (100 мг, 0.61 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (129 мг, 0.33 ммоль, 70 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

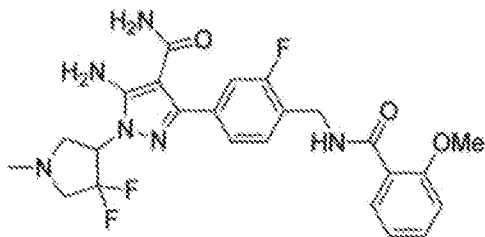
УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 хв, m/z 397.0 [M+2]⁺ N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (124 мг, 0.31 ммоль) і трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (154 мг, 0.53 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (120 мг, 0.24 ммоль, 77 % вихід) у формі світло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.75 хв, m/z 498.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (110 мг, 0.22 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-10 % MeOH в ДХМ, 5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід (73 мг, 0.14 ммоль, 64 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 516.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.80 хв, m/z 516.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.88 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.61 (d, J=5.9 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.7 Гц, 3H)

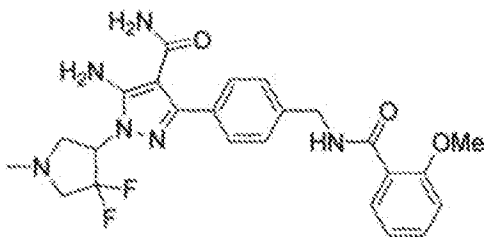
Приклад 166: 5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[3-фтор-4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (11 мг, 0.02 ммоль) і карбонат цезію (15 мг, 0.05 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл). Суміш охолоджували до -10 °С, продували азотом, а потім додавали 0.2 М розчин йодометану в ДМФА (0.1 мл, 0.02 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували впродовж 16 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (4 мг, 0.01 ммоль, 35 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.25 хв, m/z 503.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.73 хв, m/z 503.2 [M+H]⁺ ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1 H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1 H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 3H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

Приклад 167: 5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

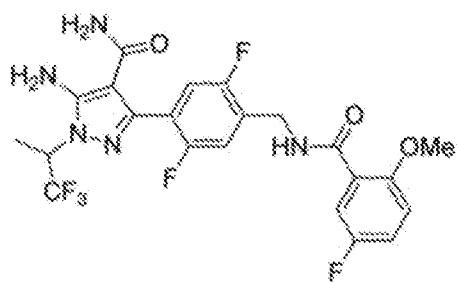


5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[4-[(2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (40 мг, 0.09 ммоль) і карбонат цезію (55 мг, 0.17 ммоль) суспендували в ДМФА (3 мл). Суміш охолоджували до -15 °С, продували азотом, і потім по краплях додавали розчин йодометану (0.9 М в ТГФ, 0.2 мл, 0.18 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували впродовж 16 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (5 мг, 0.01 ммоль, 12 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.19 хв, m/z 485.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.62 хв, m/z 485.2 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 3H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

Приклад 168: 5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил
Відповідно до загальної процедури Н, (2,2,2-трифтор-1-метилетил)гідразину гідрохлорид (96 мг, 0.58 ммоль) і 2-[(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-метокси- метилен]пропандинітрил (114 мг, 0.45 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (156 мг, 0.44 ммоль, розрахований кількісний вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 351.0 [M]⁺

Н -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

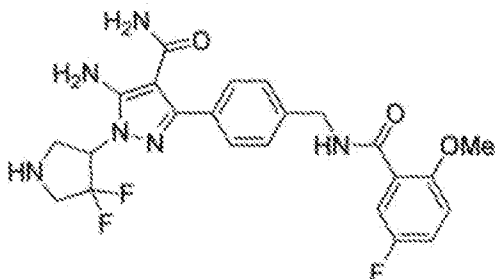
Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (257 мг, 0.89 ммоль) й 5-аміно-3-(4-хлор-2,5-дифторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (156 мг, 0.44 ммоль) давали

зазначену в заголовку сполуку (221 мг, 0.44 ммоль, 98 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.76 хв, m/z 498.1 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[2,5-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-2,5-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (221 мг, 0.44 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.77 хв, m/z 516.1 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.87 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.57 (br s, 2H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.56 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.60 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

Приклад 169: 5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



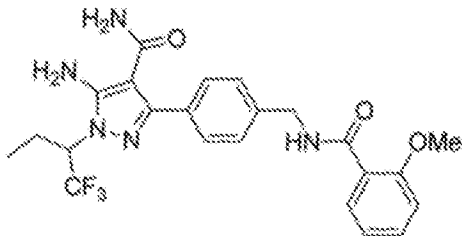
трет-бутил-4-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат

Відповідно до загальної процедури К, трифтор- [[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (128 мг, 0.44 ммоль) та трет-бутил 4-[5-аміно-3-(4-бромфеніл)-4-ціанопіразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат (81 мг, 0.17 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (50 мг, 0.09 ммоль, 51 % вихід) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 хв, 569.2 m/z $[M-H]^-$

5-аміно-1-(4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, трет-бутил-4-[5-аміно-4-ціано-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-1-іл]-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилат (50 мг, 0.09 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (13 мг, 0.05 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.20 хв, 489.1 m/z $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.61 хв, 489.2 m/z $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1$, 4.3 Гц, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H).

Приклад 170: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід



N -[1-(трифторметил)пропілденаміно]бензамід

Відповідно до загальної процедури S, 1,1,1-трифтор-2-бутанон (0.45 мл, 3.30 ммоль) і бензгідрозид (2.20 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (487 мг,

2.0 ммоль, 91 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, m/z 245.0 [M+H]⁺

N'-[1-(трифторметил)пропіл]бензогідразид

Відповідно до загальної процедури Т, N'-[1-(трифторметил)пропіл]бензогідразид (487 мг, 2.0 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (487 мг, 1.98 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 247.0 [M+H]⁺

1-(трифторметил)пропілгідазин гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-[1-(трифторметил)пропіл]бензогідразид (487 мг, 1.98 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (1.98 ммоль, розрахований кількісний вихід) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.64-3.59 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.4 Гц, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури Н при к.т., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (100 мг, 0.38 ммоль) і 1-(трифторметил)пропілгідазину гідрохлорид (102 мг, 0.57 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (135 мг, 0.36 ммоль, 95 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.03 хв, m/z 373.0 [M]⁺

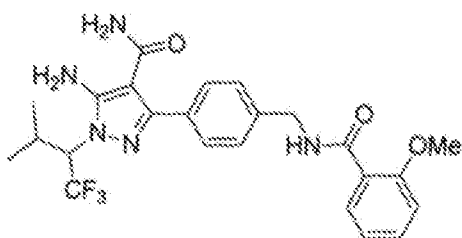
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил (135 мг, 0.36 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (196 мг, 0.72 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (219 мг, 0.48 ммоль) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.78 хв, m/z 458.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2-метоксибензамід (219 мг, 0.48 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (77 мг, 0.16 ммоль, 34 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 476.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.69 хв, m/z 476.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.73 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.79 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Приклад 171: 5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід



N-[[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]аміно]бензамід

Відповідно до загальної процедури S, 1,1,1-трифтор-3-метил-2-бутанон (3.31 ммоль) і бензгідразид (2.20 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (1.30 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 259.0 [M+H]⁺

N'-[2-Метил-1-(трифторметил)пропіл]бензогідразид

Відповідно до загальної процедури Т, N'-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]аміно]бензамід (335 мг, 1.30 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (341 мг, 1.31 ммоль, кількісний вихід) у вигляді неочищеної білої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.66 хв, m/z 261.0 [M+H]⁺

[2-Метил-1-(трифторметил)пропіл]гідазин гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]бензогідразид (341 мг, 1.31 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (243 мг, 1.26 ммоль) у

формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 3.63-3.52 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.04 (d, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.97 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури Н при к.т., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (100 мг, 0.38 ммоль) і [2-метил-1-(трифторметил)пропіл]гідразину гідрохлорид (110 мг, 0.57 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (99 мг, 0.26 ммоль, 67 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.10 хв, m/z 387.0 $[\text{M}]^+$

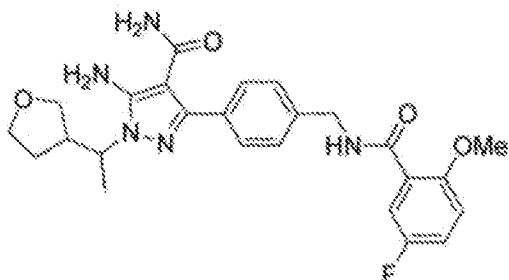
10 $\text{N}-[[4-[5\text{-аміно-4-ціано-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2\text{-метоксибензамід}]$

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил (99 мг, 0.26 ммоль) і трифтор-[[2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (139 мг, 0.51 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (179 мг, 0.38 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, m/z 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-аміно-3-[4-[[2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, $\text{N}-[[4-[5\text{-аміно-4-ціано-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-2\text{-метоксибензамід}]$ (179 мг, 0.38 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (66 мг, 0.12 ммоль, 32 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 490.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.89 хв, m/z 490.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 8.72 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.77 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Приклад 172: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбоксамід



30 N -метокси- N -метил-тетрагідрофуран-3-карбоксамід

Розчин тетрагідро-3-фуроевої кислоти (0.25 мл, 2.61 ммоль), триетиламіну (0.7 мл, 5.23 ммоль), розчин пропілфосфонового ангідриду (50 ваг. % в EtOAc, 2.3 мл, 3.92 ммоль) і N,O -диметилгідроксиламіну гідрохлориду (382 мг, 3.92 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемішували впродовж 16 год. при к.т., в результаті чого одержували (після виділення) зазначену в заголовку сполуку (416 мг, 2.61 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді безколірного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.10-4.03 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.22 (s, 3H) 2.30-2.19 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H)

40 1-тетрагідрофуран-3-ілетанон

До розчину N -метокси- N -метил-тетрагідрофуран-3-карбоксаміду (276 мг, 1.73 ммоль) в ТГФ (8 мл), при 0 °С, додавали бром(метил)магній (3.4 М в 2-Ме ТГФ, 0.7 мл, 2.25 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Реакційну суміш гасили соляною кислотою (HCl) (1 М у воді), залишок розводили діетиловим ефіром, промивали водою, сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищений 1-тетрагідрофуран-3-ілетанон (127 мг, 1.11 ммоль, 64 % вихід) у вигляді прозорого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.00-3.70 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H).

Трет-бутил- N -[1-тетрагідрофуран-3-ілетиліденаміно]карбамат

Відповідно до загальної процедури Е, 1-тетрагідрофуран-3-ілетанон (127 мг, 1.11 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для

елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (0.60 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.26 хв, m/z 229.0 $[M+H]^+$

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури О при к.т., трет-бутил N-[1-тетрагідрофуран-3-ілетиліденаміно]карбамат (0.38 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (95 мг, 0.36 ммоль) давали, після очищення обернено-фазовою хроматографією із застосуванням для елюювання ізократичного 30 % розчину MeCN у воді, що містить 0.1 % мурашиної кислоти, зазначену в заголовку сполуку (33 мг, 0.09 ммоль, 26 % вихід) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.81 хв, m/z 361.0 $[M]^+$

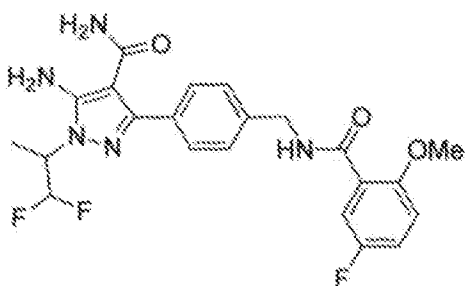
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбонітрил (33 мг, 0.09 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (59 мг, 0.20 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (37 мг, 0.08 ммоль, 87 % вихід) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 464.1 $[M+H]^+$

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (37 мг, 0.08 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 2-5 % MeOH в ДХМ, нероздільну суміш діастереоізомерів 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбоксаміду (12 мг, 0.02 ммоль, 30 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.43 хв, m/z 482.2 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.24 хв, m/z 482.2 $[M+H]^+$, 3.28 хв, m/z 482.2 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , суміш діастереоізомерів): 8.83 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 3.3$ Гц, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=9.1, 4.3$ Гц, 1H), 6.38 (s, 1.34H), 6.36 (s, 0.66H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.40 (m, 3.67H), 3.28-3.30 (m, 0.33H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 0.33H), 1.76-1.54 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 0.67H), 1.34 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 1.29 (d, $J=6.5$ Гц, 2H).

Приклад 173: 5-аміно-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

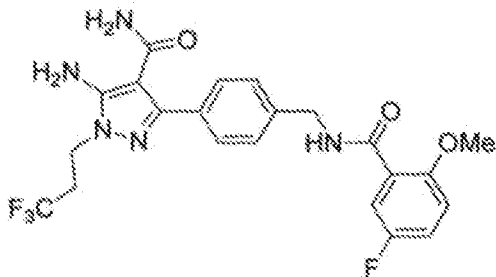
Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (91 мг, 0.27 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (170 мг, 0.59 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (119 мг, 0.27 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.70 хв, m/z 444.1 $[M+H]^+$

5-аміно-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2-дифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (119 мг, 0.27 ммоль) давав,

після очищення, зазначену в заголовку сполуку (85 мг, 0.18 ммоль, 69 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 462.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.49 хв, m/z 462.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.21 (dt, J=55.8, 5.4 Гц, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.7 Гц, 3H).

Приклад 174: 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3,3,3-трифторпропіл)піразол-4-карбоксамід



N-[3,3,3-трифторпропіліденаміно]бензамід

Відповідно до загальної процедури S, 3,3,3-трифторпропаналь (0.15 мл, 1.78 ммоль) давав суміш цис- і транс- форм N-[3,3,3-трифторпропіліденаміно]бензаміду (290 мг, 1.26 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.32 хв, m/z 230.9 [M+H]⁺

N'-(3,3,3-трифторпропіл)бензогідразид

Відповідно до загальної процедури T, N'-(3,3,3-трифторпропіл)бензамід (290 мг, 1.26 ммоль) давав неочищений N'-(3,3,3-трифторпропіл)бензогідразид (201 мг, 0.87 ммоль, 69 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.37 хв, m/z 233.1 [M+H]⁺

3,3,3-трифторпропілгідразину гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-(3,3,3-трифторпропіл)бензогідразид (201 мг, 0.87 ммоль) давав неочищений 3,3,3-трифторпропілгідразину гідрохлорид (140 мг, 0.85 ммоль, розрахований кількісний вихід) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 3.07 (t, J=14.9 Гц, 2H), 2.58-2.56 (m, 2H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3,3-трифторпропіл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 3,3,3-трифторпропілгідразину гідрохлорид (140 мг, 0.85 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (224 мг, 0.85 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елювання 0-80 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (227 мг, 0.63 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 361.0 [M+2]⁺

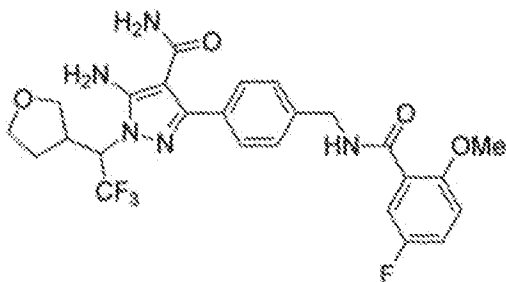
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3,3-трифторпропіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3,3-трифторпропіл)піразол-4-карбонітрил (227 мг, 0.63 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (909 мг, 3.15 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (270 мг, 0.59 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 462.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3,3,3-трифторпропіл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3,3-трифторпропіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (270 мг, 0.59 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елювання 0-100 % EtOAc в гептані, зазначену в заголовку сполуку (66 мг, 0.14 ммоль, 24 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.48 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.42 хв, m/z 480.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.4 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9.2, 3.6 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, J=9.2, 4.4 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.53 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.18 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.83-2.69 (m, 2H).

Приклад 175: 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбоксамід



5

Бензилтетрагідрофуран-3-карбоксилат

Розчин тетрагідро-3-фуроевої кислоти (0.25 мл, 2.61 ммоль), карбонату калію (433 мг, 3.14 ммоль) та бензилброміду (0.3 мл, 2.74 ммоль) в MeCN (5.5 мл) перемішували при к.т. впродовж 16 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (398 мг, 1.93 ммоль, 74 % вихід) у вигляді безколірного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.43-7.32 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H)

трет-бутил- N-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетиліден)аміно]карбамат

До розчину бензилтетрагідрофуран-3-карбоксилату (398 мг, 1.93 ммоль) в ТГФ (3.8 мл), при 0 °С, додавали триметил(трифторметил)силан (0.34 мл, 2.32 ммоль) і тетрабутиламонію фторид (1М в ТГФ, 0.48 мл, 0.48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год., потім додавали трет-бутилкарбазат (255 мг, 1.93 ммоль) й оцтову кислоту (3.8 мл). Суміш нагрівали до 90 °С впродовж 3 год. й охолоджували до к.т. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (409 мг, 1.45 ммоль, 75 % вихід) у вигляді прозорого масла. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.79 хв, m/z 281.0 [M-H]⁻

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури О, трет-бутил N-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетиліден)аміно]карбамат (409 мг, 1.45 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (120 мг, 0.46 ммоль) давали, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-55 % EtOAc в гептані, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбонітрил (98 мг, 0.24 ммоль, 52 % вихід) у вигляді білого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.89 хв, m/z 414.9 [M]⁺

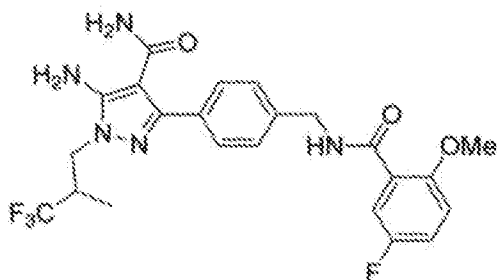
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбонітрил (98 мг, 0.24 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (149 мг, 0.52 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (115 мг, 0.22 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.68 хв, m/z 518.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (115 мг, 0.22 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (15 мг, 0.03 ммоль, 13 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.51 хв, m/z 536.2 [M+H]⁺, 1.53 хв, m/z 536.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.51 хв, m/z 536.1 [M+H]⁺, 3.56 хв, m/z 536.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, суміш діастереоізомерів): 8.82 (t, J=5.9 Гц, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.41 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.73 (s, 0.66H), 6.71 (s, 1.34), 5.26-5.12 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 0.33H), 3.25-3.03 (m, 1.67H), 2.18-2.04 (m, 0.67H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 0.33H)

Приклад 176: 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)піразол-4-карбоксамід



N-[(3,3,3-трифтор-2-метилпропіліден)аміно]бензамід

Відповідно до загальної процедури S, 3,3,3-трифтор-2-метилпропаналь (200 мг, 1.59 ммоль), давав після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані N-[(3,3,3-трифтор-2-метилпропіліден)аміно]бензамід (164 мг, 0.67 ммоль, 42 % вихід) у вигляді суміші діастереоізомерів. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.45 хв, m/z 245.0 [M+H]⁺

N'-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)бензогідазид

Відповідно до загальної процедури T, N-[(3,3,3-трифтор-2-метилпропіліден)аміно]бензамід (164 мг, 0.67 ммоль) давав неочищений N'-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)бензогідазид (160 мг, 0.65 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.51 хв, m/z 247.1 [M+H]⁺

(3,3,3-Трифтор-2-метилпропіл)гідазину гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)бензогідазид (160 мг, 0.65 ммоль) давав (3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)гідазин гідрохлорид (0.65 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 3.17-3.14 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.10 (d, J=6.5 Гц, 3H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, (3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)гідазину гідрохлорид (0.65 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.65 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.34 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.01 хв, m/z 375.0 [M+2]⁺

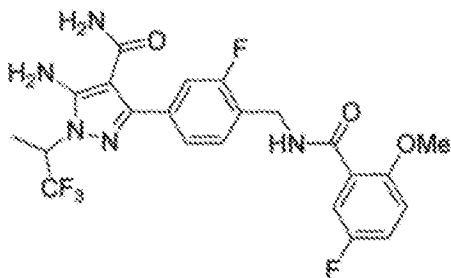
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)піразол-4-карбонітрил (130 мг, 0.34 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (490 мг, 1.71 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.26 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.81 хв, m/z 476.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропіл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (127 мг, 0.27 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (31 мг, 0.06 ммоль, 23 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 494.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.61 хв, m/z 494.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=9.2, 3.2 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, J=9.2, 4.4 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.16 (dd, J=14.2, 9.6 Гц, 1H), 4.05 (dd, J=14.2, 8.8 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Приклад 177: 5-аміно-3-[3-фтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бром-3-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (130 мг, 0.46 ммоль) і (2,2,2-трифтор-1-метилетил)гідрозин гідрохлорид (100 мг, 0.61 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (153 мг, 0.41 ммоль, 88 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.01 хв, m/z 378.9 [M+2]⁺

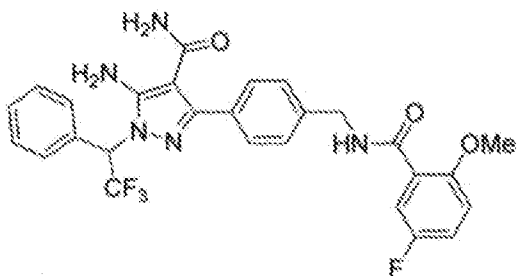
10 N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (147 мг, 0.39 ммоль) і трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метилборануїд калію (225 мг, 0.78 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (0.39 ммоль) у формі світло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.86 хв, m/z 480.0 [M+H]⁺

15 5-аміно-3-[3-фтор-4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-2-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (230 мг, 0.48 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (73 мг, 0.15 ммоль, 31 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.58 хв, m/z 498.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.69 хв, m/z 498.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.82 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=9.2, 3.2 Гц, 1H), 7.45-7.26 (m, 4H), 7.18 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.60 (d, J=6.9 Гц, 3H).

25 Приклад 178: 5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)піразол-4-карбоксамід



30 N-[(2,2,2-трифтор-1-фенілетиліден)аміно]бензамід

Відповідно до загальної процедури S, 2,2,2-трифторацетофенон (33.0 ммоль) і бензгідрозид (22.0 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (3.44 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.82 хв, m/z 293.0 [M+H]⁺

35 N'-(2,2,2-трифтор-1-феніл-етил) бензогідрозид

Відповідно до загальної процедури Т, N-[(2,2,2-трифтор-1-фенілетиліден)аміно]бензамід (997 мг, 3.41 ммоль) в ТГФ (15 мл) давав N'-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)бензогідрозид (1.01 г, 3.43 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 295.0 [M+H]⁺

40 (2,2,2-трифтор-1-фенілетил)гідрозину гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)бензогідрозид (996 мг, 3.38 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (628 мг, 2.77 ммоль) у формі білої твердої

речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 9.67 (s, 3H), 7.53-7.46 (m, 5H), 6.63 (d, $J=6.4$ Гц, 1 H), 5.10-5.02 (m, 1H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (200 мг, 0.76 ммоль) і (2,2,2-трифтор-1-фенілетил)гідрозину гідрохлорид (621 мг, 0.96 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (266 мг, 0.63 ммоль, 83 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.06 хв, m/z 422.9 $[\text{M}+2]^+$

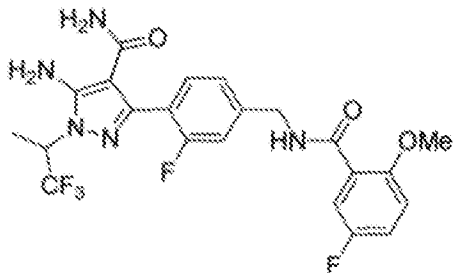
10 N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)піразол-4-карбонітрил (261 мг, 0.62 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (358 мг, 1.24 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (73 мг, 0.14 ммоль, 23 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.85 хв, m/z 524.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-фенілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (71 мг, 0.14 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (62 мг, 0.12 ммоль, 84 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 542.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.06 хв, m/z 542.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 8.85 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 8H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.51-6.45 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H).

25 Приклад 179: 5-аміно-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід



30

5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н при к.т., 2-[(4-бром-2-фторфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (100 мг, 0.38 ммоль) і (2,2,2-трифтор-1-метил-етил)гідрозину гідрохлорид (88 мг, 0.53 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (120 мг, 0.32 ммоль, 84 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.84 хв, m/z 378.9 $[\text{M}+2]^+$

35 N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбонітрил (120 мг, 0.32 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метилборануїд калію (184 мг, 0.64 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (126 мг, 0.26 ммоль, 83 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 480.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

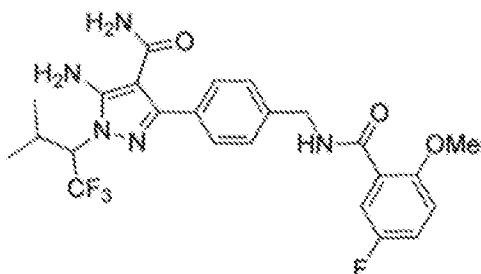
45 5-аміно-3-[2-фтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилетил)піразол-3-іл]-3-фторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (126 мг, 0.26 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (97 мг, 0.17 ммоль, 66 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 498.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.56 хв, m/z 498.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 8.88 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.48

(dd, J=9.1,3.2 Гц, 1 H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Приклад 180: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід

5



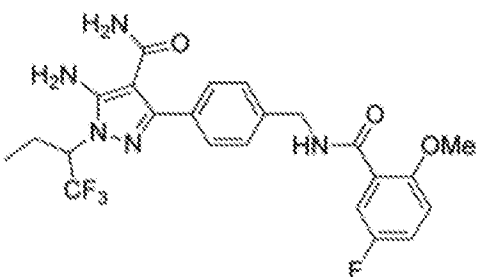
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

10 Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил (102 мг, 0.26 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (152 мг, 0.53 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (69 мг, 0.14 ммоль, 54 % вихід) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.89 хв, m/z 490.1 [M+H]⁺

15 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2-метил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (69 мг, 0.14 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (22 мг, 0.04 ммоль, 31 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.66 хв, m/z 508.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.91 хв, m/z 508.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.82 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.77 (d, J=6.6 Гц, 3H).

