

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045333**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.11.16

(21) Номер заявки

201991503

(22) Дата подачи заявки

2017.12.20

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MALT1**(31) **62/437,384**(32) **2016.12.21**(33) **US**(43) **2019.11.29**(86) **PCT/US2017/067516**(87) **WO 2018/119036 2018.06.28**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

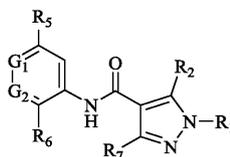
**Лу Тяньбао, Эллисон Бретт Дуглас,
Барбей Джозеф Кент, Коннолли Питер
Дж., Каммингс Максвелл Дэвид (US),
Дилс Гастон (BE), Эдвардс Джеймс**

**Патрик, Кройтгер Кевин Д. (US),
Филиппар Ульрике (BE), Чэнь Фан
(US), Тюринг Йоханнес Вильгельмус
Йохн Фитцджеральд, Ву Тонгфей (BE),
Бертело Дидье Жан-Клод (FR)**

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

(56) **WO-A1-2015181747
WO-A2-2004098518**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где значения R₁, R₂, R₅, R₆, R₇, G₁ и G₂ определены далее в настоящем изобретении, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения заболеваний, синдромов, состояний и расстройств, которые зависят от модулирования MALT1.



Формула (I)

B1**045333****045333****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/437,384, поданной 21 декабря 2016 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые представляют собой ингибиторы MALT1 (транслокационный белок 1 лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани). Эти соединения можно использовать для лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, в частности связанного с MALT1 заболевания, синдрома, состояния или расстройства, включая, без ограничений, рак и иммунологические заболевания. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или более таких соединений, способам получения таких соединений и композиций и применению таких соединений или фармацевтических композиций для лечения рака и аутоиммунологических заболеваний, синдромов, расстройств или состояний, связанных с ингибитором MALT1.

Предпосылки создания изобретения

MALT1 (транслокационный белок 1 лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани) представляет собой ключевой медиатор классического сигнального пути NF_κB . MALT1 представляет собой единственную человеческую паракаспазу, и он передает сигналы от В-клеточного рецептора (BCR) и Т-клеточного рецептора (TCR). MALT1 представляет собой активную субъединицу комплекса CBM, который образуется при активации рецептора. Комплекс CBM состоит из множества субъединиц трех белков: CARD11 (член 11 семейства доменов рекрутирования каспазы), BCL10 (В-клеточный CXL/Lymphoma 10) и MALT1. Существует два механизма воздействия MALT1 на сигнализацию NF_κB : во-первых, MALT1 функционирует как каркасный белок и рекрутирует сигнальные белки NF_κB , такие как TRAF6, TAB-TAK1 или NEMO-IKK α/β ; и, во-вторых, MALT1 в качестве цистеиновой протеазы расщепляет и таким образом деактивирует негативные регуляторы сигнального пути NF_κB , такие как RelB, A20 или CYLD. Итоговой конечной точкой активности MALT1 является транслокация комплекса транскрипционных факторов NF_κB в ядро и активация сигнализации NF_κB (Jaworski et al., Cell Mol Life Science 2016, 73, 459-473).

Конститутивная активация сигнального пути NF_κB является отличительной чертой ABC-DLBCL (диффузная В-крупноклеточная лимфома подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам), более агрессивной формы DLBCL. DLBCL является наиболее распространенной формой неходжкинской лимфомы (NHL), на долю которой приходится приблизительно 25% случаев лимфомы, причем ABC-DLBCL составляет приблизительно 40% случаев DLBCL. Активацию сигнального пути NF_κB вызывают мутации сигнальных компонентов, таких как CD79A/B, CARD11, MYD88 или A20, у пациентов с ABC-DLBCL (Staudt, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010, 2; Lim et al., Immunol Rev 2012, 246, 359-378).

Применение ингибиторов ВТК, например ибрутиниба, обеспечивает клиническую проверку концепции об эффективности ингибирования сигнализации NF_κB при ABC-DLBCL. MALT1 находится ниже ВТК на сигнальном пути NF_κB , и ингибитор MALT1 может подходить для целевого применения у пациентов с ABC-DLBCL, которые не реагируют на ибрутиниб, главным образом пациентов с мутациями CARD11, а также для лечения пациентов, которые приобрели резистентность к ибрутинибу.