25 Приклад 181: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід



30 N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил (123 мг, 0.33 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (190 мг, 0.66 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (101 мг, 0.21 ммоль, 65 % вихід) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.83 хв, m/z 476.1 [M+H]⁺

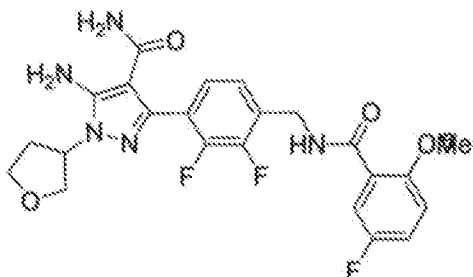
35 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (101 мг, 0.21 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (32 мг, 0.06 ммоль, 28 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв, m/z 494.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.71 хв, m/z 494.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.82 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H),

7.37-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 0.79 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Приклад 182: 5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

5



Тетрагідрофуран-3-ілгідазин гідрохлорид

До розчину 3-гідрокситетрагідрофурану (2.8 мл, 34.0 ммоль) в толуолі (40 мл) в атмосфері азоту додавали трифенілфосфін (13.4 г, 51.1 ммоль) і ди-трет-бутилазодикарбоксилат (9.4 г, 40.9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 60 год. Реакційну суміш концентрували, потім суспендували в MeOH (100 мл), після чого додавали розчин хлороводню (4М в діоксані, 68.1 мл, 272.4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год., фільтрували і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Потім до залишку додавали EtOAc, фільтрували і промивали етилацетатом, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (6.7 г, 48.1 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.91-3.61 (m, 5H), 2.12-1.86 (m, 2H).

5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури Н при к.т., 2-[[4-хлор-2,3-дифторфеніл)-метоксиметил]пропандінітрил (0.59 ммоль) і тетрагідрофуран-3-ілгідазин гідрохлорид (0.88 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.18 ммоль) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.73 хв, m/z 325.0 [M]⁺

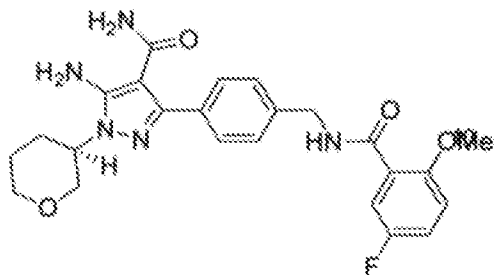
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбонітрил (60 мг, 0.18 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (159 мг, 0.55 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.18 ммоль) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 472.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[2,3-дифтор-4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-тетрагідрофуран-3-іл-піразол-3-іл)-2,3-дифторфеніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (94 мг, 0.20 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (26 мг, 0.05 ммоль, 24 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.41 хв, m/z 490.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.23 хв, m/z 490.1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.86 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.32 (s, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.58 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.00-3.86 (m, 5H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H).

Приклад 183: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3R)-тетрагідропіран-3-іл]піразол-4-карбоксамід



[(3R)-тетрагідропіран-3-іл]гідразин

До розчину (S)-тетрагідро-2H-піран-3-олу (0.46 мл, 4.9 ммоль) в толуолі (9 мл) додавали
 5 трифенілфосфін (1.93 г, 7.34 ммоль) і ди-трет-бутилазодикарбоксилат (1.35 г, 5.87 ммоль).
 Реакційну суміш перемішували при к.т. в атмосфері азоту впродовж 16 год. Реакційну суміш
 концентрували і додавали MeOH (21 мл), а потім розчин хлороводню (4М в діоксані, 9.8 мл,
 39.17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Потім реакційну суміш
 10 фільтрували і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Отриманий залишок потім
 перекристалізовували з EtOAc, очищували на СКО-колонці із застосуванням для елюювання
 NH₃ (7 М розчин в MeOH) і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували
 неочищений [(3R)-тетрагідропіран-3-іл]гідразин (0.09 г, 0.77 ммоль, 16 % вихід) у вигляді
 жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.90-3.82 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.34-3.22
 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.51-1.35
 15 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[(3R)-тетрагідропіран-3-іл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил
 (166 мг, 0.63 ммоль) і [(3R)-тетрагідропіран-3-іл]гідразин (88 мг, 0.76 ммоль) давали, після
 очищення, зазначену в заголовку сполуку (110 мг, 0.32 ммоль, 42 % вихід). УЕРХ-МС
 20 (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.76 хв, 347.0 m/z [M]⁺

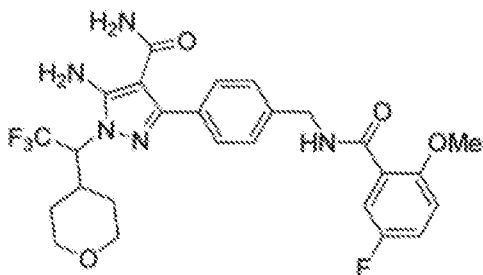
N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3R)-тетрагідропіран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (210 мг, 0.73 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-
 25 [(3R)-тетрагідропіран-3-іл]піразол-4-карбонітрил (150 мг, 0.43 ммоль) давали, після очищення,
 зазначену в заголовку сполуку (0.25 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС
 (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, 450.1 m/z [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[(3R)-тетрагідропіран-3-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[4-[5-аміно-4-ціано-1-[(3R)-тетрагідропіран-3-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (112 мг, 0.25 ммоль) давав, після
 очищення, зазначену в заголовку сполуку (29 мг, 0.06 ммоль, 25 % вихід) у формі білої твердої
 речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.39 хв, 468.1 m/z
 30 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.19 хв, 468.1 m/z
 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46
 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.22 (s, 2H),
 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.67-
 3.60 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H).

Приклад 184: 5-аміно-3-[4- [[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-
 40 1 -тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбоксамід



N-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетиліден)аміно]бензамід

Суміш магнію (1.2 г, 45.4 ммоль) і йоду (23 мг, 0.09 ммоль) в ТГФ (7 мл) нагрівали до 60 °С. Після активації суміш охолоджували до КТ і додавали по краплях розчин 4-бромтетрагідро-2Н-пірану (1.02 мл, 9.09 ммоль) в ТГФ (2 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год., а потім охолоджували до к.т. Потім отриманий раніше реагент додавали до розчину N-метокси-N-метилтрифторацетаміду (0.82 мл, 6.82 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год., гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і розділяли діетиловим ефіром. Водний шар екстрагували діетиловим ефіром й Et₂O. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і видаляли Et₂O при зниженому тиску, в результаті чого одержували розчин в ТГФ 2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетанону (розрахований кількісний вихід). Відповідно до загальної процедури S, отриманий раніше розчин бензгідразиду та 2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетанону (0.15 мл, 9.09 ммоль) давав, після 48 год. і додаткового очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, N-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетиліден)аміно]бензамід (300 мг, 1.00 ммоль, 11 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.60 хв, m/z 301.0 [M+H]⁺

N-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)бензогідразид

Відповідно до загальної процедури T, N-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетиліден)аміно]бензамід (403 мг, 1.34 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (168 мг, 0.56 ммоль, 41 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.56 хв, m/z 303.0 [M+H]⁺

(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)гідразин гідрохлорид

Відповідно до процедури U, N'-[(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)бензогідразид (168 мг, 0.56 ммоль) давав, після 48 год. зазначену в заголовку сполуку (85 мг, 0.36 ммоль, 65 % вихід) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 3.91-3.83 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 1H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до модифікованої загальної процедури H при к.т., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (80 мг, 0.30 ммоль) і (2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)гідразин гідрохлорид (85 мг, 0.36 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (146 мг, 0.34 ммоль, розрахований кількісний вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл) 1.93 хв, m/z 428.9 [M]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

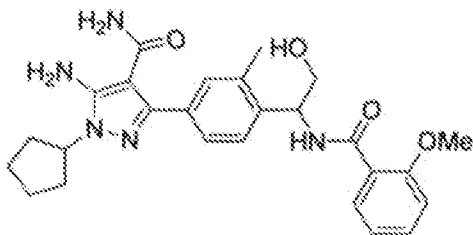
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбонітрил (130 мг, 0.30 ммоль) і трифтор-[[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (193 мг, 0.67 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (160 мг, 0.30 ммоль, кількісний вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 532.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1-тетрагідропіран-4-ілетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (160 мг, 0.30 ммоль) давав, після очищення колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-6 % MeOH в ДХМ і подальшого очищення мас-направленою напівпрепаративною ВЕРХ, зазначену в заголовку сполуку (0.02 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.55 хв, m/z 550.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.61 хв, m/z 550.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.2, 4.3 Гц, 1H), 6.71 (br s, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.68-2.42 (m, 1H), 1.81-1.17 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.34-1.21 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H).

Приклад 185: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[2-гідрокси-1-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід



2-бром-1-(4-бром-2-метилфеніл)етанон

До розчину 1-(4-бром-2-метилфеніл)етанону (2.0 г, 9.39 ммоль) в MeCN (40 мл) додавали N-бромсукцинімід (1.7 г, 9.57 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти моногідрат (1.8 г, 9.39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 18 год., концентрували і після процедури виділення отримували зазначену в заголовку сполуку (9.39 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.91 хв, m/z 292.8 [M+H]⁺

1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-гідроксіетанон

До розчину 2-бром-1-(4-бром-2-метилфеніл)етанону (9.4 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали гідрат формиату цезію (28.2 ммоль) та перемішували розчин при 80 °C впродовж 4 год. Після процедури виділення одержували зазначену в заголовку сполуку (10.3 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 230.8 [M+2]⁺

1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етанон

До розчину 1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-гідроксі-етанону (2.15 г, 9.39 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали імідазол (959 мг, 14.1 ммоль). Розчин охолоджували до 0 °C, після чого по краплях додавали трет-бутил-хлордиметилсилан (2.00 мл, 14.1 ммоль) в ДХМ (10 мл). Потім розчин перемішували при 0 °C впродовж 30 хв, потім перемішували при к.т. впродовж 18 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (2.22 г, 6.47 ммоль) у вигляді безкольорового масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.43 хв, m/z 345.0 [M+2]⁺

1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етанол

Борогідрид натрію (32.3 ммоль) додавали до розчину 1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетанону (6.47 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 год., потім перемішували при к.т. впродовж 3.5 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (6.26 ммоль). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 7.40-7.38 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

2-[1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]ізоіндолін-1,3-діон

Фталімід (1.06 г, 7.20 ммоль) і трифенілфосфін (1.89 г, 7.20 ммоль) додавали до 1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетанолу (2.16 г, 6.26 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C. В реакційну суміш додавали по краплях розчин діізопропілазодикарбоксилат (1.4 мл, 7.20 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 30 хв, потім перемішували при к.т. впродовж 66 год. Виділення й очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-20 % EtOAc в гептані давали 2-[1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]ізоіндолін-1,3-діон (1.55 г, 3.26 ммоль, 52 % вихід) у вигляді жовтого масла та 2-[2-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]ізоіндолін-1,3-діон (901 мг, 1.90 ммоль, 30 % вихід) у формі білої твердої речовини.

2-[1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]ізоіндолін-1,3-діон

УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 2.50 хв, m/z 476.0 [M+2]⁺

2-[2-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]ізоіндолін-1,3-діон

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.48 хв, m/z 476.1 [M+2]⁺

2-[1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]ізоіндолін-1,3-діон

Гідразину гідрат (55-60 % у воді, 0.26 мл, 5.27 ммоль) додавали по краплях до розчину 2-[1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]ізоіндолін-1,3-діону (500 мг, 1.05 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 1.5 год., охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та після очищення на сильному катіонообміннику із застосуванням для елюювання 1 M NH₃ в MeOH одержували зазначену в заголовку сполуку (243 мг, 0.70 ммоль, 67 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 7.43 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 4.11 (dd, J=6.9, 5.6 Гц, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

N-[1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]-2-метоксибензамід
 До розчину 1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етанаміну (0.710 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (2.12 ммоль). До реакційної суміші додавали 2-метоксибензоїлхлорид (0.78 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 20 хв, потім перемішували при к.т. впродовж 66 год. і гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Після виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку (0.38 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.44 хв, m/z 480.1 [M+2]⁺

N-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-1-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури R, N -[1-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]-2-метоксибензамід (183 мг, 0.38 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (146 мг, 0.28 ммоль, 73 % вихід).

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.51 хв, m/z 526.3 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід

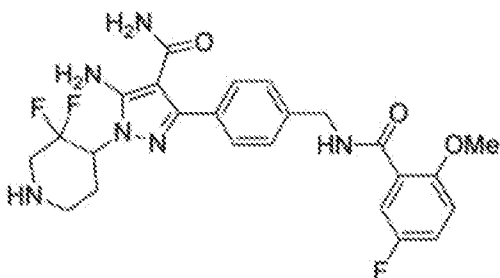
Відповідно до загальної процедури D, N-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил]-2-метоксибензамід (150 мг, 0.29 ммоль) й 5-аміно-3-бром-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід (74 мг, 0.27 ммоль) давали, після подальшого очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.27 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.25 хв, m/z 592.3 [M+H]⁺

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[2-гідрокси-1-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід

Розчин фториду тетрабутиламонію (1М в ТГФ, 84 мкл, 0.291 ммоль) додавали по краплях до розчину 5-аміно-3-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]-1-циклопентилпіразол-4-карбоксаміду (0.27 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 3 год., потім розділяли між ДХМ і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Подальше очищення флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-5 % MeOH в ДХМ, а потім мас-направленою напівпрепаративною ВЕРХ давало зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 478.1 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.29 хв, m/z 478.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.69 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=7.6, 1.9 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.32-5.23 (m, 1H), 5.03 (t, J=5.5 Гц, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

Приклад 186: 5-аміно-1-(3,3-дифтор-4-піперидил)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



трет-бутил-3,3-дифтор-4-оксо-піперидин-1-карбоксилат

Ди-трет-бутилдикарбонат (1.19 г, 5.44 ммоль) додавали до розчину 1-бензил-3,3-дифторпіперидин-4-ону (995 мг, 4.42 ммоль) в EtOH (60 мл) в атмосфері азоту. Додавали гідроксид паладію (Pd 20 % на вугіллі, 148 мг, 1.05 ммоль), відкачували з системи повітря та продували воднем декілька разів. Суміш перемішували при к.т. впродовж 20 год. в атмосфері водню. Залишок водню видаляли, фільтрували суміш за допомогою целіту та промивали етанолом (EtOH). Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (810 мг, 3.44 ммоль, 78 % вихід) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 3.66-3.52 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

трет-бутил-4-(бензоїлгідразоно)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат

Відповідно до загальної процедури S, трет-бутил-3,3-дифтор-4-оксо-піперидин-1-карбоксилат (650 мг, 2.76 ммоль) в толуолі (2 мл) та бензгідразид (300 мг, 2.20 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (2.00 ммоль) у формі білої твердої речовини.

5 УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.63 хв, m/z 354.1 $[M+H]^+$

трет-бутил-4-(2-бензоїлгідразино)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат

Відповідно до загальної процедури T, трет-бутил 4-(бензоїлгідразоно)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат (250 мг, 0.71 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (265 мг, 0.75 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді безколірного масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.62 хв, m/z 356.1 $[M+H]^+$

(3,3-дифтор-4-піперидил)гідразину дигідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, трет-бутил 4-(2-бензоїлгідразино)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат (0.73 ммоль) давав, після промивання гарячим EtOAc, зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 5.97 (m, 1H), 3.68-3.45 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3-дифтор-4-піперидил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (160 мг, 0.61 ммоль) і (3,3-дифтор-4-піперидил)гідразину дигідрохлорид (170 мг, 0.76 ммоль) перемішували впродовж 2 год. при 85 °C. Процедура виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (126 мг, 0.33 ммоль, 54 % вихід) у вигляді червоної твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.29 хв, m/z 383.9 $[M+2]^+$

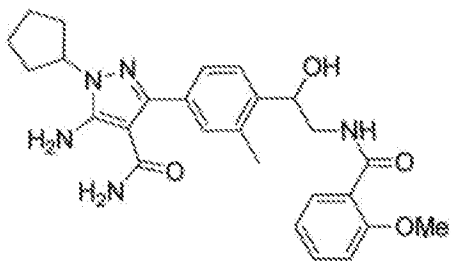
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3-дифтор-4-піперидил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(3,3-дифтор-4-піперидил)піразол-4-карбонітрил (121 мг, 0.32 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (158 мг, 0.55 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (99 мг, 0.20 ммоль, 65 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.29 хв, m/z 485.1 $[M+H]^+$

5-аміно-1-(3,3-дифтор-4-піперидил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(3,3-дифтор-4-піперидил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (89 мг, 0.18 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (64 мг, 0.13 ммоль, 69 % вихід) у формі світло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.54 хв, m/z 503.1 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.2$, 4.3 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H).

Приклад 187: 5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[1-гідрокси-2-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід



2-(4-бром-2-метилфеніл)-2- трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етанамін

Гідразину гідрат (55-60 % у воді, 0.26 мл, 5.27 ммоль) додавали по краплях до розчину 2-[2-(4-бром-2-метил- феніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]ізоіндолін-1,3-діону (500 мг, 1.05 ммоль) в ЕТОН (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 1.5 год., охолоджували до к.т., фільтрували і концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (324 мг, 0.94 ммоль, 89 % вихід). 1H -ЯМР

(400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 7.39-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.73 (dd, $J=7.5, 3.9$ Гц, 1H), 2.59 (dd, $J=13.0, 3.9$ Гц, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

N-[2-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]-2-метоксибензамід

До розчину 2-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етанаміну (324 мг, 0.94 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0.5 мл, 2.82 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, після чого додавали 2-метоксибензоїлхлорид (0.15 мл, 1.04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 20 хв, потім перемішували при к.т. впродовж 66 год. Процедура виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (0.61 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.47 хв, m/z 480.1 $[M+2]^+$

N-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-2-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил]-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури R, N-[2-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-етил]-2-метоксибензамід (293 мг, 0.61 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (286 мг, 0.54 ммоль, 89 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.51 хв, m/z 526.3 $[M+H]^+$

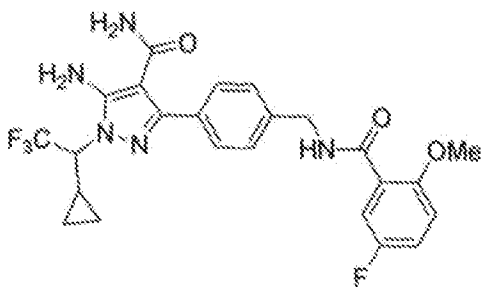
5-аміно-3-[4-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-2-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]-1-циклопентилпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури D, N-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-2-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил]-2-метоксибензамід (0.54 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.43 ммоль, 77 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.24 хв, m/z 592.3 $[M+H]^+$

5-аміно-1-циклопентил-3-[4-[1-гідрокси-2-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]піразол-4-карбоксамід

Розчин тетрабутиламонію фториду (1М в ТГФ, 0.14 мл, 0.480 ммоль) додавали по краплях до розчину 5-аміно-3-[4-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксі-2-[(2-метоксибензоїл)аміно]етил]-3-метилфеніл]-1-циклопентилпіразол-4-карбоксаміду (256 мг, 0.43 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 3 год., а потім давали їй нагрітися до КТ і розділяли між ДХМ і водою. Процедура виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (103 мг, 0.22 ммоль, 50 % вихід). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.46 хв, m/z 478.1 $[M+H]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.39 хв, m/z 478.2 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ): 8.34 (t, $J=5.7$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J=7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.05 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.55 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H).

Приклад 188: 5-аміно-1-(1-циклопропіл-2,2,2-трифтор-етил)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



N-[2,2,2-трифторетиліденаміно]бензамід До розчину 2,2,2-трифтор-1-метоксіетанолу (0.74 мл, 7.69 ммоль) в ЕтОН (26 мл) додавали бензгідрозид (1.26 г, 9.23 ммоль) і молекулярні сита. Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 16 год. Фільтрація через шар целіту® й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (1.16 г, 5.35 ммоль, 70 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.39 хв, m/z 216.9 $[M+H]^+$

N-(1-циклопропіл-2,2,2-трифторетил)бензогідрозид

До розчину N-[2,2,2-трифторетиліденаміно]бензаміду (2.31 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С додавали розчин циклопропілмагнію броміду (0.5 М в ТГФ, 10 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Додавали додаткову кількість циклопропілмагнію

броміду (0.5 М в ТГФ, 10 мл) і перемішували реакційну суміш впродовж ще 5 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl й екстрагували етилацетатом. Процедура виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (508 мг, 1.97 ммоль, 85 % вихід) у вигляді жовтого масла. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 5.17 хв, m/z 259.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1-циклопропіл-2,2,2-трифторетил)гідразину гідрохлорид

До розчину хлороводневої кислоти (12 М у воді, 5.0 мл, 60 ммоль) додавали N' -(1-циклопропіл-2,2,2-трифторетил)бензогідрозид (507 мг, 1.96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 16 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та розводили залишок в EtOAc . Тверду речовину фільтрували і промивали етилацетатом, в результаті чого одержували неочищений (1-циклопропіл-2,2,2-трифторетил)гідразину гідрохлорид (149 мг, 0.78 ммоль, 40 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 3.09-3.02 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.71-0.59 (m, 3H), 0.47-0.40 (m, 1H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклопропіл-2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної модифікованої процедури Н при к.т., 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.57 ммоль) і (1-циклопропіл-2,2,2-трифторетил)гідрозингідрохлорид (0.78 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.21 ммоль) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 386.9 $[\text{M}+2]^+$

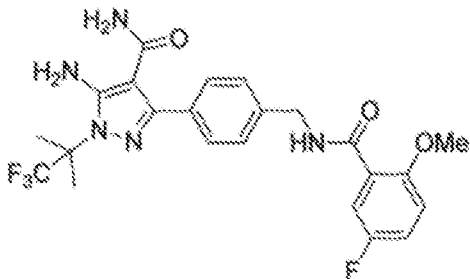
N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-циклопропіл-2,2,2-трифтор-етил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклопропіл-2,2,2-трифтор-етил)піразол-4-карбонітрил (50 мг, 0.13 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (83 мг, 0.29 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (40 мг, 0.08 ммоль, 63 % вихід) у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 5.79 хв, m/z 488.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-аміно-1-(1-циклопропіл-2,2,2-трифтор-етил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N -[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-циклопропіл-2,2,2-трифтор-етил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (40 мг, 0.08 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-20 % MeOH в ДХМ, 5-аміно-1-(1-циклопропіл-2,2,2-трифтор-етил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (31 мг, 0.06 ммоль, 76 % вихід) у вигляді бежевої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 528.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.76 хв, m/z 506.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.83 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.48 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.42 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=9.2$, 4.2 Гц, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.55 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.62-0.52 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 1H).

Приклад 189: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)піразол-4-карбоксамід



N -(ізопропіліденаміно)бензамід

Відповідно до загальної процедури S, безводний ацетон (0.19 мл, 2.58 ммоль) давав, без подальшого очищення, N -(ізопропіліденаміно)бензамід (450 мг, 2.55 ммоль, 99 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.06 хв, m/z 177.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N' -(2,2,2-Трифтор-1,1-диметилетил)бензогідрозид

Відповідно до загальної процедури Y, N-(ізопропіліденаміно)бензамід (450 мг, 2.55 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елювання 0-100 % EtOAc в гептані, N'-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)бензогідазид (277 мг, 1.12 ммоль, 44 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 247.0 [M+H]⁺

(2,2,2-Трифтор-1,1-диметилетил)гідазину гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)бензогідазид (1.12 ммоль) давав, без подальшого очищення, (2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)гідазину гідрохлорид (1.43 ммоль) у вигляді білуватої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄, δ): 1.42 (s, 6H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, (2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)гідазину гідрохлорид (200 мг, 1.12 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (295 мг, 1.12 ммоль) давали неочищений 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)піразол-4-карбонітрил (316 мг, 0.85 ммоль, 76 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.02 хв, m/z 375.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

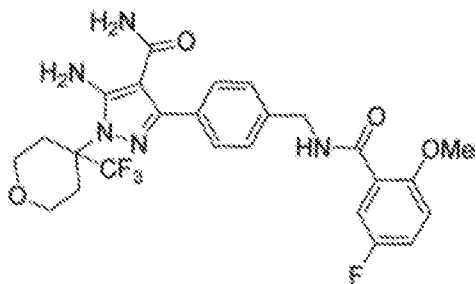
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)піразол-4-карбонітрил (216 мг, 0.58 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (833 мг, 2.88 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (250 мг, 0.52 ммоль, 91 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.80 хв, m/z 476.1 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (250 мг, 0.53 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елювання 0-100 % EtOAc в гептані, а потім картриджу ТФЕ СКО із застосуванням для елювання MeOH, зазначену в заголовку сполуку (0.28 ммоль, 53 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.64 хв, m/z 494.1 [M+H]⁺; УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.85 хв, m/z 494.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.85 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.3, 3.4 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.2, 4.3 Гц, 1H), 6.51 (br s, 2H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).