Низкомолекулярные ингибиторы MALT1-протеазы продемонстрировали эффективность в доклинических моделях ABC-DLBCL (Fontan et al., Cancer Cell 2012, 22, 812-824; Nagel et al., Cancer Cell 2012, 22, 825-837). Интересно, что были описаны ковалентные ингибиторы каталитического сайта и аллостерические ингибиторы протеазной функции MALT1, и это указывает на возможность использования ингибиторов этой протеазы в качестве фармацевтических агентов (Demeyer et al., Trends Mol Med 2016, 22, 135-150).

Хромосомная транслокация, образующая слитый онкобелок API2-MALT1, является наиболее распространенной мутацией, выявленной при MALT-лимфоме (лимфоме ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани). API2-MALT1 представляет собой мощный активатор пути NF_κB (Rosebeck et al., World J Biol Chem 2016, 7, 128-137). API2-MALT1 имитирует связанный с лигандом рецептор TNF, стимулирует TRAF2-зависимое убиквитинирование RIP1, которое выступает в роли каркаса для активации канонической сигнализации NF_κB . Более того, было показано, что API2-MALT1 отщепляет и формирует стабильный, конститутивно активный фрагмент NF_κB -индуцирующей киназы (NIK), тем самым активируя неканонический путь NF_κB (Rosebeck et al., Science, 2011, 331, 468-472).

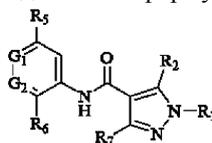
Было показано, что наряду с лимфомами, MALT1 играет важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете (Jaworski M, et al., Cell Mol Life Sci. 2016). Ингибитор MALT1-протеазы может ослаблять наступление и прогрессирование экспериментального аллергического энцефаломиелита у мышей - мышинной модели рассеянного склероза (Mc Guire et al., J. Neuroinflammation 2014, 11, 124). У мышей, экспрессирующих каталитически неактивную мутантную форму MALT1, выявили утрату В-клеток маргинальной зоны и В-клеток В1, а также общий иммунный дефицит, характеризующийся снижением акти-

вазии и пролиферации Т- и В-клеток. Однако у этих мышей также развивалось спонтанное мультиорганное аутоиммунное воспаление в возрасте от 9 до 10 недель. До сих пор не понятно, почему у мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 проявляется прорыв толерантности, в то время как у обычных мышей с нокаутом MALT1 -нет. Согласно одной гипотезе нарушение баланса иммунного гомеостаза у мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 может быть вызвано неполным дефицитом Т- и В-клеток, но серьезным дефицитом иммунорегуляторных клеток (Jaworski et al., EMBO J. 2014; Gewies et al., Cell Reports 2014; Bornancin et al., J. Immunology 2015; Yu et al., PLOS One 2015). Аналогичным образом дефицит MALT у людей ассоциируется с комбинированным иммунодефицитным расстройством (McKinnon et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2014, 133, 1458-1462; Jabara et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132, 151-158; Punwani et al., J. Clin. Immunol. 2015, 35, 135-146). Учитывая разницу между генетической мутацией и фармакологическим ингибированием, фенотип мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 может не напоминать фенотип пациентов получавших ингибиторы протеазы MALT1. Уменьшение числа иммуносупрессивных Т-клеток посредством ингибирования протеазы MALT1 может быть полезным для онкологических пациентов благодаря потенциальному усилению противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, ингибиторы MALT1 настоящего изобретения могут обеспечивать полезный терапевтический эффект у пациентов, страдающих раком и/или иммунологическими заболеваниями.