Приклад 190: 5-аміно-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбоксамід



N-(тетрагідропіран-4-іліденаміно)бензамід

Бензогідазид (633 мг, 4.65 ммоль) додавали до розчину тетрагідро-4H-піран-4-ону (0.4 мл, 4.65 ммоль) в MeOH (9 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (920 мг, 4.22 ммоль, 91 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.05 хв, m/z 218.9 [M+H]⁺

N'-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]бензогідазид

Відповідно до загальної процедури Y в ДХМ (9 мл), N-(тетрагідропіран-4-іліденаміно)бензамід (250 мг, 1.15 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку

сполуку (329 мг, 1.14 ммоль, кільк.) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 289.0 [M+H]⁺

[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]гідразину гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]бензогідразид (329 мг, 1.14 ммоль) давав неочищену зазначену в заголовку сполуку (252 мг, 1.14 ммоль, приблизний кількісний вихід) у вигляді прозорого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 3.77-3.68 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H при 80 °C, [4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]гідразин гідрохлорид (252 мг, 1.14 ммоль) і 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (250 мг, 0.95 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (122 мг, 0.29 ммоль, 31 % вихід) у вигляді білувато-твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.95 хв, m/z 415.0 [M]⁺

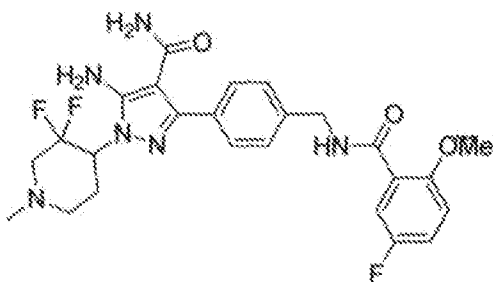
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбонітрил (50 мг, 0.12 ммоль) і трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (52 мг, 0.18 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (62 мг, 0.12 ммоль) у вигляді білуватої порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 518.2 [M+H]⁺

5-аміно-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]-1-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[4-(трифторметил)тетрагідропіран-4-іл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (62 мг, 0.12 ммоль) давав, після очищення обернено-фазовою колонковою хроматографією із застосуванням для елюювання 0-45 % MeCN у воді з 0.1 % добавки мурашиної кислоти і колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-7 % MeOH в ДХМ, зазначену в заголовку сполуку (5 мг, 0.01 ммоль, 8 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.59 хв, m/z 536.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.72 хв, m/z 536.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.85 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.95-3.86 (m, 5H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H)

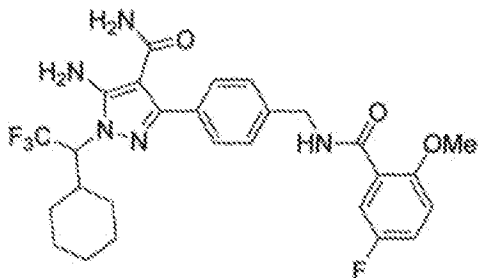
Приклад 191: 5-аміно-1-(3,3-дифтор-1-метил-4-піперидил)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-1-(3,3-дифтор-1-метил-4-піперидил)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

5-аміно-1-(3,3-дифтор-4-піперидил)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід (36 мг, 0.07 ммоль) і карбонат цезію (47 мг, 0.14 ммоль) суспендували в ДМФА (2 мл). Суміш охолоджували до 0 °C і додавали по краплях розчин йодометану (0.9 М в ДМФА, 0.1 мл, 0.09 ммоль). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (20 мг, 0.04 ммоль, 54 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.18 хв, m/z 517.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.56 хв, m/z 517.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.4 Гц, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H).

Приклад 192: 5-аміно-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5

N-[(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етиліден)аміно]бензамід

Відповідно до загальної процедури S, 1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етанон (5.55 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (1.11 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.92 хв, m/z 299.0 [M+H]⁺

10 N'-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)бензогідазид

Відповідно до загальної процедури T, N-[(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етиліден)аміно]бензамід (1.11 ммоль) давав зазначену в заголовку сполуку (0.64 ммоль) у вигляді безкольорового масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.89 хв, m/z 301.0 [M+H]⁺

15 (1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)гідазин гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)бензогідазид (0.64 ммоль) давав, без подальшого очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.42 ммоль) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 5.97 (s, 1H), 1.79-1.66 (m, 5H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.37-1.04 (m, 5H)

20 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.42 ммоль) і (1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)гідазин гідрохлорид (0.42 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (0.42 ммоль) у вигляді помаранчевого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.25 хв, m/z 429.0 [M+2]⁺

25 N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

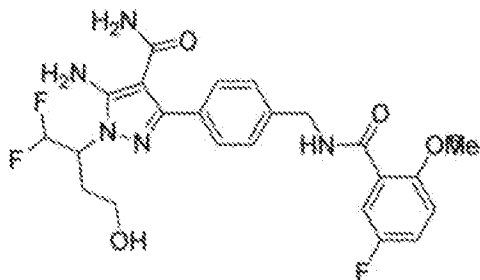
Відповідно до загальної процедури K, трифтор-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил борануїд калію (365 мг, 1.26 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)піразол-4-карбонітрил (180 мг, 0.42 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (223 мг, 0.42 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.99 хв, m/z 530.2 [M+H]⁺

30 5-аміно-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-циклогексил-2,2,2-трифтор-етил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (223 мг, 0.42 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (72 мг, 0.13 ммоль, 31 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.83 хв, m/z 548.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.33 хв, m/z 548.3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.83 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.3, 3.3 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J=9.1, 4.4 Гц, 1H), 6.69 (br s, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.2 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.36-1.11 (m, 5H), 1.04-0.93 (m, 1H).

40 Приклад 193: 5-аміно-1-[1-(диформетил)-3-гідрокси-пропіл]-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

45



Етил-3-(трет-бутоксикарбонілгідразоно)-4,4-дифтор-бутаноат

Відповідно до загальної процедури Е при 60 °С, трет-бутилкарбазат (505 мг, 3.82 ммоль) й етил-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (0.5 мл, 3.82 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (983 мг, 3.51 ммоль, 92 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням", кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 279.0 [M-H]⁻ трет-бутил-N-[[1-(дифторметил)-3-гідрокси-пропіл]аміно]карбамат

До розчину етил-3-(трет-бутоксикарбонілгідразоно)-4,4-дифтор-бутаноату (200 мг, 0.71 ммоль) в ТГФ (1.4 мл) додавали комплекс боран-тетрагідрофуран (1М в ТГФ, 3.6 мл, 3.60 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при к.т., потім обережно додавали MeOH (3.6 мл), після чого обережно концентрували суміш, в результаті чого одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (171 мг, 0.71 ммоль) у вигляді коричневого масла. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням", кислотні умови, короткий цикл): 1.24 хв, m/z 239.1 [M-H]⁻

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(дифторметил)-3-гідрокси-пропіл]піразол-4-карбонітрил

Розчин хлороводню (4М в діоксані, 1.78 мл, 7.14 ммоль) додавали до трет-бутил-N-[[1-(дифторметил)-3-гідрокси-пропіл]аміно]карбамату (171 мг, 0.71 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год. при к.т., суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили етанолом (EtOH) (2.2 мл), після чого додавали 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (150 мг, 0.57 ммоль), а потім триетиламін (0.2 мл, 1.43 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 30 хв, охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Очищення давало зазначену в заголовку сполуку (143 мг, 0.39 ммоль, 68 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 373.0 [M+2]⁺

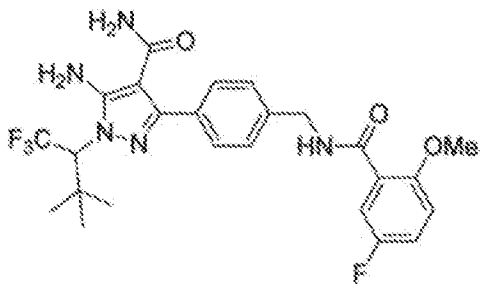
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(дифторметил)-3-гідрокси-пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[1-(дифторметил)-3-гідрокси-пропіл]піразол-4-карбонітрил (50 мг, 0.13 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]борануїд калію (58 мг, 0.20 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.10 ммоль) у вигляді білуватого порошку. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.54 хв, m/z 474.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-[1-(дифторметил)-3-гідрокси-пропіл]-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[1-(дифторметил)-3-гідрокси-пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (46 мг, 0.10 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (22 мг, 0.05 ммоль, 47 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.38 хв, m/z 492.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.14 хв, m/z 492.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.84 (t, J=5.9 Гц, 1 H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1 H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.25 (dt, J=55.5, 4.9 Гц, 1H), 4.84-4.66 (m, 2H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H)

Приклад 194: 5-аміно-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл]аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



N'-(2,2-диметилпропіліденаміно)бензамід

Відповідно до загальної процедури S, бензгідразид (300 мг, 2.20 ммоль) і півальдегід
5 (0.40 мл, 3.31 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (407 мг, 1.99 ммоль, 90 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.40 хв, m/z 205.0 [M+H]⁺

N'-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]бензогідразид

Відповідно до загальної процедури Y, N-(2,2-диметилпропіліденаміно)бензамід (407 мг,
10 1.99 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (492 мг, 1.79 ммоль, 90 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.74 хв, m/z 275.0 [M+H]⁺

[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]гідазин гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]бензогідразид (492 мг, 1.79 ммоль) давав неочищену зазначену в
15 заголовку сполуку (371 мг, 1.79 ммоль, розрахований кількісний вихід) у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 6.09-5.98 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури H, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметилен]пропандинітрил
20 (100 мг, 0.38 ммоль) і [2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]гідазин гідрохлорид (118 мг, 0.57 ммоль) давали неочищену зазначену в заголовку сполуку (152 мг, 0.38 ммоль, розрахований кількісний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.16 хв, m/z 403.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

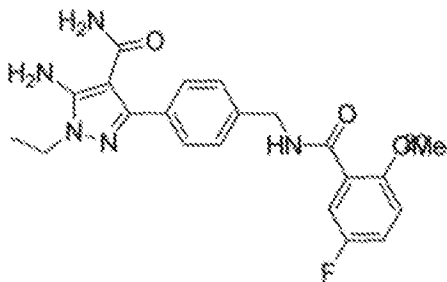
Відповідно до загальної процедури K, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-4-карбонітрил (168 мг, 0.42 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (243 мг, 0.84 ммоль) давали, після очищення,
30 зазначену в заголовку сполуку (208 мг, 0.41 ммоль, 98 % вихід) у вигляді жовтої смоли. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.90 хв, m/z 504.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-[2,2-диметил-1-(трифторметил)пропіл]піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (208 мг, 0.41 ммоль)
35 давав, після очищення, (54 мг, 0.09 ммоль, 22 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.77 хв, m/z 522.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.19 хв, m/z 522.2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.0 Гц, 1 H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1 H), 7.5-7.4 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

Приклад 195: 5-аміно-1-етил-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-етилпіразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (263 мг, 1.0 ммоль) й етилгідазину оксалат (150 мг, 1.0 ммоль) давали зазначену в заголовку сполуку (210 мг, 0.7 ммоль, 72 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.69 хв, m/z 292.9 $[M+2]^+$

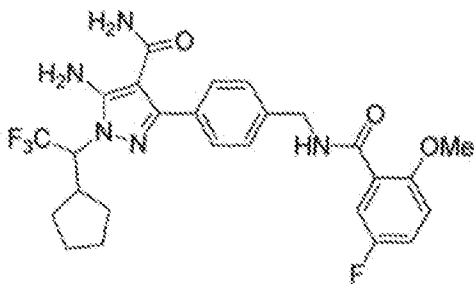
N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-етилпіразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-етилпіразол-4-карбонітрил (0.21 г, 0.72 ммоль) і трифтор-[[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (1.04 г, 3.59 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.28 г, 0.71 ммоль, 99 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.53 хв, m/z 394.2 $[M+H]^+$

5-аміно-1-етил-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-(5-аміно-4-ціано-1-етилпіразол-3-іл)феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (207 мг, 0.53 ммоль) давав, після очищення колонковою флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням для елюювання 0-100 % EtOAc в гептані, з подальшим очищенням на картриджі ТФЕ СКО із застосуванням для елюювання MeOH, зазначену в заголовку сполуку (96 мг, 0.23 ммоль, 44 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.34 хв, m/z 412.2 $[M+H]^+$; УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.04 хв, m/z 412.2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=9.0, 3.2$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.2, 4.2$ Гц, 1H), 6.32 (br s, 2H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.95 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Приклад 196: 5-аміно-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



N-[(1-циклопентилметиленаміно)бензамід

До розчину бензгідазиду (300 мг, 2.20 ммоль) в толуолі (4.40 мл) додавали циклопентану карбальдегід (0.25 мл, 3.31 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C впродовж 16 год., охолоджували до к.т. і вливали у воду (20 мл). Після процедури виділення одержували неочищену зазначену в заголовку сполуку (420 мг, 1.94 ммоль, 88 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, m/z 217.0 $[M+H]^+$

N'-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)бензогідазид

Відповідно до загальної процедури Y, N-[(1-циклопентилметиленаміно)бензамід (420 мг, 1.94 ммоль) і триметил(трифторметил)силан (0.57 мл, 3.88 ммоль) давали N'-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)бензогідазид (556 мг, 1.94 ммоль). УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.81 хв, m/z 287.0 $[M+H]^+$

(1-Циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)гідазид гідрохлорид

Відповідно до загальної процедури U, N'-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)бензогідазид (1.94 ммоль) давав (1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)гідазину гідрохлорид (1.83 ммоль) у

вигляді білуватої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 3.81-3.69 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури Н, 2-[(4-бромфеніл)-метоксиметил]пропандинітрил (0.70 ммоль) і (1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)гідразину гідрохлорид (0.84 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.12 ммоль) у вигляді жовтого масла. НВЕРХ (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 2.91 хв, m/z 415.0 $[\text{M}+2]^+$

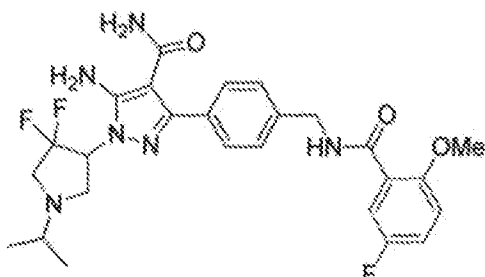
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (108 мг, 0.37 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонітрил (91 мг, 0.22 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (112 мг, 0.22 ммоль, 98 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. РХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 5.58 хв, m/z 516.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-аміно-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-циклопентил-2,2,2-трифтор-етил)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (112 мг, 0.22 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (18 мг, 0.03 ммоль, 15 %) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.71 хв, m/z 534.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 4.17 хв, m/z 534.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.84 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2$, 3.3 Гц, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=9.1$, 4.3 Гц, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.55 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.80-1.32 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 1H)

Приклад 197: 5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-ол

Суміш 4,4-дифторпіролідін-3-олу (300 мг, 2.44 ммоль), ацетону (0.27 мл, 3.66 ммоль) та кристалічної оцтової кислоти (0.21 мл, 3.66 ммоль) в ТГФ (9.8 мл) перемішували впродовж 30 хв при к.т. Потім додавали діацетоксі(ацетил)борануїд натрію (716 мг, 3.66 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 3 год. при к.т. Реакційну суміш розводили насиченим розчином бікарбонату натрію та після процедури виділення й очищення одержували зазначену в заголовку сполуку (178 мг, 1.08 ммоль, 44 % вихід) у вигляді жовтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ): 4.25-4.18 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 1.05 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-іл)піразол-4-карбонітрил

Розчин 4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-ол (178 мг, 1.08 ммоль) у безводному ДХМ (20 мл) охолоджували до -20°C і продували азотом. Впродовж 40 хв додавали трифторметансульфоновий ангідрид (1М в ДХМ, 2.69 мл, 2.69 ммоль), а потім гасили суміш водою. Після виділення одержували неочищений (4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-іл) трифторметансульфонат (31.08 ммоль) у вигляді червоного масла. Відповідно до загальної процедури N, неочищена сполука й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1Н-піразол-4-карбонітрил (1.06 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.31 ммоль) у вигляді блідо-жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.61 хв, m/z 412.0 $[\text{M}+2]^+$

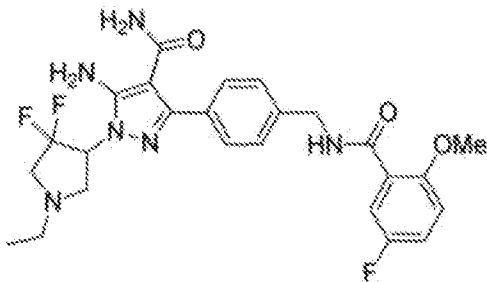
N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (155 мг, 0.54 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-іл)піразол-4-карбонітрил (129 мг, 0.32 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (88 мг, 0.17 ммоль, 54 % вихід) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.48 хв, m/z 511.2 [M-H]⁻

5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифтор-1-ізопропілпіролідін-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (88 мг, 0.17 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (35 мг, 0.07 ммоль, 38 %) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 1.30 хв, m/z 531.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.83 хв, m/z 531.4 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.86 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 6H)

Приклад 198: 5-аміно-1-(1-етил-4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



1-Етил-4,4-дифторпіролідін-3-ол

Суміш дигідрохлориду 4,4-дифторпіролідін-3-олу (1.02 ммоль), ацетальдегіду (1.53 ммоль), кристалічної оцтової кислоти (1.53 ммоль) в ТГФ (6.5 мл) перемішували впродовж 1 год. при к.т. Потім додавали діацетоксі(ацетил)борануїд натрію (1.53 ммоль) та перемішували реакційну суміш впродовж 3 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (94 мг, 0.62 ммоль, 61 % вихід) у вигляді жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.25-4.18 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.53 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.10 (t, J=7.2 Гц, 3H)

(1-етил-4,4-дифторпіролідін-3-іл) трифторметансульфонат

Розчин 1-етил-4,4-дифтордифторпіролідін-3-олу (94 мг, 0.62 ммоль) у безводному ДХМ (20 мл), охолоджували до -20 °C і продували азотом. Потім додавали ангідрид трифторметансульфонової кислоти (1 М в ДХМ, 1.55 мл, 1.55 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 40 хв при тій самій температурі. Виділення давало неочищену зазначену в заголовку сполуку (94 мг, 0.33 ммоль, 53 % вихід) у вигляді червоного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 5.08-5.03 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.52 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.04 (t, J=7.2 Гц, 3H)

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-етил-4,4-дифтордифторпіролідін-3-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури N, (1-етил-4,4-дифтордифторпіролідін-3-іл) трифторметансульфонат (93 мг, 0.33 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил (72 мг, 0.27 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (60 мг, 0.15 ммоль, 55 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.52 хв, m/z 398.0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-етил-4,4-дифторпіролідін-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

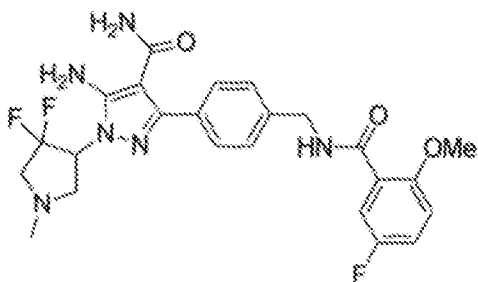
Відповідно до загальної процедури К, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (74 мг, 0.26 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(1-етил-4,4-дифторпіролідін-3-іл)піразол-4-карбонітрил (60 мг, 0.15 ммоль) давали, після

очищення, зазначену в заголовку сполуку (30 мг, 0.06 ммоль, 39 % вихід) у вигляді безкольорового масла. УЕРХ-МС (іонізація електророзпилюванням, кислотні умови, короткий цикл): 1.42 хв, 497.2 m/z [M-H]⁻

5-аміно-1-(1-етил-4,4-дифторпіролідін-3-іл)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури M, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(1-етил-4,4-дифторпіролідін-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (29 мг, 0.06 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (5 мг, 0.01 ммоль, 16 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.26 хв, m/z 517.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.74 хв, m/z 517.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ): 8.86 (t, J=6.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.19 (dd, 9.1, 4.2 Гц, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.69-2.36 (m, 3H), 1.05 (t, J=7.2 Гц, 3H).

15 Приклад 199: 5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)-3-[4-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]фенілпіразол-4-карбоксамід



20 4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-ол

Параформальдегід (64 мг, 1.33 ммоль) і гідроксид натрію (53 мг, 1.33 ммоль) суспендували в ТГФ (12 мл) і перемішували впродовж 20 хв. Потім додавали 4,4-дифторпіролідін-3-олу дигідрохлорид (520 мг, 2.65 ммоль), мурашину кислоту (0.25 мл, 6.63 ммоль) та нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Суміш охолоджували до 0 °С, розводили гідроксидом натрію (NaOH) (10н., 1 мл) й екстрагували діетиловим ефіром (x2). Об'єднані органічні шари сушили із застосуванням гідрофобного спеченого фільтра та концентрували при зниженому тиску, в результаті чого одержували 4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-ол (269 мг, 1.96 ммоль, 74 % вихід) у вигляді блідо-жовтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 4.27-4.17 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)трифторметансульфонат

4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-ол (268 мг, 1.95 ммоль) розчиняли у безводному ДХМ (20 мл) в тригорлій колбі. Розчин охолоджували до -20 °С і продували азотом (x3). Повільно додавали ангідрид трифторметансульфонові кислоти (1М в ДХМ, 4.87 мл, 4.87 ммоль). Суміш перемішували при -20- -10 °С впродовж 40 хв. Процедура виділення давала зазначену в заголовку сполуку (429 мг, 1.60 ммоль, 81 % вихід) у вигляді червоного масла, яку використовували без подальшого очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ): 5.07-5.02 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)піразол-4-карбонітрил

Відповідно до загальної процедури N, (4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)трифторметансульфонат (235 мг, 0.87 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил (276 мг, 1.05 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (177 мг, 0.46 ммоль, 53 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.49 хв, m/z 383.8 [M+H]⁺

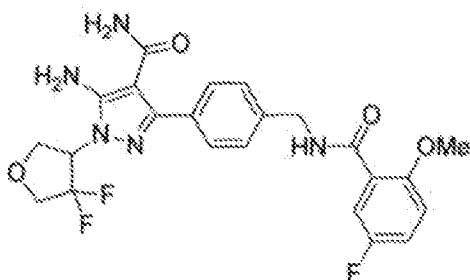
45 N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури K, трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (228 мг, 0.79 ммоль) й 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)піразол-4-карбонітрил (177 мг, 0.46 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (0.06 ммоль) у вигляді жовтого масла. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.41 хв, m/z 485.2 [M+H]⁺

5-аміно-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифтор-1-метилпіролідін-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (31 мг, 0.06 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (6 мг, 0.01 ммоль, 19 % вихід) у вигляді білуватої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.23 хв, m/z 503.3 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 2.70 хв, m/z 503.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.3 Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 4.3 Гц, 1H), 6.58 (brs, 2H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.61-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

Приклад 200: 5-аміно-1-(4,4-дифтортетрагідрофуран-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід



5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифтортетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил

До розчину 4,4-дифтортетрагідрофуран-3-олу (215 мг, 1.73 ммоль) та піридину (0.70 мл, 8.66 ммоль) в сухому ДХМ (1 мл), при -15 °С в атмосфері азоту, додавали по краплях розчин ангідриду трифторметансульфонової кислоти в ДХМ (1 М, 4.30 мл, 4.30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі в діапазоні від -15 до -5 °С впродовж 60 хв, гасили водою. Процедура виділення давала 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1H-піразол-4-карбонітрил. Неочищений матеріал (90 мг, 0.34 ммоль) і карбонат цезію (223 мг, 0.68 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагрівали до 90 °С впродовж 16 год. Виділення й очищення давали зазначену в заголовку сполуку (63 мг, 0.14 ммоль, 40 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.83 хв, m/z 369.0 [M]⁺

N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифтортетрагідрофуран-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід

Відповідно до загальної процедури К, 5-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4,4-дифтортетрагідрофуран-3-іл)піразол-4-карбонітрил (63 мг, 0.17 ммоль) і трифтор-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]борануїд калію (94 мг, 0.33 ммоль) давали, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (66 мг, 0.12 ммоль, 68 % вихід) у формі білої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.67 хв, m/z 471.1 [M+H]⁺

5-аміно-1-(4,4-дифтортетрагідрофуран-3-іл)-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]метил]феніл]піразол-4-карбоксамід

Відповідно до загальної процедури М, N-[[4-[5-аміно-4-ціано-1-(4,4-дифтортетрагідрофуран-3-іл)піразол-3-іл]феніл]метил]-5-фтор-2-метоксибензамід (62 мг, 0.13 ммоль) давав, після очищення, зазначену в заголовку сполуку (25 мг, 0.05 ммоль, 39 % вихід) у формі світло-жовтої твердої речовини. УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, короткий цикл): 1.50 хв, m/z 490.2 [M+H]⁺ УЕРХ-МС (електророзпилювання +, кислотні умови, довгий цикл): 3.39 хв, m/z 490.2 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆, δ): 8.84 (t, J=6.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=9.2, 3.4 Гц, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.2, 4.3 Гц, 1H), 6.60 (br s, 2H), 5.37-5.30 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

Приклад 201: Афініст зв'язування ВТК^{WT}

Афініст зв'язування (ВТК дикого типу) ВТК^{WT} кожної досліджуваної сполуки визначали з використанням методики TR-FRET (флуоресцентно-резонансного переносу енергії з тимчасовою розгорткою). 2.5 нМ рекомбінантної кінази ВТК^{WT}, різні концентрації інгібітора, 2 нМ міченого Eu анти-His антитіла LanthaScreen™ і 15 нМ реагенту Kinase Tracer 236 інкубували в їх буфері LanthaScreen™ Kinase Buffer А впродовж 5 год. Рекомбінантна кіназа ВТК і всі компоненти LanthaScreen™ були придбані в Invitrogen. Вимірювання проводили в реакційному об'ємі 30 мкл із застосуванням 96-ямкових планшетів половинним об'ємом ямок. Сигнал TR-FRET зчитували на планшетному рідері при довжині хвилі збудження 340 нм і довжинах

хвиль детектування 615 і 665 нм. Афіність зв'язування визначали для кожної сполуки шляхом сигналу TR-FRET при різних концентраціях сполуки і будування графіку флуоресценції у відносних одиницях від концентрації інгібітора для оцінки IC_{50} від логарифму концентрації інгібітора відносно відповіді із застосуванням моделі Variable Slope (змінного нахилу) у програмі Graphpad prism від Graphpad (SanDiego, Каліфорнія, США).

Результати аналізу афіності зв'язування BTK^{WT} показані нижче у Таблиці 4.

У Таблиці 4 показана афіність зв'язування BTK^{WT}, визначена в описаному вище тесті, для сполук Формули (I), поділених на основі значення IC_{50} сполуки відносно BTK на категорії "A", "B", "C", "D" і "E".

IC_{50} : $A \leq 10$ нМ; 10 нМ $< B \leq 100$ нМ; 100 нМ $< C \leq 1$ мкМ; 1 мкМ $< D \leq 10$ мкМ; $E > 10$ мкМ

Приклад 202: Афіність зв'язування BTK^{C481S}

Афіність зв'язування BTK^{C481S} кожної досліджуваної сполуки визначали з використанням методики TR-FRET (флуоресцентно-резонансного переносу енергії з тимчасовою розгорткою). 5 нМ рекомбінантної кінази BTK^{WT}, різні концентрації інгібітора, 2 нМ міченого Eu анти His антитіла LanthaScreen™ і 30 нМ реагенту Kinase Tracer 236 інкубували в їх буфері LanthaScreen™ Kinase Buffer A впродовж 5 год. Рекомбінантна кіназа BTK^{C481S} була придбана в SignalChem, а всі компоненти LanthaScreen™ були придбані в Invitrogen. Вимірювання проводили в реакційному об'ємі 30 мкл із застосуванням 96-ямкових планшетів половинним об'ємом ямок. Сигнал TR-FRET зчитували на планшетному рідері при довжині хвилі збудження 340 нм і довжинах хвиль детектування 615 і 665 нм. Афіність зв'язування визначали для кожної сполуки шляхом сигналу TR-FRET при різних концентраціях сполуки і будування графіку флуоресценції у відносних одиницях від концентрації інгібітора для оцінки IC_{50} від логарифма концентрації інгібітора відносно відповіді із застосуванням моделі Variable Slope (змінного нахилу) у програмі Graphpad prism від Graphpad (SanDiego, Каліфорнія, США).

У таблиці 4 показані значення афіності зв'язування BTK^{C481S}, визначеної в описаному вище тесті, для сполук Формули (I), поділених в залежності від значення IC_{50} у відношенні BTK сполуки на категорії "A", "B", "C", "D" і "E".

IC_{50} : $A \leq 10$ нМ; 10 нМ $< B \leq 100$ нМ; 100 нМ $< C \leq 1$ мкМ; 1 мкМ $< D \leq 10$ мкМ; $E > 10$ мкМ

Приклад 203: Афіність зв'язування EGFR

Афіність зв'язування EGFR визначали з використанням методики TR-FRET (флуоресцентно-резонансного переносу енергії з тимчасовою розгорткою). 2.5 нМ рекомбінантного EGFR, різні концентрації інгібітора, 2 нМ міченого Eu анти-His антитіла та 3 нМ реагенту Kinase Tracer 199 інкубували в їх буфері LanthaScreen™ Kinase Buffer A впродовж 5 год. Рекомбінантний EGFR і всі компоненти LanthaScreen™ придбали в Invitrogen. Вимірювання проводили в реакційному об'ємі 30 мкл із застосуванням 96-ямкових планшетів половинним об'ємом ямок. Сигнал TR-FRET зчитували на планшетному рідері при довжині хвилі збудження 340 нм і довжинах хвиль детектування 615 і 665 нм. Афіність зв'язування визначали для кожної сполуки шляхом сигналу TR-FRET при різних концентраціях сполуки і будування графіку флуоресценції у відносних одиницях від концентрації інгібітора для оцінки IC_{50} від логарифма концентрації інгібітора відносно відповіді із застосуванням моделі Variable Slope (змінного нахилу) у програмі Graphpad prism від Graphpad (SanDiego, Каліфорнія, США).

У Таблиці 4 показані значення афіності зв'язування EGFR, визначеної в описаному вище тесті, для сполук Формули (I), поділених залежно від значення IC_{50} відносно EGFR на категорії "A", "B", "C", "D" і "E".

IC_{50} : $A \leq 10$ нМ; 10 нМ $< B \leq 100$ нМ; 100 нМ $< C \leq 1$ мкМ; 1 мкМ $< D \leq 10$ мкМ; $E > 10$ мкМ

Приклад 204: антипроліферативна активність у відношенні OCI-Ly10

Досліджували вплив сполук на зростання клітин дифузійної В-клітинної великоклітинної лімфоми людини OCI-Ly10, залежної від сигналізації NF κ B. Клітини OCI-Ly10 вирощували в суспензії у флаконах T225, центрифугували і повторно суспендували у 2.5 % ФБР. Потім клітини висіювали при щільності 7.5×10^3 на ямку в 96-ямкові планшети з різними концентраціями сполуки й інкубували впродовж 72 год. при 37 °C. Засіювали також додатковий планшет клітин без сполук для використання як показник Дня 0; в кожен ямку додавали барвник Resazurin, інкубували впродовж 5 год. і вимірювали флуоресценцію на 590 нм. Після 72 год. обробки сполукою в кожен ямку оброблених планшетів додавали, інкубували впродовж 5 год. і вимірювали флуоресценцію на 590 нм. Потім вираховували IC_{50} , віднімаючи середнє значення Дня 0 із значення для кожної ямки оброблених планшетів, і розрахування відсоткової долі від контролю з ДМСО та будування графіку відсоткових значень від концентрації інгібітора для оцінки IC_{50} від логарифма концентрації інгібітора відносно відповіді із застосуванням моделі Variable Slope (змінного нахилу) у програмі Graphpad prism від Graphpad (SanDiego, Каліфорнія, США).

У Таблиці 4 показана антипроліферативна активність у відношенні OCI-Ly10, визначена в описаному вище тесті, для сполук Формули (I), поділених в залежності від значення IC₅₀ сполуки у відношенні OCI-Ly10 IC₅₀ на категорії "A", "B", "C", "D" і "E".

IC₅₀: A≤10 нМ; 10 нМ<B≤100 нМ; 100 нМ<C≤1 мкМ; 1 мкМ<D≤10 мкМ; E>10 мкМ

5

Таблиця 4

Приклад	Аналіз зв'язування BTK дикого типу LanthaScreen	Аналіз зв'язування BTK C481S LanthaScreen	Аналіз EGFR зв'язування LanthaScreen	Аналіз проліферації OCI-Ly10 - 20 % ФБР
200	A	A	D	B
199	A	A	D	B
198	A	A	D	B
197	A	A	D	B
196	B	B	D	C
195	A	A	D	B
194	B	B	D	C
193	B	A	D	C
192	B	B	D	C
191	A	A	D	B
190	C	B	D	D
189	A	A	D	B
188	A	A	D	H/B
187	C	C	D	C
186	A	A	D	B
185	D	D	D	H/B
184	B	A	E	A
183	A	A	D	C
182	B	A	D	C
181	A	A	D	B
180	A	A	D	B
179	A	A	D	B
178	B	A	D	B
177	A	A	D	B
176	A	A	D	B
175	B	B	D	C
174	A	A	D	B
173	A	A	D	B
172	A	A	D	C
171	B	A	D	C
170	B	A	D	C
169	A	A	D	B
168	B	A	D	B
167	A	A	D	B
166	B	A	D	B
165	B	A	D	B
164	A	A	D	B
163b	A	A	D	B
163a	A	A	D	A
162	A	A	D	B
161	B	A	E	C
160	B	A	D	C
159	A	A	E	B
158	B	B	E	C
157	A	A	E	B
156	A	A	E	B
155	A	A	D	B

Таблиця 4 (продовження)

Приклад	Аналіз зв'язування ВТК дикого типу LanthaScreen	Аналіз зв'язування ВТК C481S LanthaScreen	Аналіз EGFR зв'язування LanthaScreen	Аналіз проліферації OCI-Ly10 - 20 % ФБР
154	A	A	E	B
153	B	A	E	C
152	B	B	E	C
151	A	A	D	C
150	A	A	D	B
149	A	A	E	B
148	B	A	E	C
147	A	A	D	B
146	A	A	E	C
145	B	B	E	C
144	A	A	C	C
143	B	A	E	C
142	A	A	D	C
141	B	A	E	C
140	A	A	E	C
139	B	A	E	C
138	B	B	E	C
137	A	A	D	B
136	A	A	D	B
135	B	A	E	D
134	B	B	E	D
133	C	B	E	H/B
132	C	B	E	H/B
131	A	A	C	B
130	A	A	D	B
129	A	A	D	C
128	A	A	D	B
127	A	A	D	B
126	B	A	D	C
125	B	A	E	C
124	B	B	D	C
123	A	A	D	C
122	A	A	D	B
121	A	A	C	B
120	A	A	D	B
119	A	A	D	B
118	C	B	D	D
117	A	A	D	B
116	B	A	D	C
115	A	A	D	B
114	A	A	D	B
113	A	A	D	B
112	C	C	E	E
111	A	A	C	C
ПО	B	B	D	D
109	A	A	D	C
108	B	B	E	D
107	A	A	E	B
106	A	A	E	C
105	B	A	D	C
104	B	A	D	C
103	A	A	D	B

Таблиця 4 (продовження)

Приклад	Аналіз зв'язування ВТК дикого типу LanthaScreen	Аналіз зв'язування ВТК C481S LanthaScreen	Аналіз EGFR зв'язування LanthaScreen	Аналіз проліферації OCI-Ly10 - 20 % ФБР
102	A	A	E	C
101	B	A	E	C
100	B	A	E	C
99	B	A	E	C
98	A	A	D	C
97	B	A	D	D
96	A	A	D	B
95	B	A	D	C
94	B	A	D	D
93	A	A	C	B
92	A	A	E	B
91	B	A	D	C
90	B	A	D	C
89	в	B	D	D
88	A	A	C	A
87	A	A	C	C
86	A	A	C	C
85	A	A	C	B
84	B	A	D	D
83b	A	A	D	B
83a	A	A	D	C
82	B	B	D	D
81	A	A	C	B
80	A	A	C	B
79	C	C	D	D
78	B	B	E	D
77	A	A	C	B
76	A	A	C	B
75	A	A	C	C
74	A	A	C	D
73	A	A	C	B
72	B	A	D	C
71	A	A	C	B
70	A	A	C	B
69	E	H/B	H/B	H/B
68	A	A	C	B
67	C	H/B	H/B	H/B
66	B	A	D	D
65	A	A	C	B
64	A	A	C	B
63	A	A	C	B
62	A	A	C	B
61	A	A	C	B
60	A	A	C	B
59	A	A	D	B
58	A	A	D	B
57b	A	A	C	C
57a	A	A	C	B
56	C	C	H/B	D
55	A	A	C	B
54	B	A	D	C
53	A	A	C	B

Таблиця 4 (продовження)

Приклад	Аналіз зв'язування ВТК дикого типу LanthaScreen	Аналіз зв'язування ВТК C481S LanthaScreen	Аналіз EGFR зв'язування LanthaScreen	Аналіз проліферації OCI-Ly10 - 20 % ФБР
52	A	A	C	B
51	A	A	C	B
50	A	A	C	B
49	A	A	C	B
48	A	A	C	C
47	B	A	D	C
46	A	A	C	B
45	A	A	D	B
44	A	A	C	B
43	A	A	C	B
42	E	H/B	E	H/B
41	A	A	C	B
40	A	A	C	B
39	A	A	C	B
38	E	D	E	E
37	A	A	C	B
36	A	A	D	B
35	A	A	D	B
34b	A	A	D	B
34a	A	A	C	B
33	A	A	C	B
32	A	A	C	B
31	B	B	E	D
30	B	B	E	C
29	A	A	D	C
28	A	A	C	B
27	A	A	C	B
26	A	A	B	A
25	B	A	D	E
24	B	B	D	C
23	A	A	C	B
22	A	A	D	B
21	A	A	C	C
20	A	A	C	B
19	A	A	C	B
18	A	A	C	A
18	A	A	C	B
17	A	A	C	B
16	B	A	D	C
15	A	A	D	B
14	B	B	D	C
13	A	A	D	C
12	C	C	E	D
11	B	B	D	D
10	B	B	D	C
9	B	B	D	C
8	C	B	E	C
7	C	B	E	C
6	B	A	E	C
5	A	A	C	B
4	A	A	C	A

Таблиця 4 (продовження)

Приклад	Аналіз зв'язування BTK дикого типу LanthaScreen	Аналіз зв'язування BTK C481S LanthaScreen	Аналіз EGFR зв'язування LanthaScreen	Аналіз проліферації OCI-Ly10 - 20 % ФБР
3	A	A	C	B
2	A	A	H/B	C
1	A	A	C	A

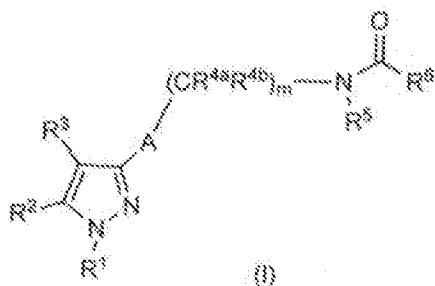
В тексті даного опису й у формулі винаходу даного документа слова "містить" та "включає", а також різні їх варіанти, означають "включають зазначене, але не обмежуються ним", і не передбачається, що вони виключають (і вони не виключають) присутність інших груп, добавок, компонентів, значень й етапів. В тексті даного опису й у формулі винаходу даного документа слова терміни в однині охоплюють множину, якщо контекст не потребує іншого. Зокрема, у тих випадках, де використовується невизначений артикль, опис треба розуміти як охоплюючий множину нарівні з одниною, якщо контекст не потребує іншого.

Ознаки, цілочислові значення, характеристики, сполуки, хімічне угруповання або групи, описані у зв'язку з будь-яким окремим аспектом, варіантом реалізації або прикладом даного винаходу, треба розуміти як застосовні до будь-якого іншого аспекту, варіанту реалізації або прикладу, які описані у даному тексті, за умови відсутності несумісності. Всі ознаки, які описані у даному документі (включаючи будь-які пункти формули винаходу, що додається, реферат і креслення), та/або всі етапи будь-якого способу або процесу, розкритого у даному документі, можна комбінувати у будь-якому поєднанні, за виключенням комбінацій, в яких щонайменше деякі з таких ознак й/або етапів є взаємовиключними. Даний винахід не обмежений конкретними ознаками будь-якого з описаних вище варіантів реалізації. Даний винахід охоплює будь-яку нову ознаку або будь-яку нову комбінацію ознак, що розкриті в даному описі (включаючи будь-які пункти формули винаходу, що додається, реферат і креслення), або будь-який новий етап або нову комбінацію етапів будь-якого способу або процесу, розкритого у даному документі.

Звертаємо увагу читача на всі публікації та документи, подані одночасно з цим описом або раніше у зв'язку з даною заявкою, й які загальнодоступні з даним описом, зміст всіх таких публікацій та документів включений у даний текст за допомогою посилання.

Зокрема, можливими є наведені нижче варіанти реалізації розкрито вище винаходу, описані нижче пронумерованими для спрощення посилання:

1. Сполука, згідно з формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

A являє собою кільце, вибране із заміщених або незаміщених: фенілу, піридину, піридазину, піримідину або піразину, причому, якщо A є заміщеним, він містить від 1 до 4 R⁷;

R¹ являє групу, вибрану з: C₁₋₈алкілу, C₁₋₈галогеналкілу, C₁₋₈алкокси, C₂₋₈алкілового ефіру, -C(O)R^A, C₃₋₁₀карбоциклічної групи, 3-10-членної гетероциклічної групи, C₁₋₈алкілу, заміщеного C₃₋₁₀карбоциклічною групою, і C₁₋₈алкілу, заміщеного 3-10-членною гетероциклічною групою, причому кожна з вищезгаданих груп може бути незаміщеною або містити від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкілового ефіру, -OR^A, -NR^AR^B, -CN, =O, -OC(O)R^A, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -NR^AC(O)R^B, -C(O)NR^AR^B, -NR^AS(O)₂R^B, -S(O)₂NR^AR^B, бензоїлу, 5- або 6-членного гетероциклоарилу, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, C₁₋₄алкілу, заміщеного групою -OR^A і C₁₋₄алкокси, заміщеного групою -OR^A, або єдиний атом в R¹ містить два замісники з утворенням 3-6-членного гетероциклоалкільного або циклоалкільного кільця;

R^2 являє групу, вибрану з: -ОН, галогену, C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, C_{3-10} циклоалкілу, C_{6-10} арилу, 3-10-членної гетероциклічної групи, алкілу, заміщеного групою -OR^C, C_{1-8} алкілу, заміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою, алкілу, заміщеного 3-10-членною гетероциклічною групою, і -NR^CR^D;

5 R^3 являє -C(O)NR^ER^F, C_{1-6} алкіл, заміщений -OR^G, або C_{1-6} галогеналкіл;

R^{4a} і R^{4b} незалежно у кожному випадку вибрані з: H, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкілу й C_{1-6} алкілу, заміщеного групою -OR^H;

R^5 являє собою H або C_{1-4} алкіл;

10 R^6 являє собою групу, вибрану із заміщених або незаміщених: фенілу або 5- або 6-членного гетероарильного кільця, причому, у випадку, коли R^6 заміщений, він містить від 1 до 5 замісників, незалежно у кожному випадку вибраних із: галогену, -OR^I, -NR^IR^J, -CN, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу й C_{1-6} алкілу, заміщеного групою -OR^I;

R^7 вибраний з: H, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси й C_{1-6} алкілу, заміщеного групою -OR^H;

15 m являє собою 1 або 2;

R^A і R^B у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси, фенілу, бензилу або C_{1-4} алкілу, заміщеного групою -OR^H;

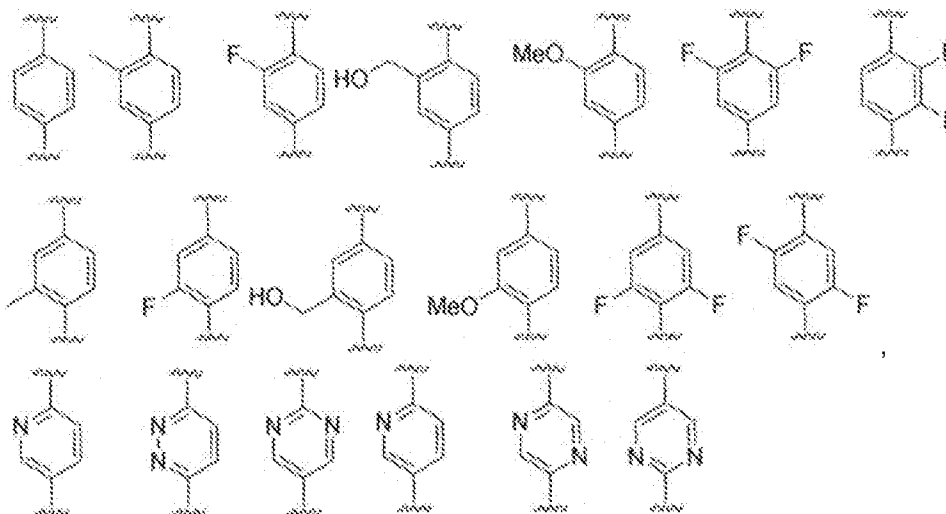
20 R^C , R^D , R^E і R^F у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, незаміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою, C_{1-4} алкілу, заміщеного незаміщеною C_{3-10} карбоциклічною групою, C_{1-4} алкілу, заміщеного C_{3-10} карбоциклічною групою, заміщеною 1 або 2 групами R^H або -OR^H, і 3-10-членної гетероциклічної групи;

R^G , R^I і R^J незалежно у кожному випадку вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси й C_{1-4} алкілу, заміщеного групою -OR^H; і

R^H вибраний з H або C_{1-4} алкілу.

25 2. Сполука за варіантом 1, яка характеризується тим, що A являє собою незаміщений феніл, незаміщений піридин, феніл, заміщений 1-4 групами R^7 , або піридин, заміщений 1-4 групами R^7 .

3. Сполука за варіантом 1, яка характеризується тим, що A вибраний з:



35 4. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^6 являє собою групу, вибрану із заміщеного: фенілу або 6-членного гетероарильного кільця, при цьому необов'язково R^6 заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними з: метилу, фтору або метокси.

5. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^6 являє собою 2-метоксифен-1-іл або 5-фтор-2-метоксифен-1-іл.

40 6. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^5 являє собою H.

7. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^{4a} і R^{4b} незалежно у кожному випадку вибрані з: H, метилу, етилу, циклопропілу або -CH₂OH.

8. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^{4a} і R^{4b} являють собою H.

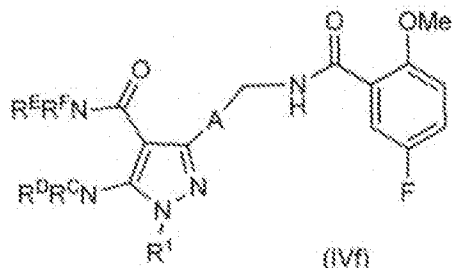
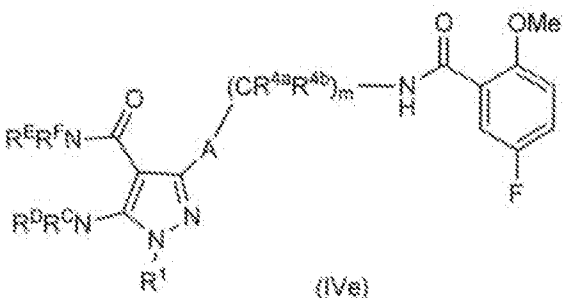
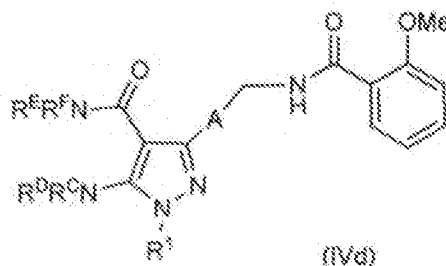
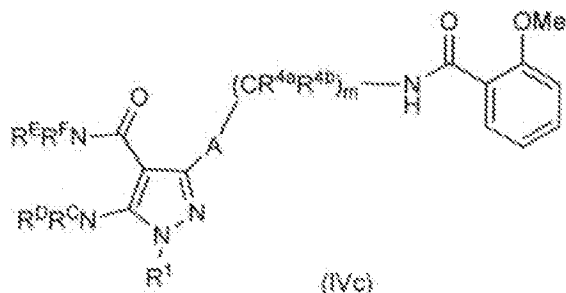
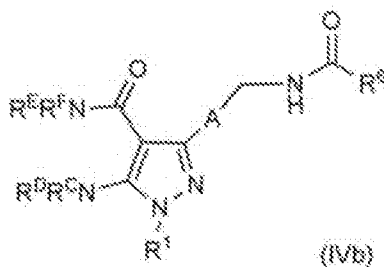
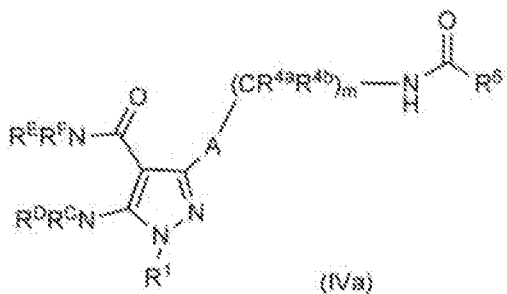
45 9. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що m являє собою 1.

10. Сполука за варіантом 1, яка характеризується тим, що m являє собою 1, R^{4a} і R^{4b} являють собою H, R^5 являє собою H, R^6 являє собою метоксифеніл або метоксифторфеніл, і А являє собою незаміщений феніл або феніл, заміщений однією або двома групами R^7 , при цьому необов'язково R^7 вибраний з: фтору, метилу, метокси і $-\text{CH}_2\text{OH}$.

11. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^2 являє групу, вибрану з: галогену, C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу або $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, причому R^{C} і R^{D} у кожному випадку незалежно вибрані з: H або C_{1-4} алкілу.

12. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^3 являє $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ або $-\text{CHF}_2$.

13. Сполука за варіантом 1, яка характеризується тим, що сполука являє собою сполуку, яка відповідає формулам (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) або (IVf) або її фармацевтично прийнятні солі:



де R^{C} і R^{D} у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, незаміщеної C_{3-10} карбоциклічної групи (необов'язково C_{3-6} карбоциклічної групи), 3-10 -членної гетероциклічної групи (необов'язково 3-6-членної гетероциклічної групи); і

R^{E} і R^{F} у кожному випадку незалежно вибрані з: H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, незаміщеної C_{3-10} карбоциклічної групи (необов'язково C_{3-6} карбоциклічної групи), 3-10 -членної гетероциклічної групи (необов'язково 3-6-членної гетероциклічної групи).

14. Сполука за варіантом 13, яка характеризується тим, що R^{C} , R^{D} , R^{E} і R^{F} являють собою H.

15. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^1 являє групу, вибрану з: C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{2-6} алкілового ефіру, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, C_{3-10} циклоалкілу (переважно C_{3-6} циклоалкілу), C_{6-10} арилу (переважно фенілу), 3-10-членного гетероциклоалкілу (необов'язково 3-6-членного), 3-10-членного гетероарилу (необов'язково 3-6-членного), C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{3-10} циклоалкілом (переважно C_{3-6} циклоалкілом), C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{6-10} арилом (переважно фенілом), C_{1-6} алкілу, заміщеного 3-10-членним гетероциклоалкілом (необов'язково 3-6-членним), й C_{1-6} алкілу, заміщеного 3-10-членним гетероарилом (необов'язково 3-6-членним), причому кожна з вищезгаданих груп є незаміщеною або містить

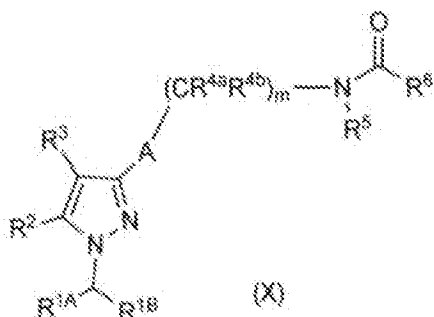
від 1 до 5 замісників, вибраних із: галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкілового ефіру, -OR^A, -CN, =O, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, 5- або 6-членного гетероарилу, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, C₁₋₄алкілу, заміщеного групою -OR^A, C₁₋₄алкокси, заміщеного групою -OR^A, або єдиний атом в R¹ містить два замісники з утворенням 3-6-членного гетероциклоалкільного або циклоалкільного кільця.

16. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів, яка характеризується тим, що R^A вибраний з: H, C C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, бензилу або C₁₋₄алкілу, заміщеного групою -OR^H.

17. Сполука за будь-яким із варіантів 1-14, яка характеризується тим, що R¹ вибраний із заміщених або незаміщених: метилу, етилу, ізо-пропілу, трет-гексилу, трет-бутилу, трифторетилу, пропілового ефіру, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, інданілу, біцикло[3.1.0]гексилу, оксетану, тетрагідропіранілу, фенолу, піридилу, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного оксетаном, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного морфоліном, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного тетразолом, C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного піперидином, і C₁₋₈алкілу (переважно метилу або етилу), заміщеного циклогексолом,

причому R¹ містить від 1 до 5 замісників, вибраних із: -OH, =O, -OMe, -CN, метилу, CF₃, Cl, F, -OBn або -CO₂Et.

18. Сполука за варіантом 1, яка характеризується тим, що сполука являє собою сполуку Формули (X) або її фармацевтично прийнятна сіль:

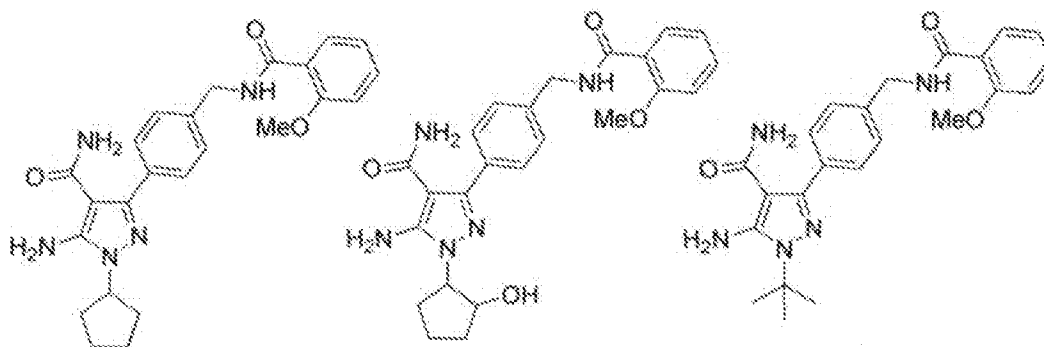


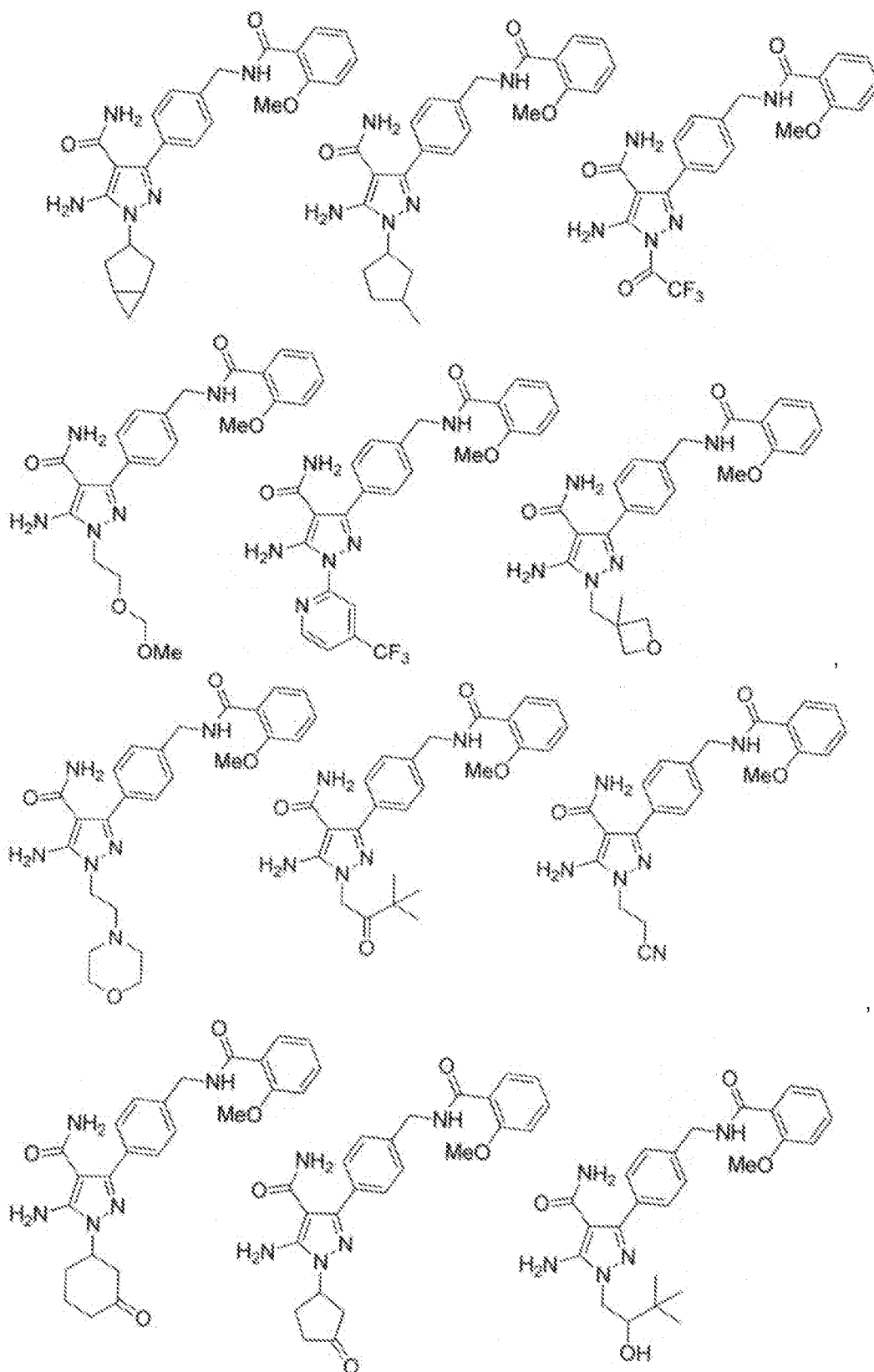
де R^{1A} вибраний з C₁₋₂алкілу або C₁₋₂галогеналкілу, і R^{1B} вибраний з незаміщеного C₁₋₄алкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄алкілу, заміщеного групою OH, C₁₋₄алкілу, заміщеного групою OMe, 5- або 6-членного гетероарилу, 3-6-членного гетероциклоалкільного кільця, фенолу або C₃₋₁₀карбоциклічної групи; за умови, що, якщо R^{1A} являє собою C₁₋₂алкіл, то R^{1B} не є незаміщеним C₁₋₄алкілом.

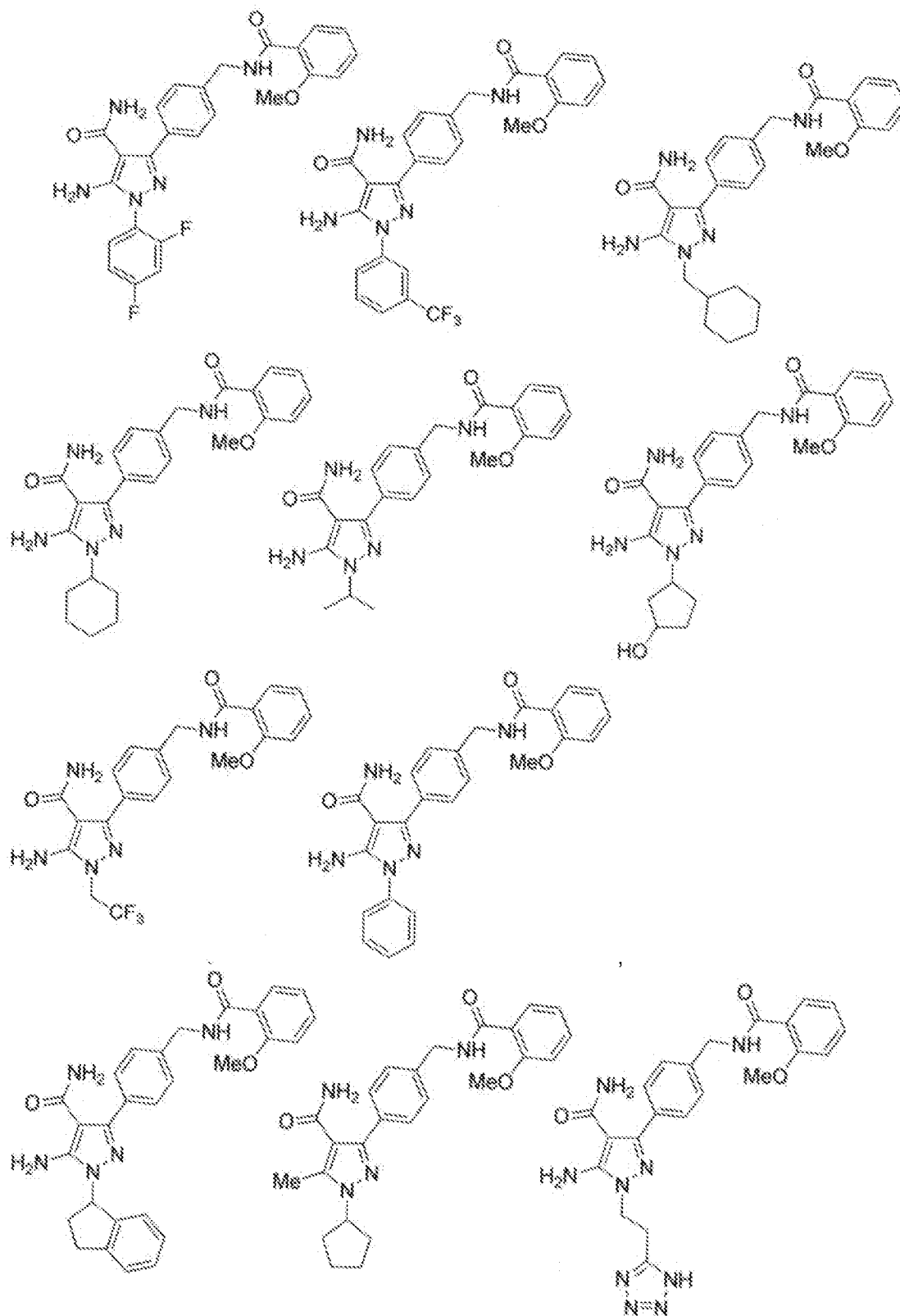
19. Сполука за варіантом 18, яка характеризується тим, що R^{1A} вибраний з метилу, диформметилу або трифторметилу, і R^{1B} вибраний з метилу, етилу, пропілу, трифторметилу, диформметилу, трифторетилу, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OMe, піролідинілу, піперидинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, піридинілу, фенолу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу; за умови, що, якщо R^{1A} не є метилом, то R^{1B} не є метилом, етилом або пропілом.

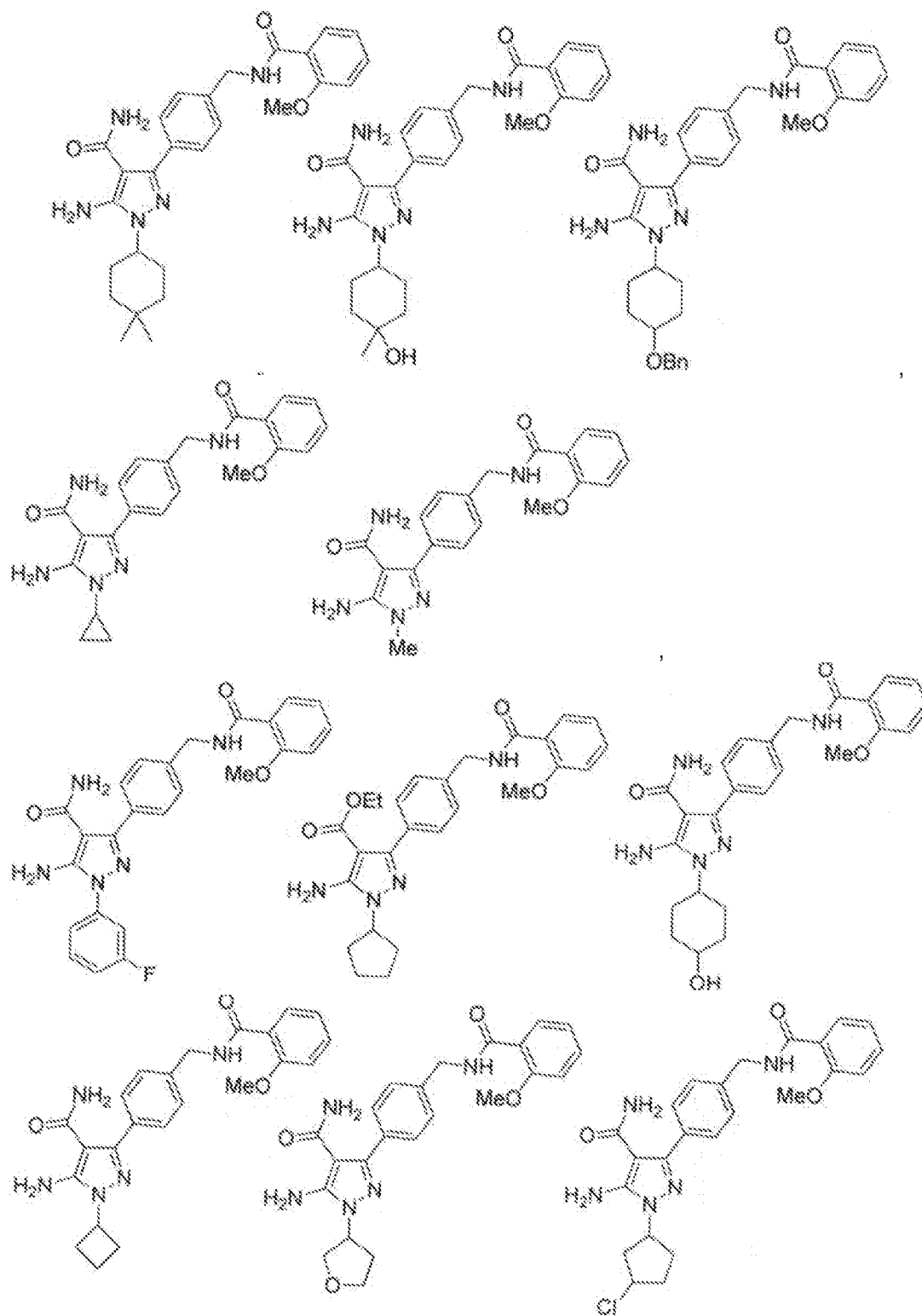
20. Сполука за варіантом 18 або варіантом 19, яка характеризується тим, що R^{1A} являє собою трифторметил.

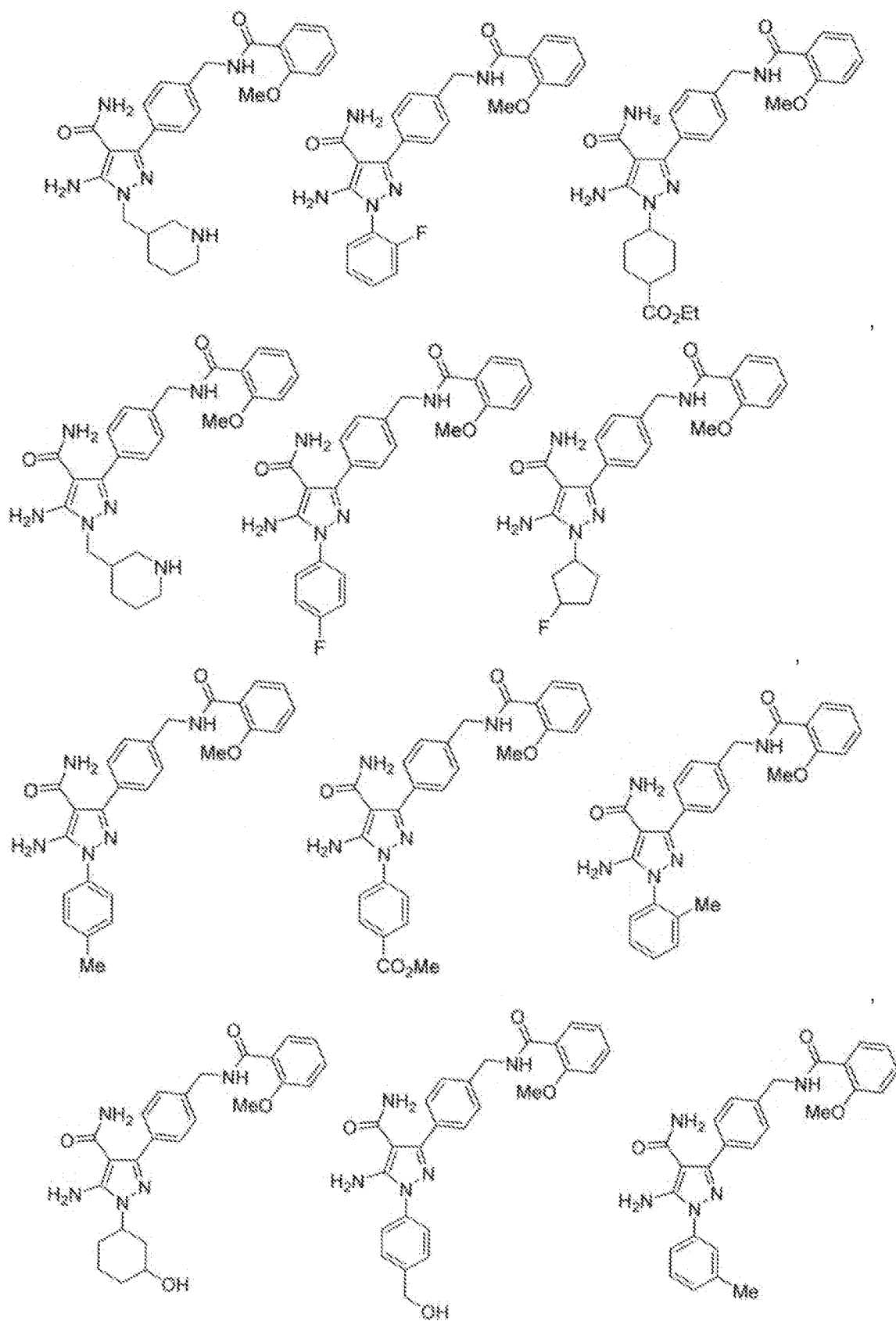
21. Сполука за варіантом 1, яка характеризується тим, що сполука вибрана із наведених нижче сполук або їх фармацевтично прийнятних солей:

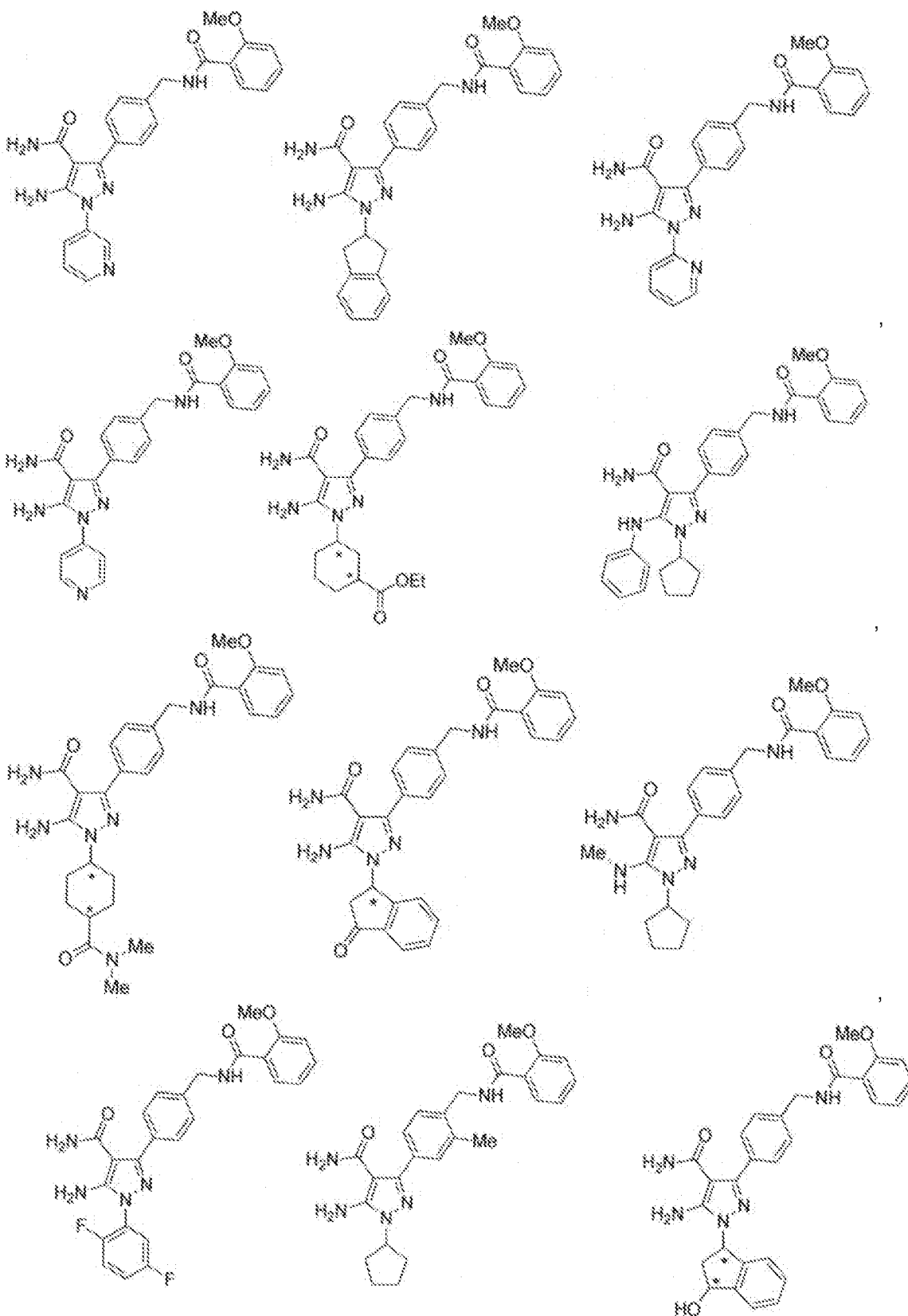


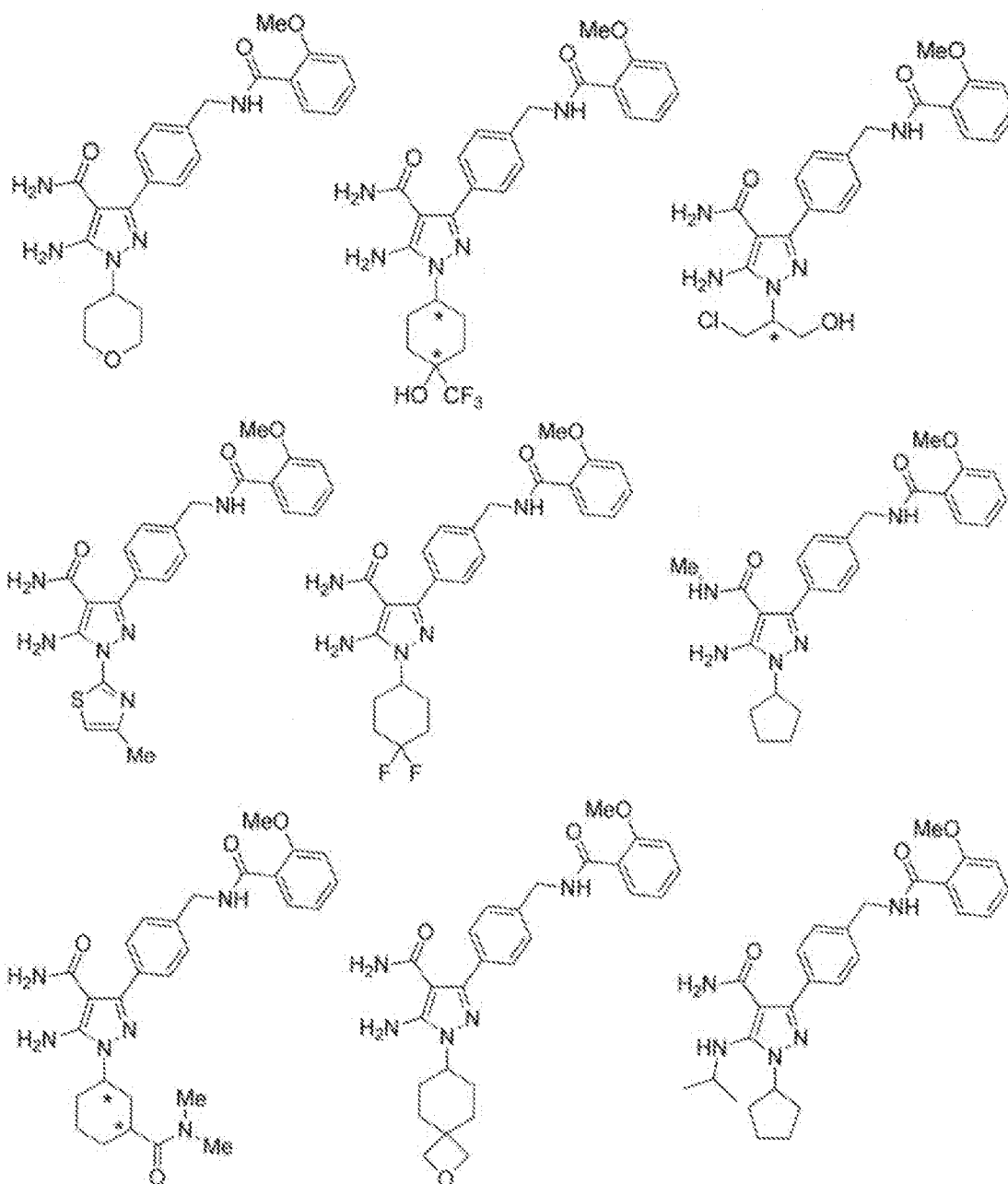


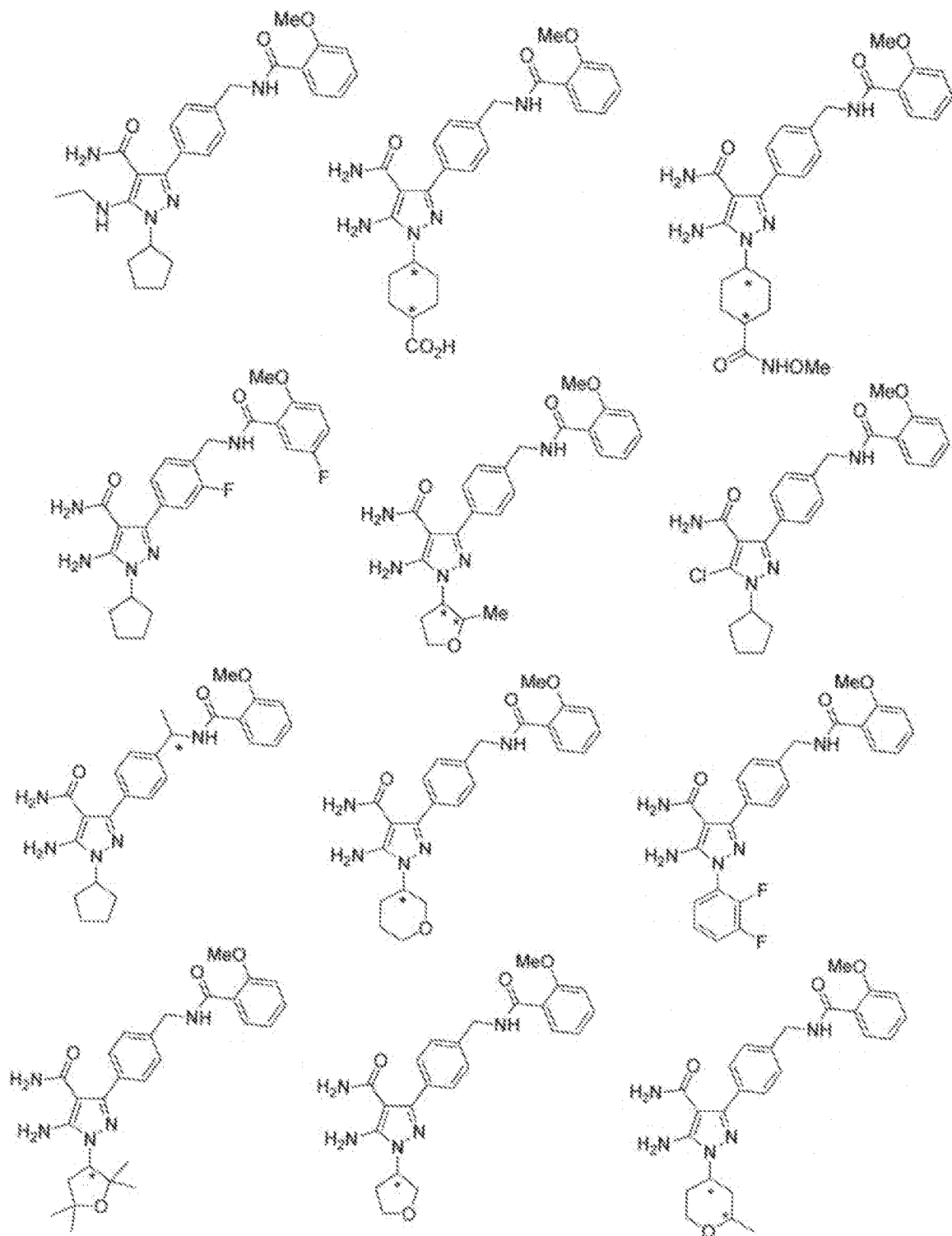


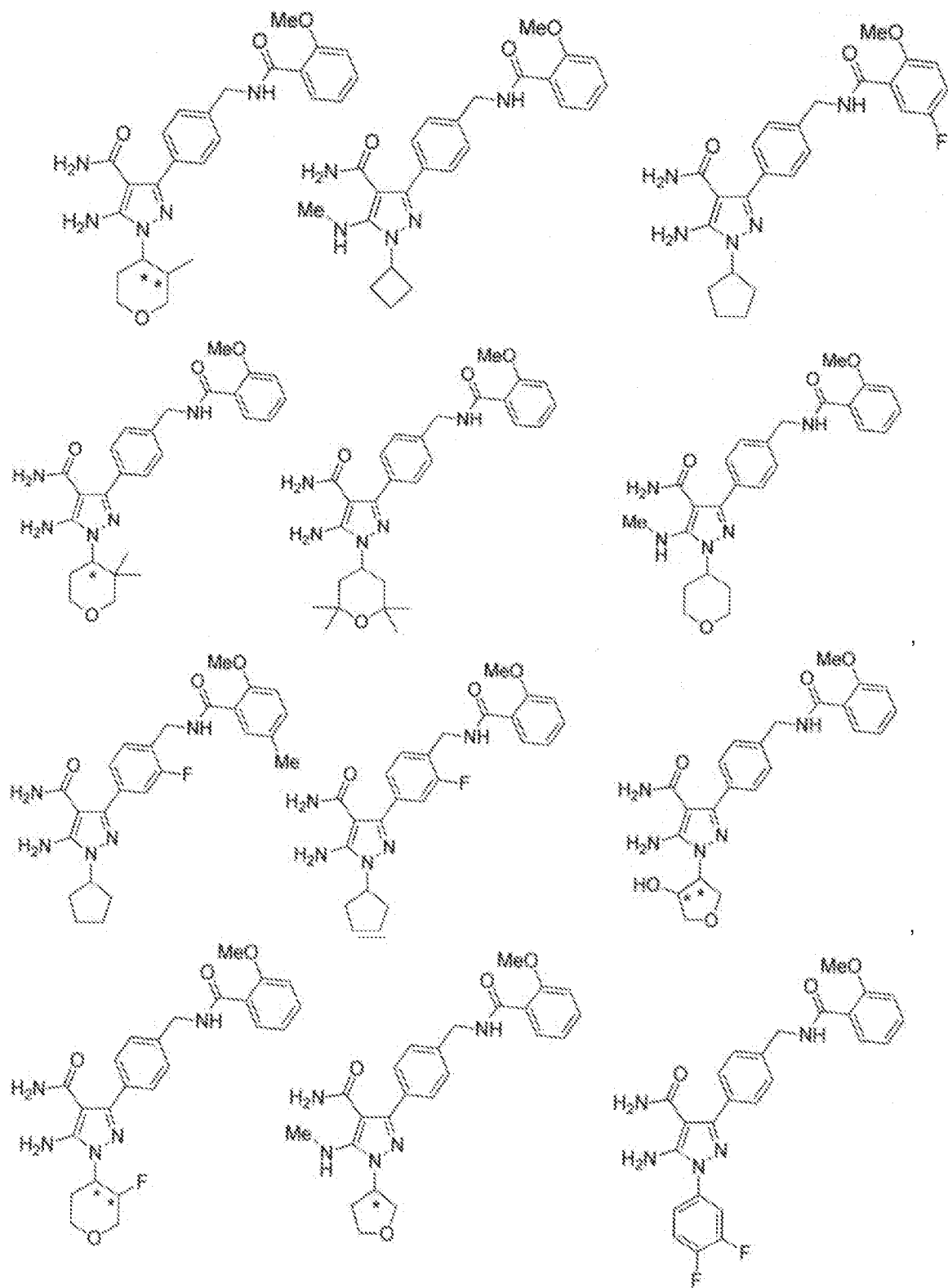


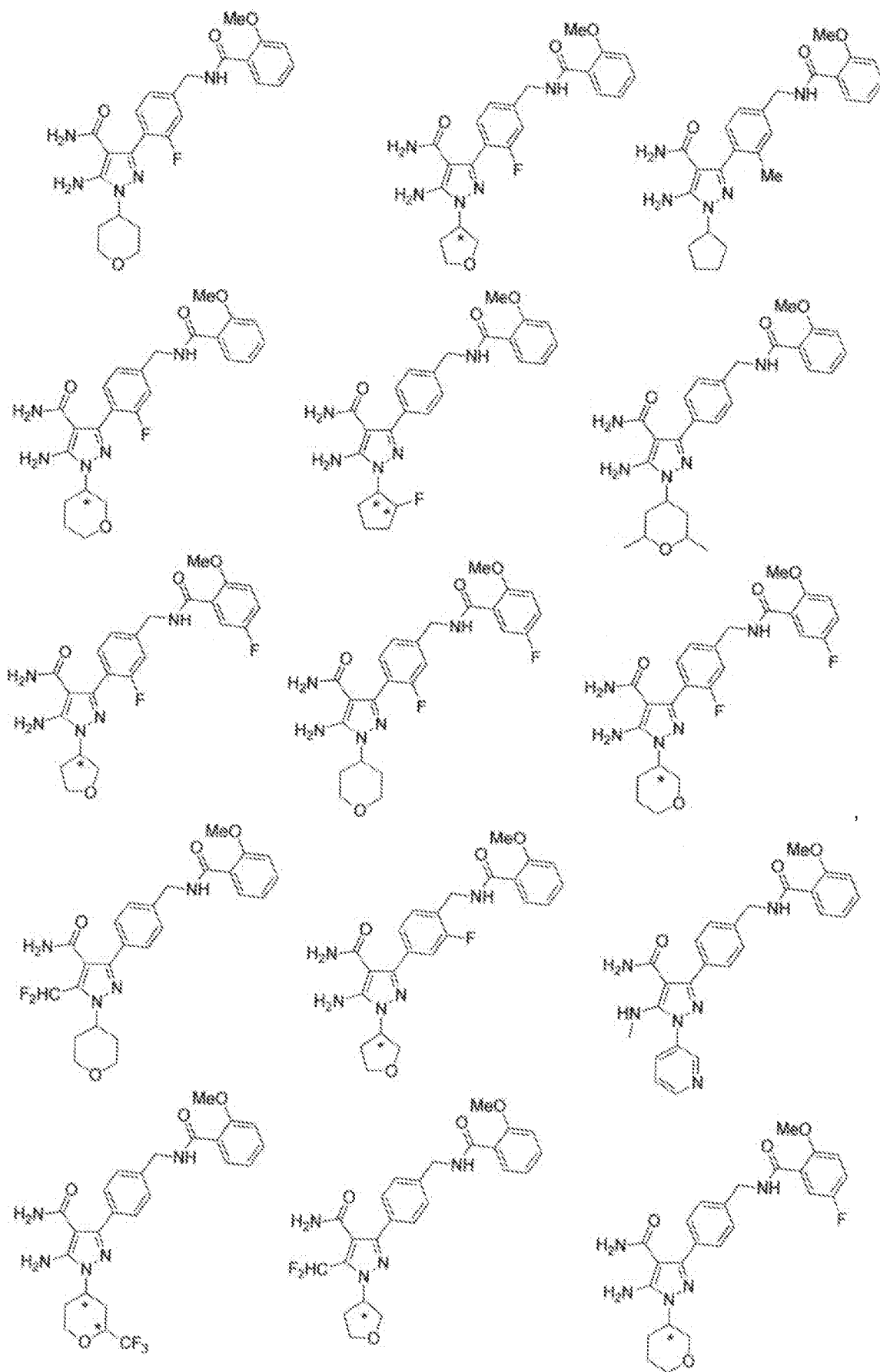


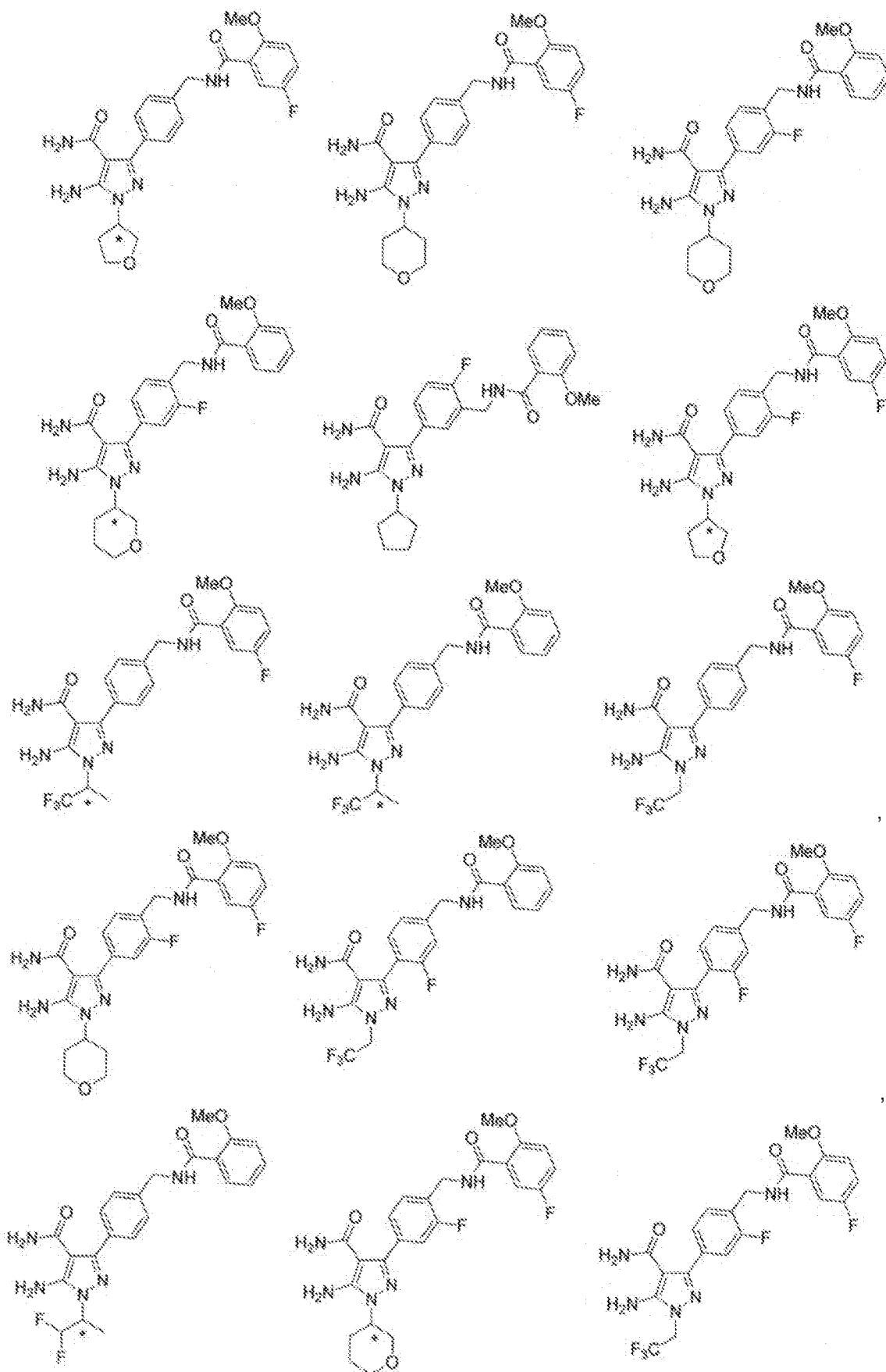


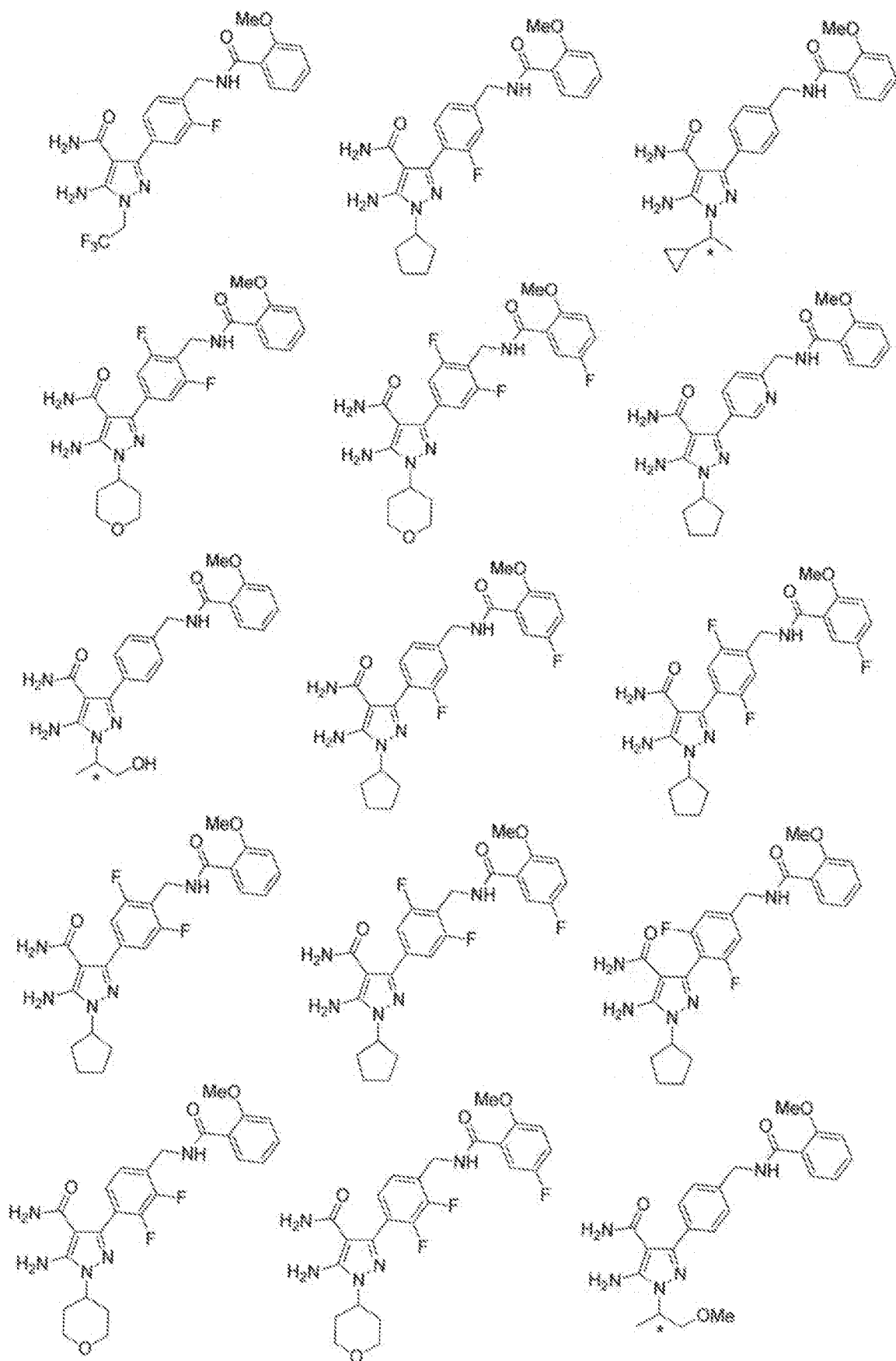


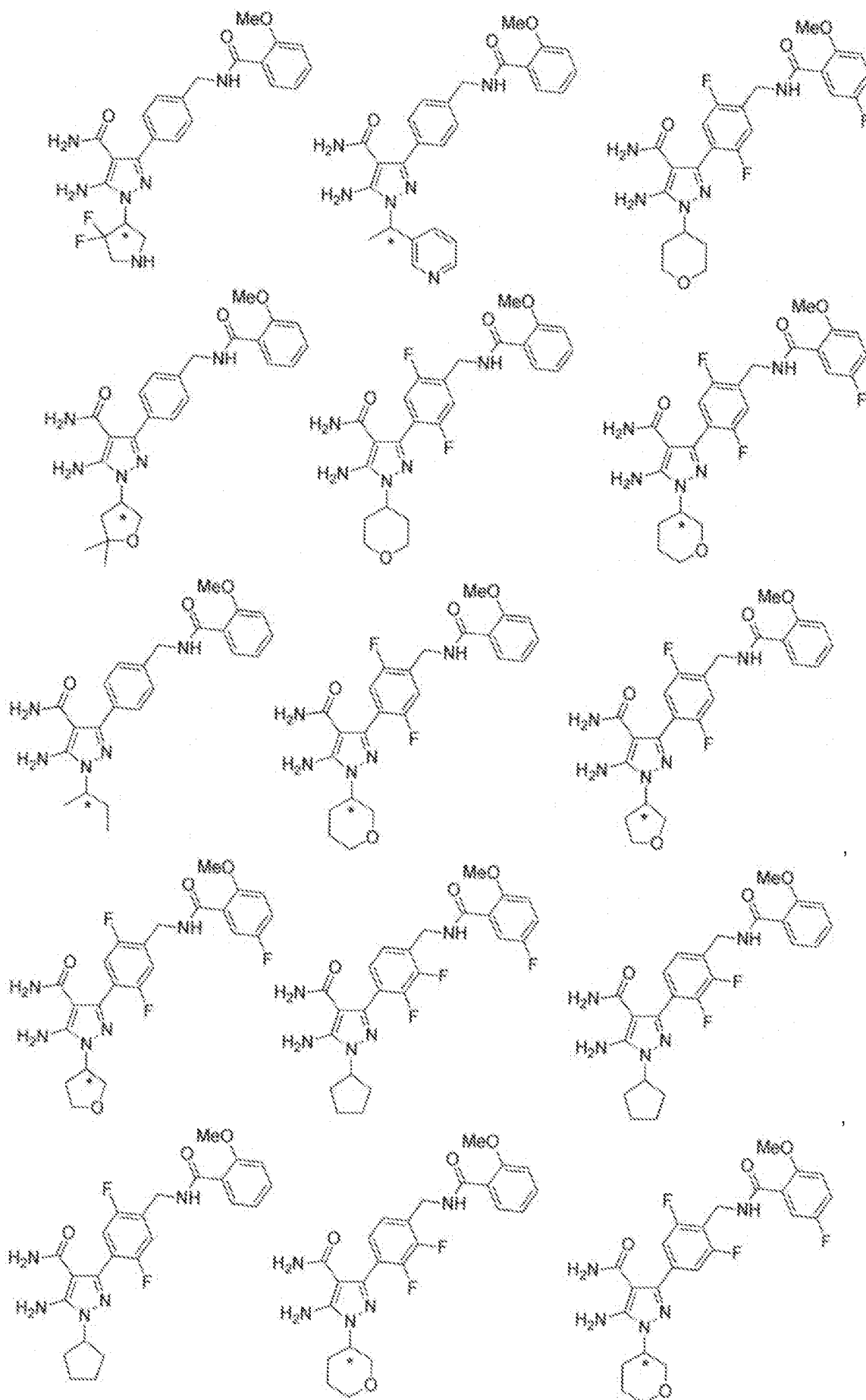


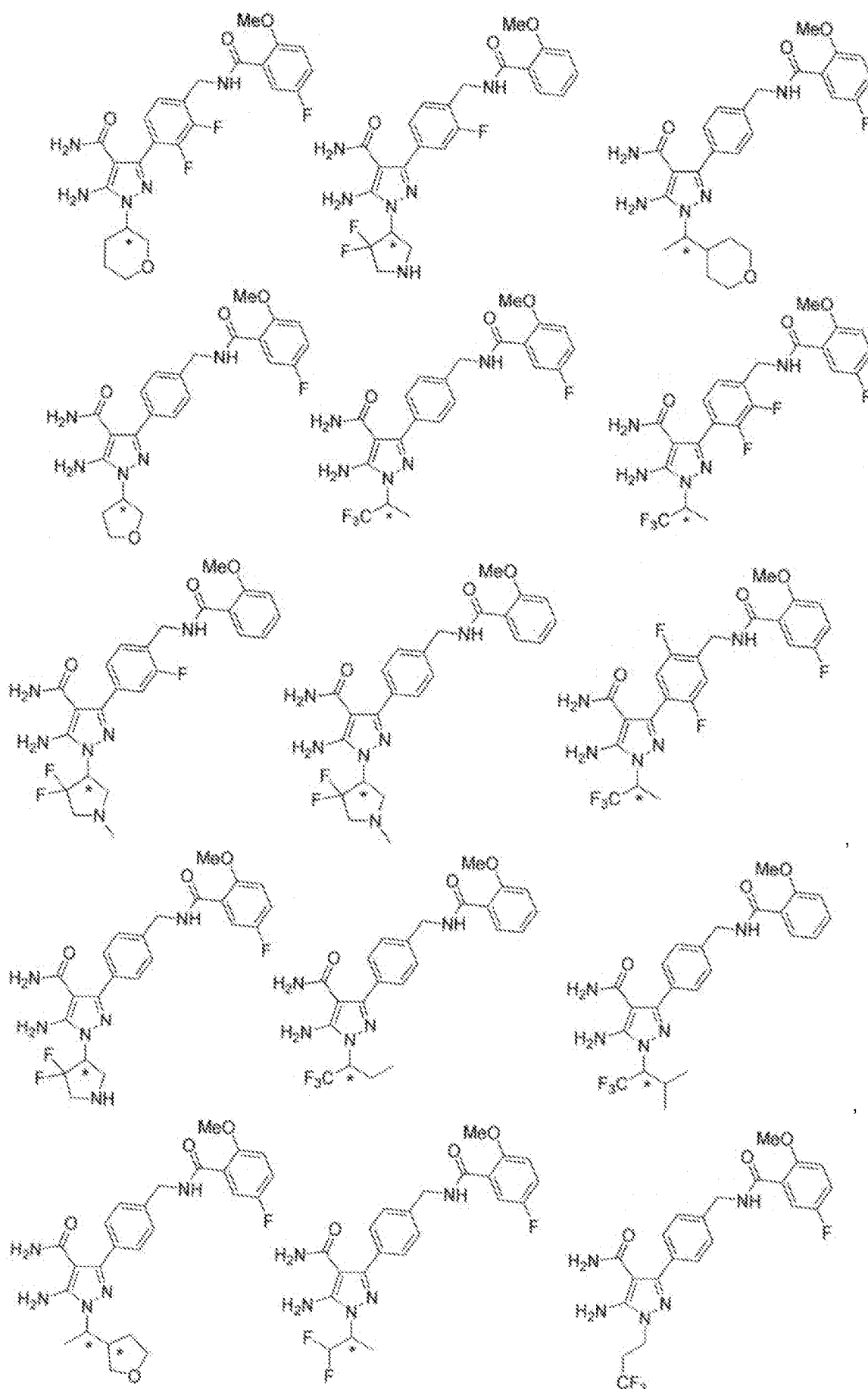


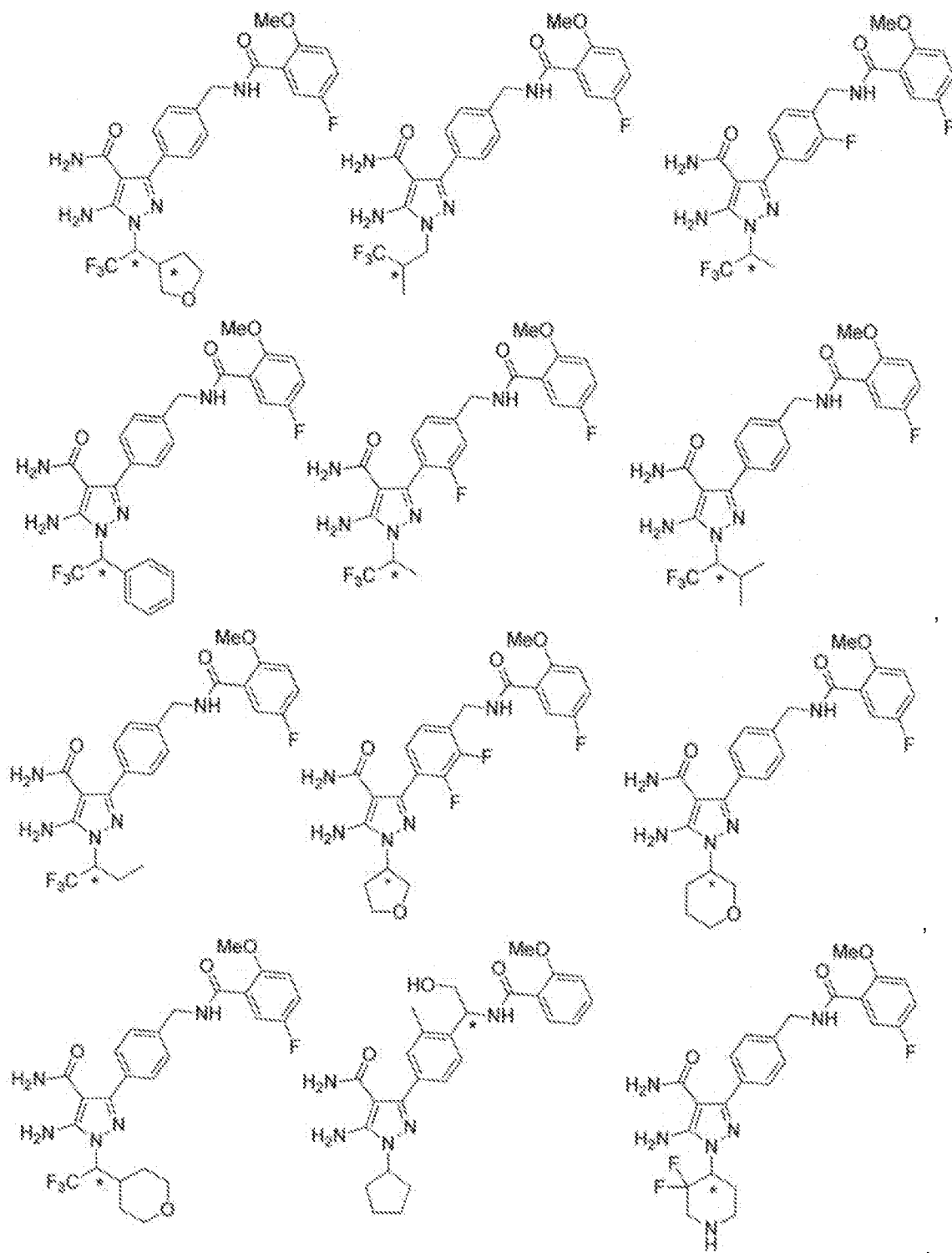


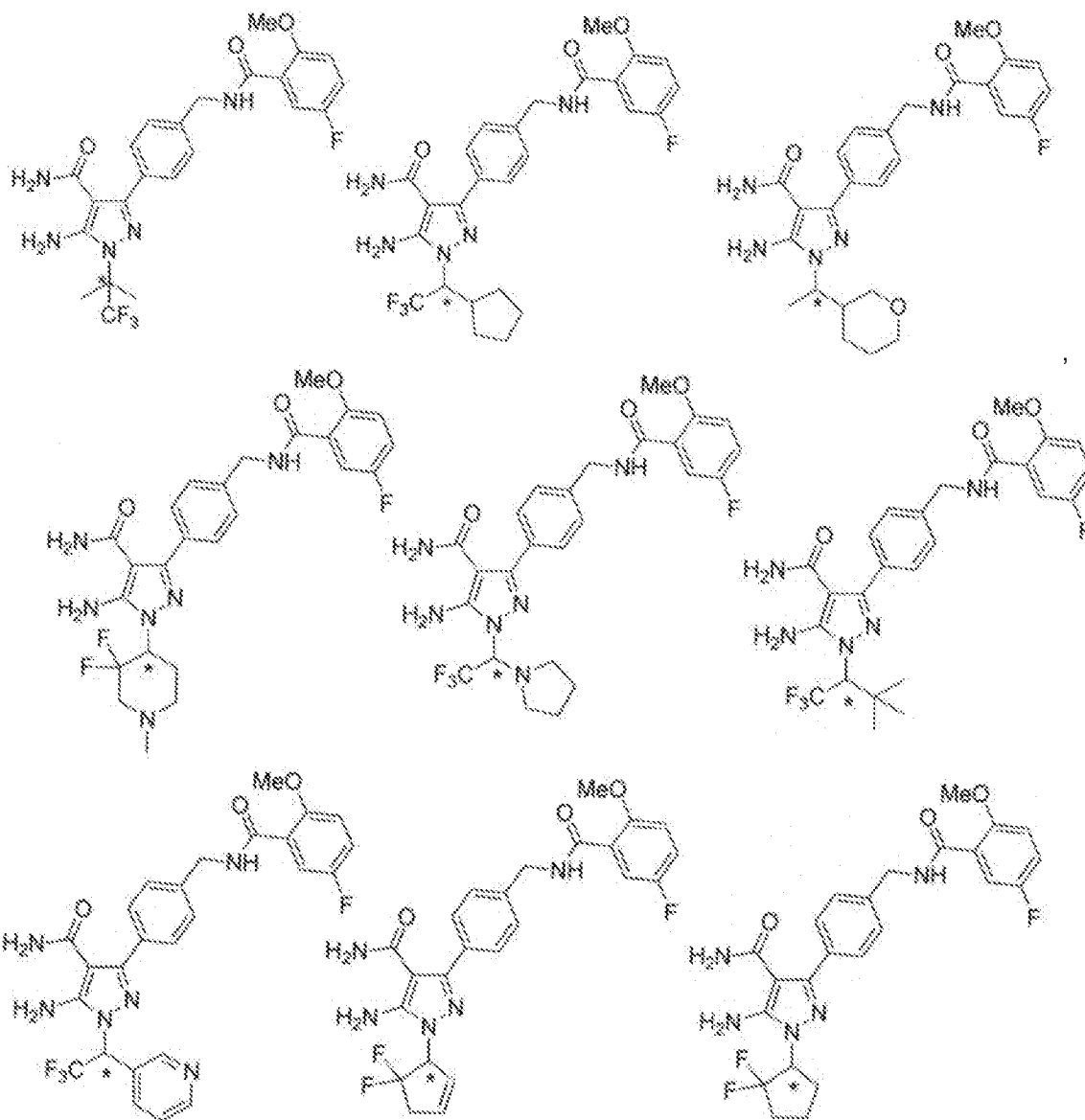


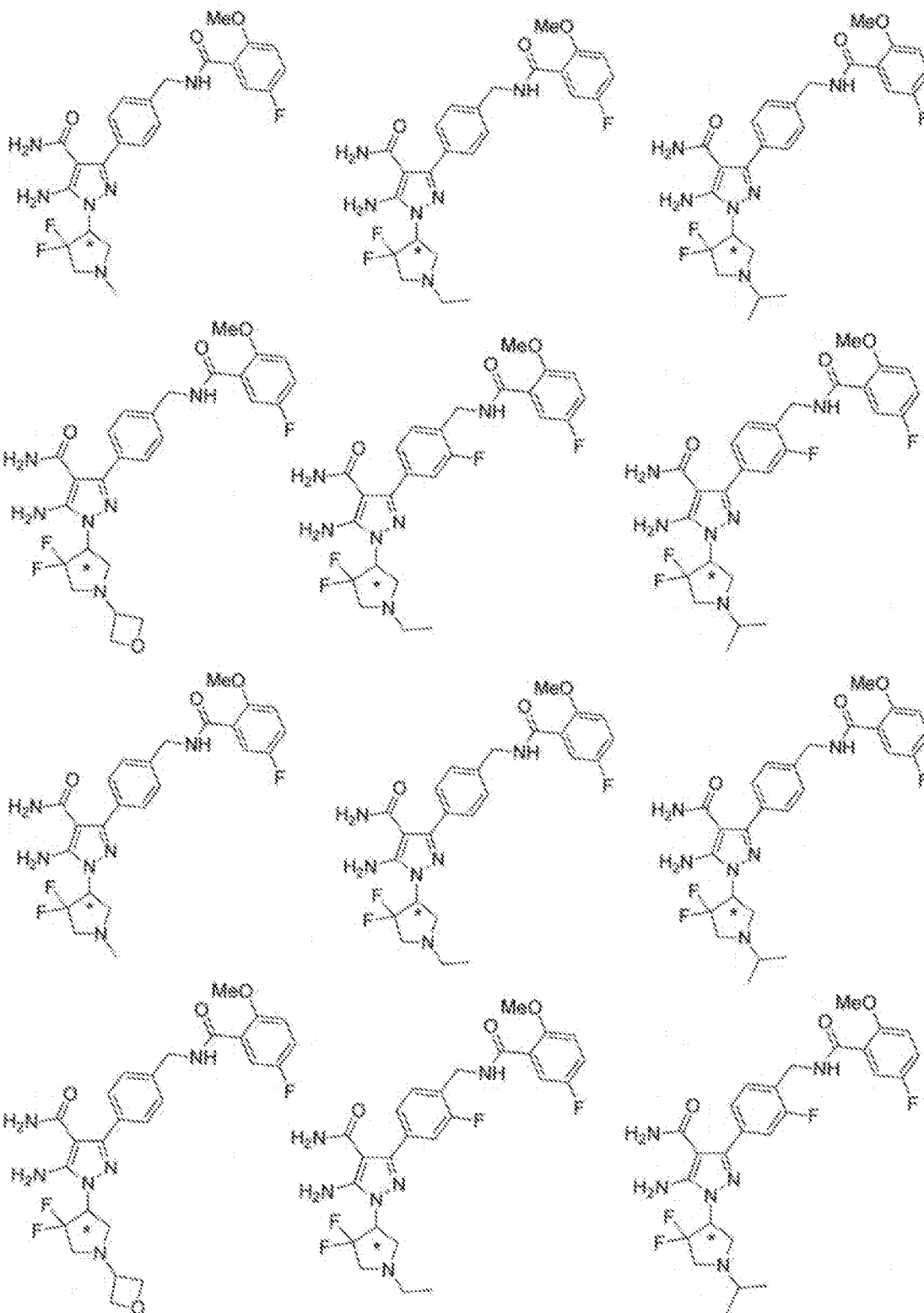


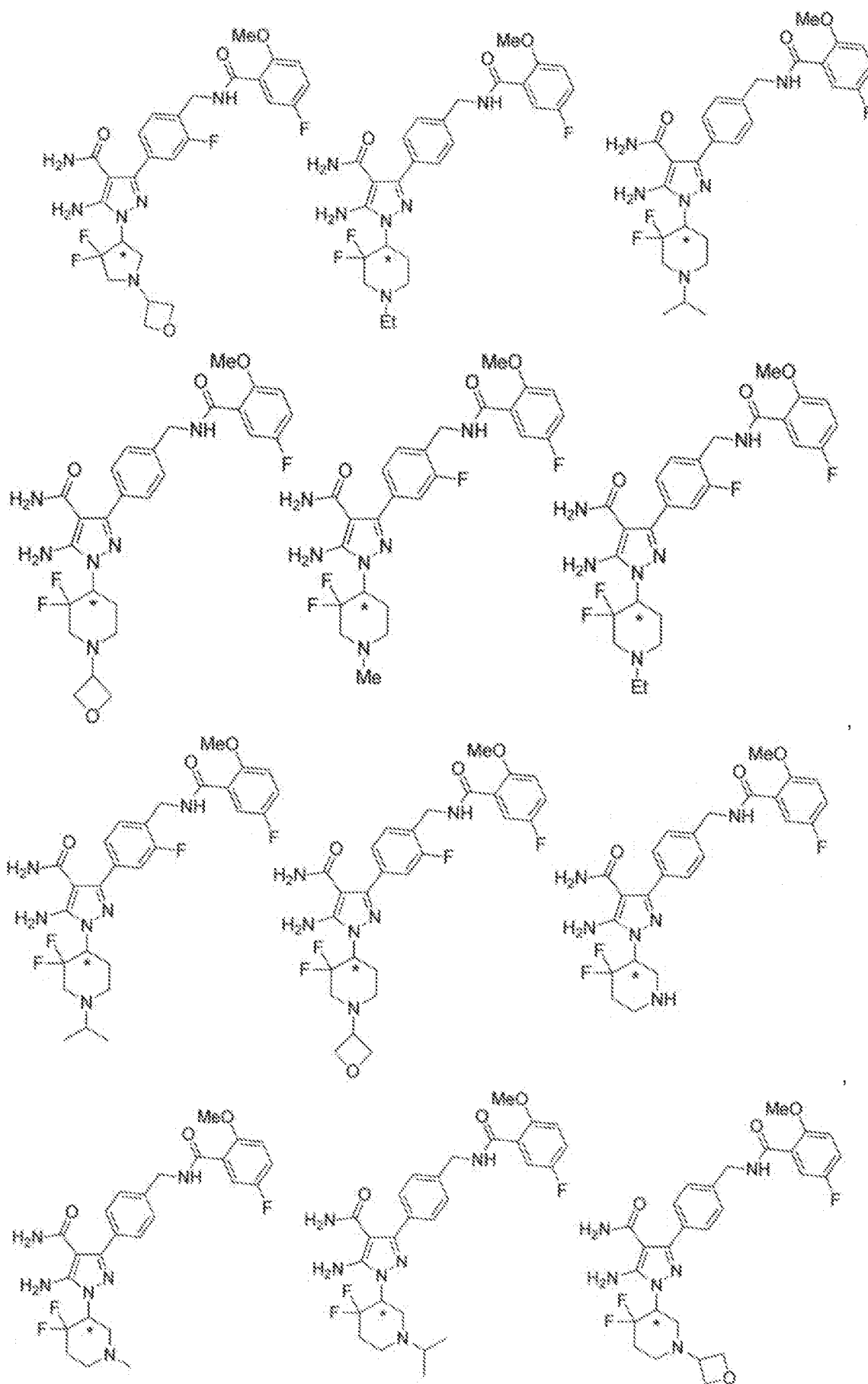


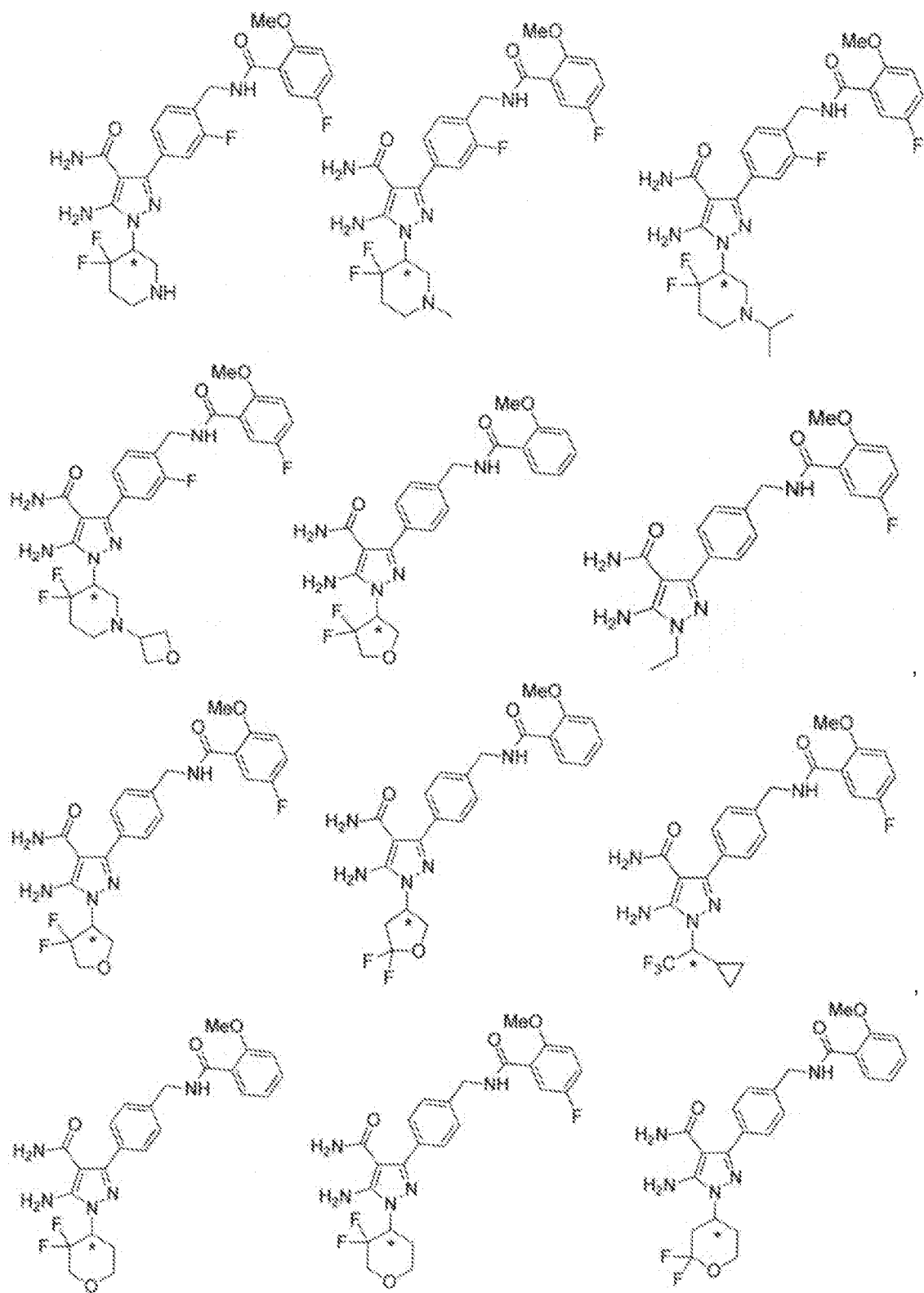


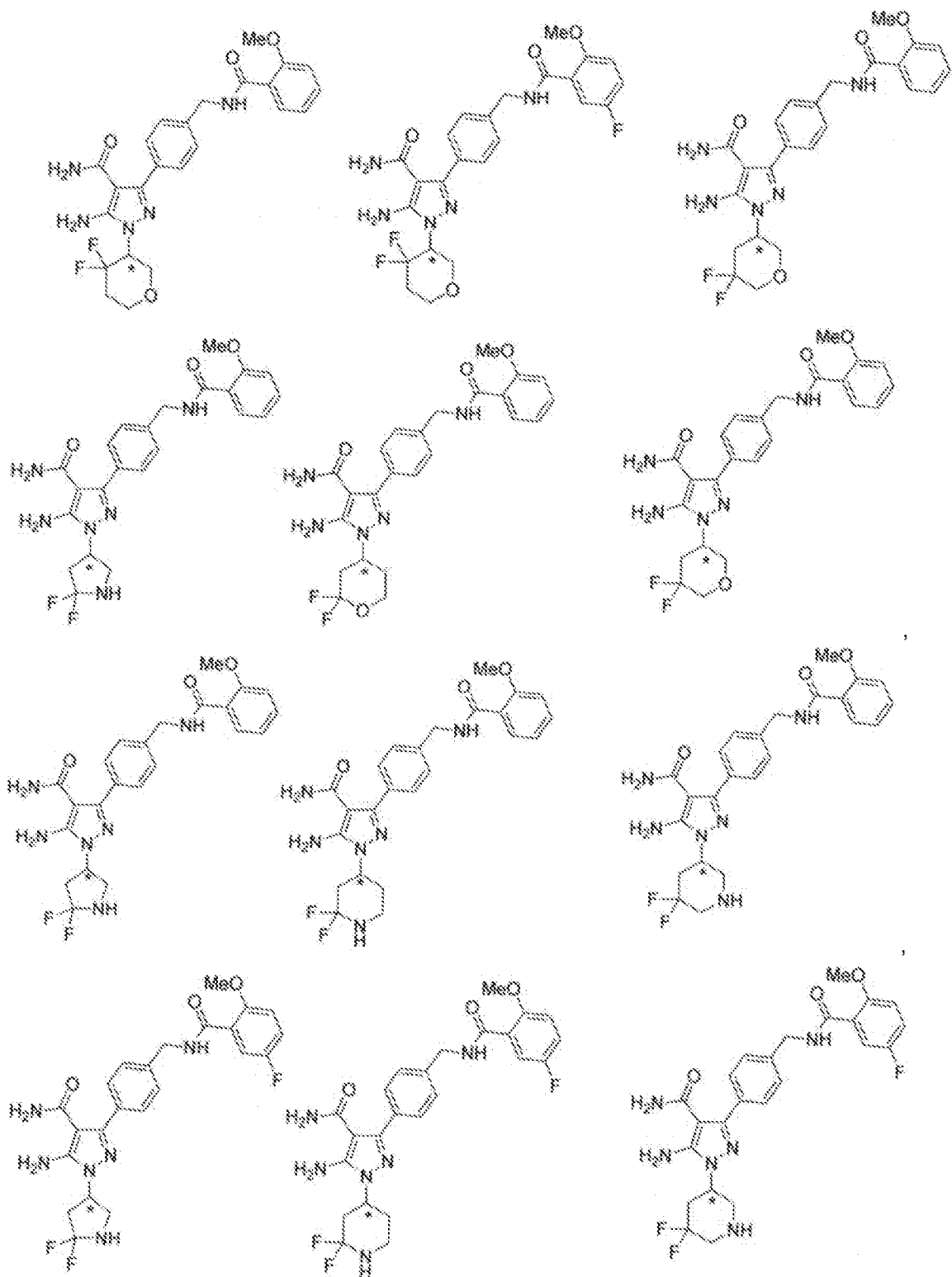


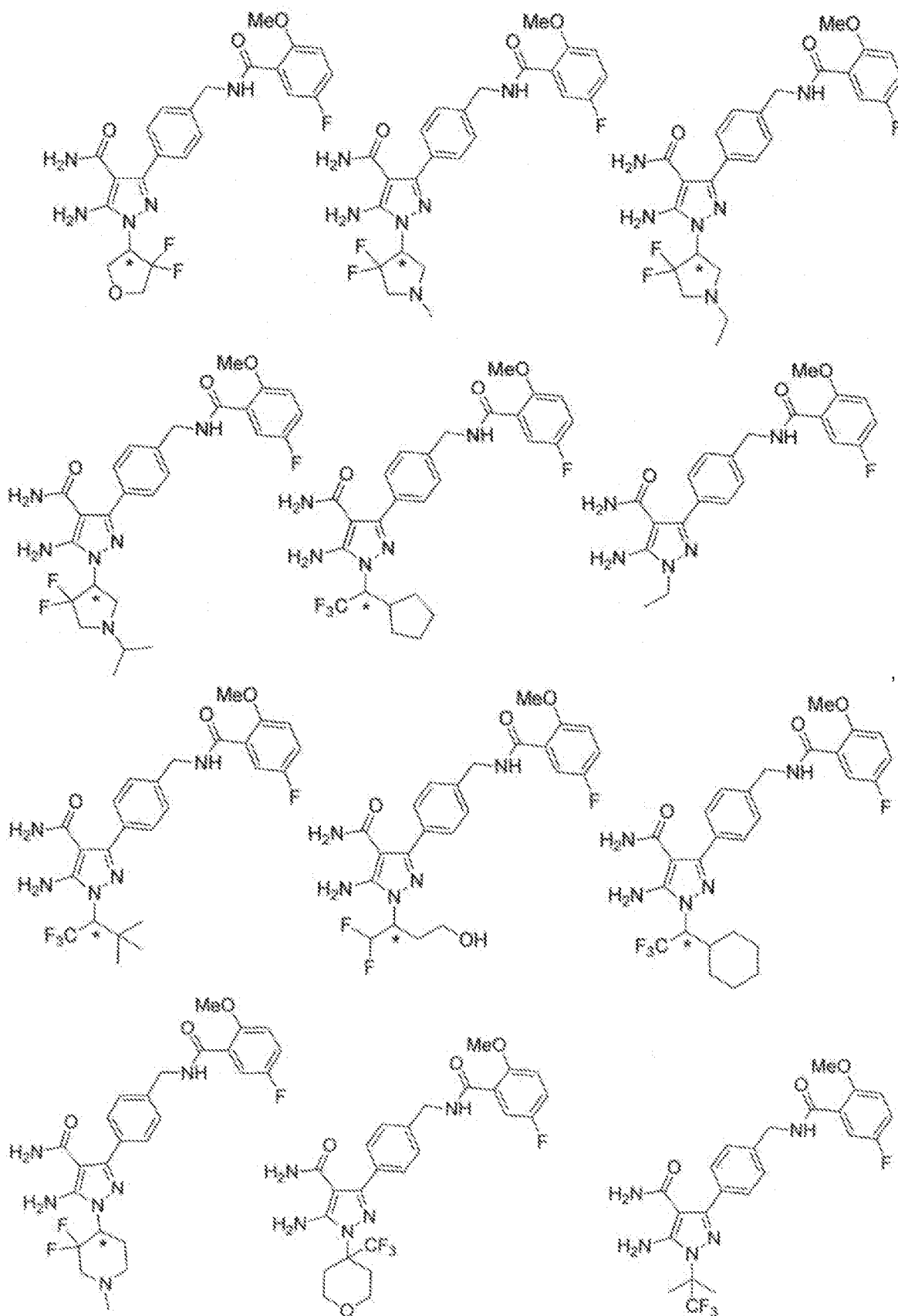












5

22. Сполука за будь-яким із попередніх варіантів для застосування як лікарського засобу.
 23. Сполука за будь-яким із варіантів 1-21 для застосування в лікуванні стану, що модулюється кіназою ВТК.

24. Сполука за варіантом 23, яка характеризується тим, що стан, що модулюється кіназою ВТК, являє собою рак, лімфому, лейкоз, аутоімунні захворювання, запальні порушення, гетероімунні стани або фіброз.

25. Сполука за варіантом 23 або варіантом 24, яка характеризується тим, що стан, що модулюється кіназою ВТК, вибраний з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу ABC, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, неходжкінської В-клітинної лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, раку кісток, метастазів у кістці, артрити, розсіяного склерозу, остеопорозу, синдрому подразненого кишечника, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, синдрому Шегрена та вовчанки.

26. Сполука за будь-яким із варіантів 1-21 для застосування в лікуванні: раку, лімфоми, лейкозу, аутоімунного захворювання, запального порушення, гетероімунних станів або фіброзу.

27. Сполука за будь-яким із варіантів 1-21 для застосування в лікуванні стану, вибраного з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу ABC, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, раку кісток, метастазів у кістці, фолікулярної лімфоми, хронічної лімфоцитарної лімфоми, В-клітинного пролімфоцитарного лейкозу, лімфоплазматичної лімфоми, лімфоми маргінальної зони селезінки, плазмочитарної мієломи, плазмацитоми, екстранодальної В-клітинної лімфоми маргінальної зони, нодальної В-клітинної лімфоми маргінальної зони, медіастинальної (тимусної) В-великоклітинної лімфоми, внутрішньосудинної великоклітинної В-клітинної лімфоми, первинної ефузійної лімфоми, лімфоми/лейкозу Беркитта, лімфатоїдного гранулематозу, запального захворювання кишечника, артрити, вовчанки, ревматоїдного артрити, псоріатичного артрити, остеоартрити, хвороби Стілла, ювенільного артрити, діабету, міастенії гравіс, тироїдиту Хашімото, тироїдиту Орда, хвороби Граве, синдрому Шегрена, розсіяного склерозу, синдрому Пйєна-Барре, гострого дисемінованого енцефаломієліту, хвороби Адісона, синдрому опсуклонус-міоклонус, анкілозуючого спондиліту, синдрому антифосфоліпідних антитіл, апластичної анемії, аутоімунного гепатиту, целіакії, синдрому Гудпасчера, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, неврити зорового нерва, склеродермії, первинного біліарного цирозу, синдрому Рейтера, артеріїту Такаюсу, скроневого артеріїту, теплової аутоімунної гемолітичної анемії, гранулематозу Вегенера, псоріазу, загальної алопеції, хвороби Бехчета, хронічної втоми, вегето-судинної дистонії, ендометріозу, інтерстиціального циститу, нейроміотонії, склеродермії, вульводинії, реакції "трансплантат проти хазяїна", трансплантації, трансфузії, анафілаксії, алергії, гіперчутливості I типу, алергічного кон'юнктивіту, алергічного риніту, atopічного дерматиту, астми, апендициту, блефариту, бронхоеліту, бронхіту, бурситу, цервіциту, холангіту, холецистити, коліту, кон'юнктивіту, циститу, дакриодентиту, дерматиту, дерматоміозиту, енцефаліту, ендокардиту, ендометриту, ентериту, ентероколіту, епікондиліту, епідидиміту, фасціїту, фіброзиту, гастриту, гастроентериту, гепатиту, гнійного гідраденіти, ларингіту, маститу, менінгіту, мієліту, міокардиту, міозиту, нефриту, оофориту, орхіту, остеїту, отиту, панкреатиту, паротиту, перикардиту, перитоніту, фарингіту, плевриту, флебіту, пневмоніту, пневмонії, проктиту, простатиту, пієлонефриту, риніту, сальпінгіту, синуситу, стоматиту, синовіту, тендоніту, тонзиліту, увеїту, вагініту, васкуліту, вульвіту, фіброзу легенів, ідіопатичного фіброзу легенів (ІФЛ), звичайного інтерстиціального пневмоніту (UIP, ЗІП), інтерстиціальної хвороби легенів, криптогенного фіброзуючого альвеоліту (CFA, КФА), облітеруючого бронхоеліту, бронхоектазу, жирової хвороби печінки, стеатозу (наприклад, неалкогольного стеатогепатиту (NASH, НАЖБП), холестатичної хвороби печінки (наприклад, первинного біліарного цирозу (PBC, ПБЦ), цирозу, алкогольного фіброзу печінки, ушкодження жовчних проток, біліарного фіброзу, холестазу або холангіопатії. У деяких варіантах реалізації, печінковий фіброз або фіброз печінки включає наступні стани, але не обмежується ними: фіброз печінки, асоційований з алкоголізмом, вірусною інфекцією, наприклад, гепатитом (наприклад, гепатитом С, В або D), аутоімунним гепатитом, неалкогольним стеатозом печінки (NAFLD, НАЖБП), прогресуючим масовим фіброзом, впливом токсинів або подразнених факторів (наприклад, алкоголю, фармацевтичних засобів і токсинів навколишнього середовища), фіброзом нирок (наприклад, хронічним фіброзом нирок), нефропатіями, асоційованими з ушкодженням/фіброзом (наприклад, хронічні нефропатії, асоційовані з діабетом (наприклад, діабетична нефропатія)), вовчанкою, склеродермією нирок, гломерулярним нефритом,

фокально-сегментарним гломерулосклерозом, IgA-нефропатією, фіброзом нирок, асоційованим із хронічною хворобою нирок людини (СКД, ХХН), хронічною прогресуючою нефропатією (СРН, ХПН), тубулоінтерстиціальним фіброзом, обструкцією сечоводу, хронічною уремією, хронічним інтерстиціальним нефритом, радіаційною нефропатією, гломерулосклерозом, прогресуючим гломерулонефрозом (РГН, ПГН), ендотеліальною/тромботичною мікроангіопатією, нефропатією, асоційованою з ВІЛ, або фіброз, асоційований з впливом токсину, подразнюючого фактора або хіміотерапевтичного агента, фіброз, асоційований із склеродермією, фіброз кишечника, індукований радіацією, фіброз, асоційований із запальним захворюванням верхніх відділів кишечника, таким як стравохід Барретта та хронічний гастрит, і/або фіброз, асоційований із запальним захворюванням нижніх відділів кишечника, таких як запальне захворювання кишечника (ІБД), виразковий коліт і хвороба Крона, віковою дегенерацією жовтої плями, діабетичною ретинопатією, ретинопатією недоношених і неоваскулярною глаукомою.

28. Сполука за будь-яким із варіантів 1-21 для застосування одночасно, послідовно або окремо з додатковим протипухлинним агентом в лікуванні раку, лімфоми, лейкозу, аутоімунного захворювання, запальних порушень, гетероімунних станів або фіброзу.

29. Фармацевтична композиція, яка характеризується тим, що зазначена фармацевтична композиція містить сполуку за будь-яким із варіантів 1-21 і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

30. Фармацевтична композиція за варіантом 29, яка характеризується тим, що зазначена композиція являє собою комбінований продукт і містить додатковий фармацевтично активний агент.

31. Спосіб лікування станів, що модулюються кіназою ВТК, причому зазначений спосіб включає введення терапевтичної кількості сполуки за варіантами 1-21, пацієнту, що має в цьому потребу.

32. Спосіб за варіантом 31, який характеризується тим, що стан, що модулюється кіназою ВТК, являє собою рак, лімфому, лейкоз, аутоімунні захворювання, запальні порушення, гетероімунні стани або фіброз.

33. Спосіб лікування стану, вибраного з: раку, лімфоми, лейкозу, аутоімунних захворювань, запальних порушень, гетероімунних станів або фіброзу, причому зазначений спосіб включає введення терапевтичної кількості сполуки за будь-яким із варіантів 1-21, пацієнту, що має в цьому потребу.

34. Спосіб за варіантом 33, який характеризується тим, що стан вибраний з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу АВС, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, раку кісток, метастазів у кістці, артрити, розсіяного склерозу, остеопорозу, синдрому подразненого кишечника, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, вовчанки, синдрому Шегрена та порушень, асоційованих із трансплантатом нирки.

35. Спосіб лікування стану, вибраного з раку, лімфоми, лейкозу, аутоімунних захворювань, запальних порушень, гетероімунних станів або фіброзу, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із варіантів 1-21, одночасно, послідовно або окремо з додатковим протипухлинним агентом пацієнту, що має в цьому потребу.

36. Спосіб за варіантом 35, який характеризується тим, що стан вибраний з: В-клітинного злоякісного утворення, В-клітинної лімфоми, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми, хронічного лімфоцитарного лейкозу, неходжкінської лімфоми, наприклад, дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми типу АВС, мантийноклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, В-клітинної неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, множинної мієломи, раку кісток, метастазів у кістці, артрити, розсіяного склерозу, остеопорозу, синдрому подразненого кишечника, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, вовчанки, синдрому Шегрена та порушень, асоційованих із трансплантатом нирки.

37. Спосіб отримання комбінованого продукту, причому зазначений спосіб включає забезпечення сполуки за будь-яким із варіантів 1-21 одночасно, послідовно або окремо з протипухлинним агентом.

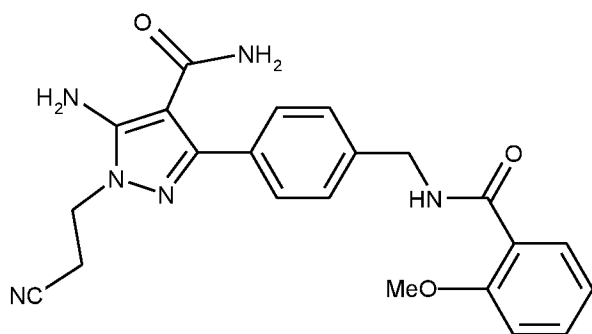
38. Застосування сполуки за будь-яким із варіантів 1-21 у виготовленні лікарського засобу для лікування стану, що модулюється тирозинкіназою Брутона.

39. Застосування сполуки за будь-яким із варіантів 1-21 в комбінованій терапії з протипухлинним агентом.

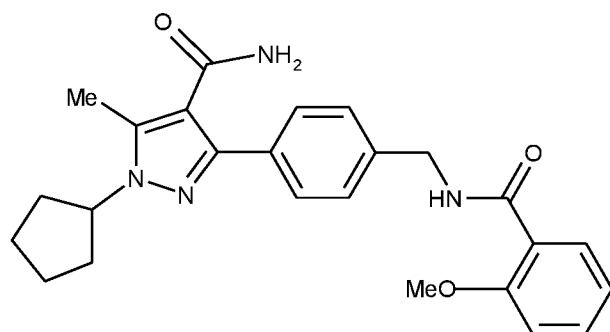
ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1 Сполука, вибрана з групи, яку складають:

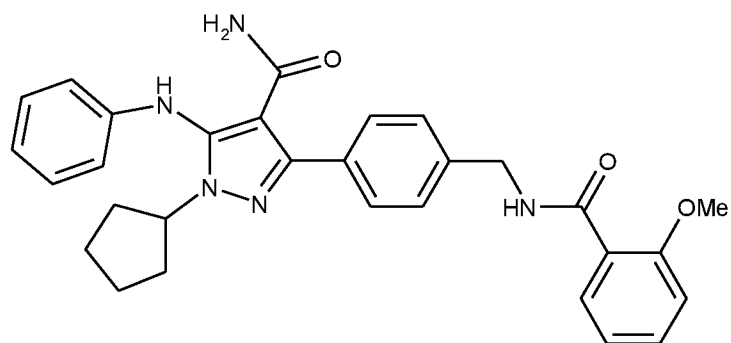
5



,

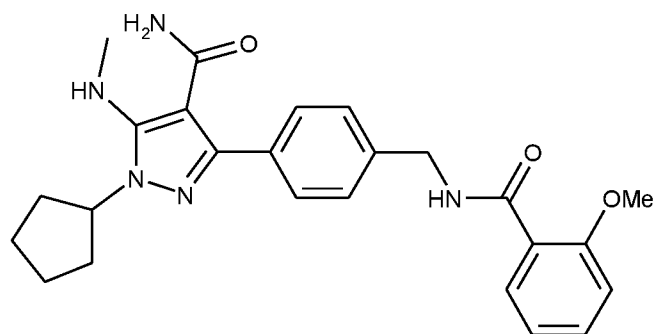


,

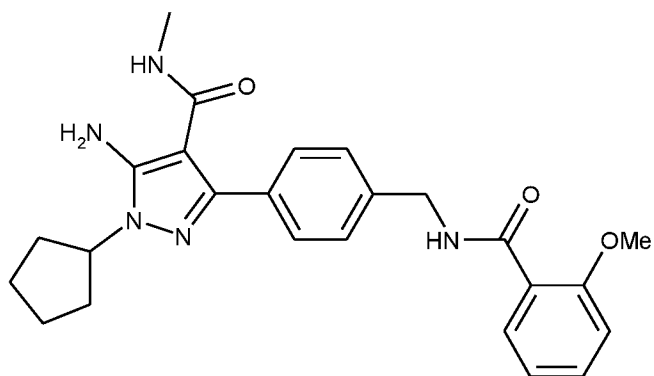


,

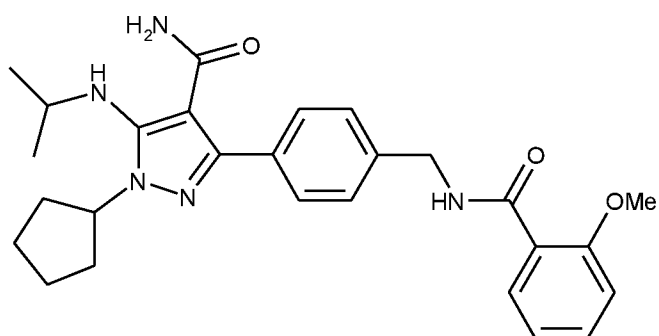
10



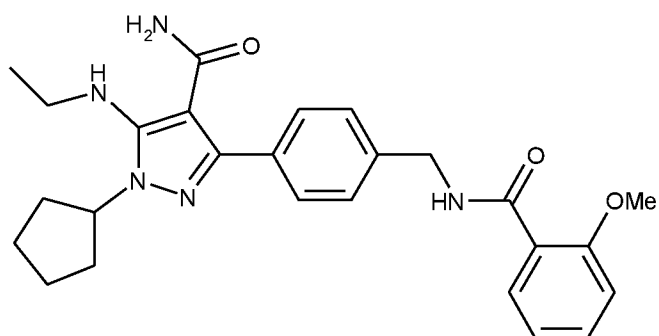
,



,

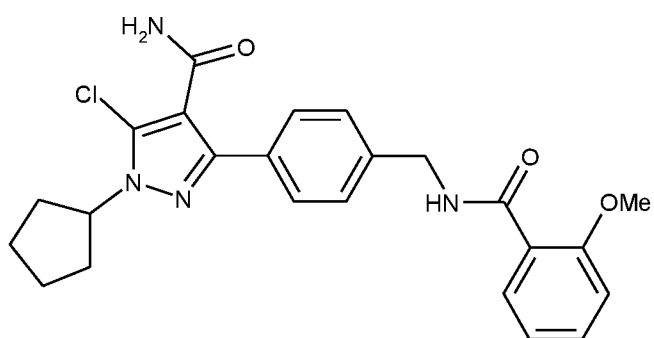


,

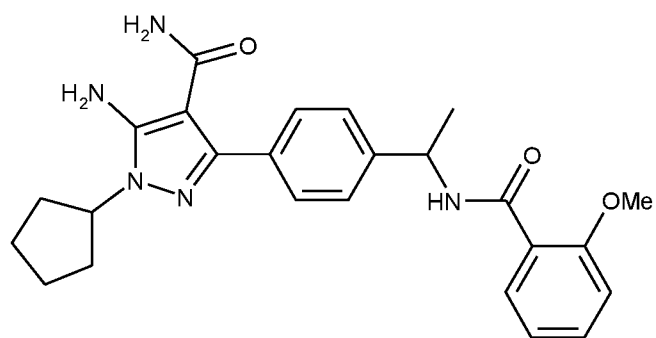


,

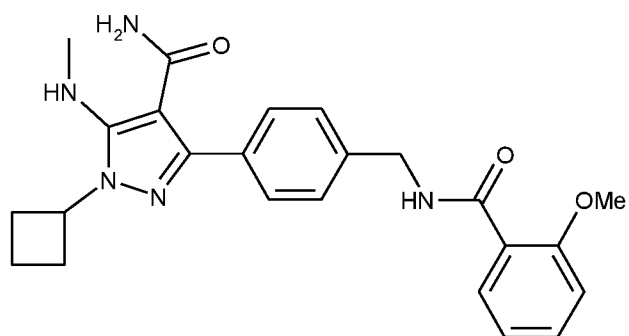
5



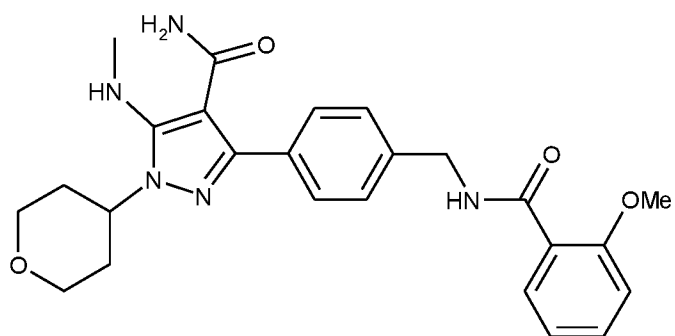
,



,

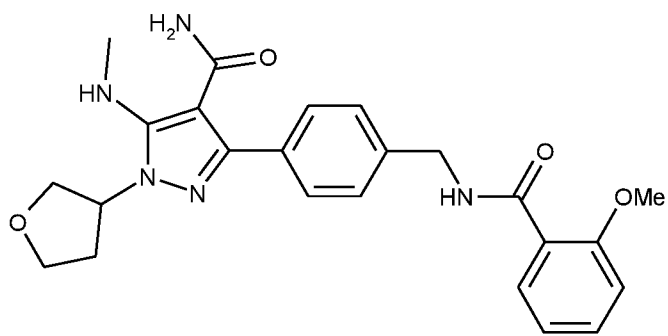


,

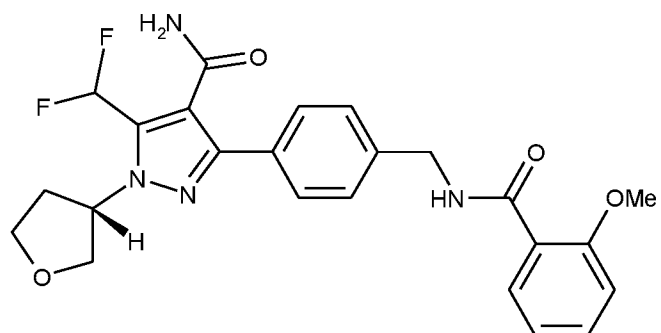
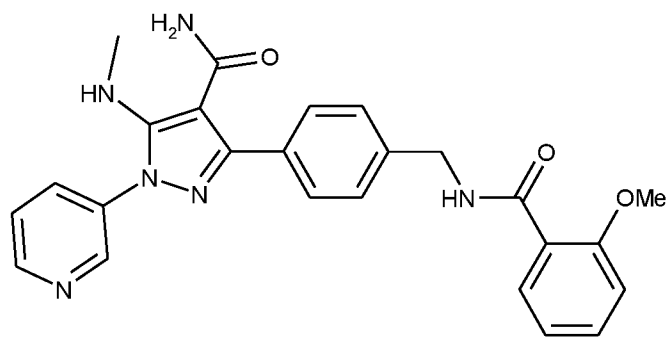
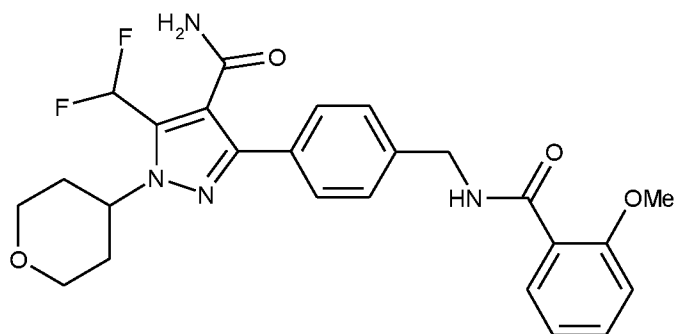


5

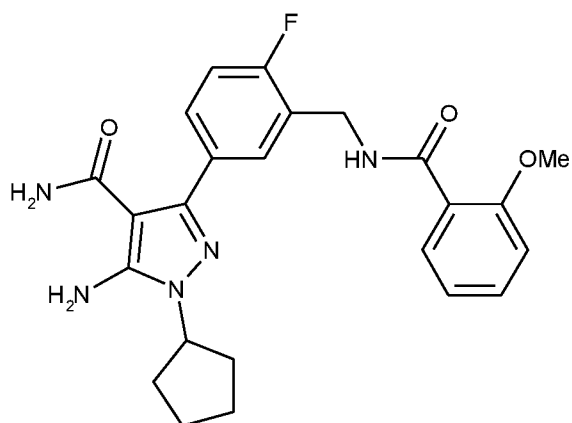
,

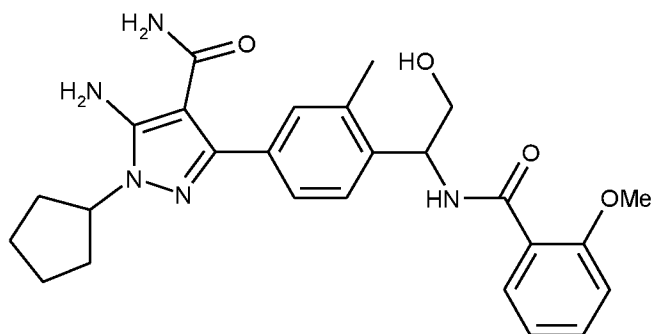


,

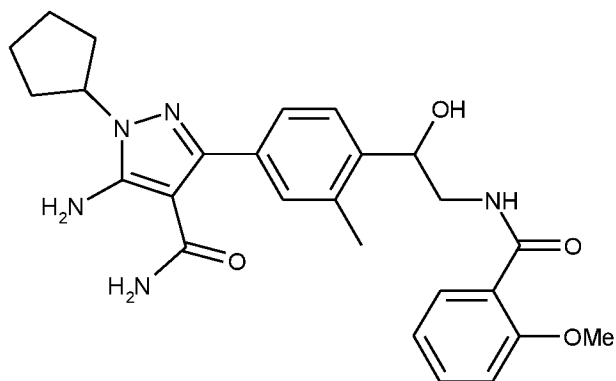


5





та



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.