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



Формула (I),

где R₁ выбран из группы, состоящей из

- i) нафтален-1-ила, необязательно замещенного фтором или аминогруппой; и
- ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, циклопропила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 1-этоксипропила, гидрокси, метокси, этокси, фтора, хлора, брома, метилтио, циано, amino, метиламино, диметиламино, 4-оксотетрагидрофуран-2-ила, 5-оксопирролидин-2-ила, 1,4-диоксанила, аминокарбонила, метилкарбонила, метиламинокарбонила, оксо, 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ила, N-(метил)формаимидометила, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, 1-метокси-этила, дифторметила, фтора, хлора, брома, циано и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, C₁₋₄ алкила, фтора, хлора, брома, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила и метансульфонила; или, если G₁ представляет собой N, R₃ дополнительно выбран из C₁₋₄ алкоксикарбонила;

R₄ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода, если G₂ представляет собой N;
- ii) C₁₋₄ алкокси;
- iii) циано;
- iv) циклопропилокси;
- v) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазолила, оксазолила, изоксазолила, пиазолила, пирролила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила, имидазолила, 2-амино-пиримидин-4-ила, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-2-ила, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-2-ила, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ила, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, C₁₋₄ алкила, карбоксы, метоксикарбонила, аминокарбонила, гидроксиметила, аминометила, (диметиламино)метила, amino, метоксиметила, трифторметила, amino(C₂₋₄ алкил)амино или циано;
- vi) 1-метил-пиперидин-4-илокси;
- vii) 4-метил-пиперазин-1-илкарбонила;
- viii) (4-аминобутил)аминоккарбонила;
- ix) (4-амино)бутоксы;

- x) 4-(4-аминобутил)пиперазин-1-илкарбонила;
- xi) метоксикарбонила;
- xii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокарбонила;
- xiii) 1,1-диоксо-изогиазолидин-2-ила;
- xiv) 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ила;
- xv) 2-оксопирролидин-1-ила;
- xvi) (E)-(4-аминобут-1-ен)-1-ил-аминокарбонила;
- xvii) дифторметокси; и
- xviii) морфолин-4-илкарбонила;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, брома, метокси, метилсульфонила, циано, C₁₋₄ алкила, этинила, морфолин-4-ила, трифторметила, гидроксэтила, метилкарбонила, метилсульфинила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила, азетидин-2-ила, метилтио и 1,1-дифторэтила;

или R₄ и R₅ могут быть взяты вместе с образованием 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-5-ила, 1,3-диоксо[4,5]пиридин-5-ила, 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ила, 2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксол-5-ила, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ила, 1-оксоизоиндолин-5-ила или 2-метил-1-оксоизоиндолин-5-ила, 1H-индазол-5-ила;

R₆ представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, фтор, 2-метокси-этокси, хлор, циано или трифторметил;

R₇ представляет собой водород или фтор;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-имидазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой хлор;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-1,2,3-триазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой водород, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой фтор;

N-(2-хлор-3-пиридинил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид; и

5-метил-N-3-пиридинил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомеру, диастереомеру, гидрату или фармацевтически приемлемой солевой форме.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую солевую форму, или состоящая и/или по существу состоящая из них.

Кроме того, предложены способы получения фармацевтической композиции, содержащей смесь соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель или состоящей и/или по существу состоящей из них.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения или облегчения заболевания, синдрома, состояния или нарушения у субъекта, включая млекопитающее и/или человека, у которого заболевание, синдром или состояние зависит от ингибирования MALT1, включая, без ограничений, онкологические и/или иммунологические заболевания, с использованием соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к применению любого из описанных в настоящем документе соединений в получении лекарственного средства, причем лекарственное средство получают для лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, которое зависит от ингибирования MALT1, включая онкологические и/или иммунологические заболевания.

Настоящее изобретение также относится к получению замещенных производных пиразола, которые действуют в качестве ингибиторов MALT1.

Примерами изобретения являются способы лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, опосредованного MALT1, выбранного из группы, состоящей из лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например неходжкинская лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома,

ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лейкемия (СХЛ), лимфобластная Т-клеточная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ), волосатоклеточная лейкемия, острая лимфобластная Т-клеточная лейкемия, плазмацитома, иммунобластная крупноклеточная лейкемия, мегакариобластная лейкемия, острая мегакариоцитарная лейкемия, промиелоцитарная лейкемия, эритролейкемия, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиелосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль), причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении, состоит из или по существу состоит из такого введения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в лечении заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT1, выбранного из группы, состоящей из лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например неходжкинская лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ), лимфобластная Т-клеточная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ), волосатоклеточная лейкемия, острая лимфобластная Т-клеточная лейкемия, плазмацитома, иммунобластная крупноклеточная лейкемия, мегакариобластная лейкемия, острая мегакариоцитарная лейкемия, промиелоцитарная лейкемия, эритролейкемия, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиелосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) для лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT1, выбранных из группы, состоящей из лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например, неходжкинская лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ), лимфобластная Т-клеточная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ), волосатоклеточная лейкемия, острая лимфобластная Т-клеточная лейкемия, плазмацитома, иммунобластная крупноклеточная лейкемия, мегакариобластная лейкемия, острая мегакариоцитарная лейкемия, промиелоцитарная лейкемия, эритролейкемия, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиелосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I), для лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT1, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT).

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) для лечения иммунологических заболеваний, которые зависят от ингибирования MALT1, включая, без ограничений, аутоиммунные и воспалительные заболевания, например артрит, воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию "трансплантат против хозяина", дерматит, включая atopический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, базедову болезнь, тирозидит Хашимото, болезнь Шегрена, заболевания, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опо-

средованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические заболевания, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) для лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT1, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I).

Подробное описание изобретения

Со ссылкой на заместители термин "независимо" обозначает ситуацию, когда заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга в случае возможного присутствия более одного заместителя.

Термин "алкил", используемый самостоятельно или в составе группы заместителей, обозначает линейную и разветвленную углеродные цепи, имеющие от 1 до 8 атомов углерода. Следовательно, указанные количества атомов углерода (например, C₁₋₈) независимо обозначают количество атомов углерода в алкильной функциональной группе или алкильной части более крупного алкилсодержащего заместителя. В замещающих группах с множеством алкильных групп, таких как (C₁₋₆ алкил)₂амино-, C₁₋₆ алкильные группы диалкиламино могут быть одинаковыми или разными.

Термин "алкокси" обозначает -О-алкильную группу, причем термин "алкил" соответствует приведенному выше определению.

Термины "алкенил" и "алкинил" обозначают линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие от 2 до 8 атомов углерода, причем алкенильная цепь содержит по меньшей мере одну двойную связь, а алкинильная цепь содержит по меньшей мере одну тройную связь.

Термин "циклоалкил" обозначает насыщенные или частично насыщенные моноциклические или полициклические углеводородные кольца, имеющие от 3 до 14 атомов углерода. Примеры таких колец включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и адамантил.

Термин "гетероциклил" обозначает неароматическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до 10 кольцевых членов, которые включают по меньшей мере 1 атом углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Включенный в термин гетероциклил представляет собой неароматическое циклическое кольцо из 5-7 членов, из которых 1-2 члена представляют собой N, или неароматическое циклическое кольцо из 5-7 членов, из которых 0, 1 или 2 члена представляют собой N, и до 2 членов представляют собой O или S, и по меньшей мере один член должен представлять собой N, O или S; при этом кольцо необязательно содержит от 0 до 1 ненасыщенной связи, и, если кольцо состоит из 6 или 7 членов, оно необязательно содержит до 2 ненасыщенных связей. Члены углеродного кольца, образующие гетероциклическое кольцо, могут быть полностью насыщенными или частично насыщенными. Термин "гетероциклил" также включает две 5-членные моноциклические гетероциклоалкильные группы, соединенные мостиковой связью с образованием бициклического кольца. Такие группы не считаются полностью ароматическими и не обозначаются как гетероарильные группы. Если гетероцикл является бициклическим, оба кольца гетероцикла являются неароматическими и по меньшей мере одно из колец содержит гетероатомный член кольца. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничений, пирролинил (включая 2H-пиррол, 2-пирролинил или 3-пирролинил), пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиперазинил. Если не указано иное, гетероцикл присоединен к своей боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода с образованием стабильной структуры.

Термин "арил" обозначает ненасыщенное ароматическое моноциклическое или бициклическое кольцо из 6-10 углеродных членов. Примеры арильных колец включают фенил и нафталинил.

Термин "гетероарил" обозначает ароматическую моноциклическую или ароматическую бициклическую кольцевую систему, имеющую 5-10 членов кольца, которая содержит атомы углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Термин "гетероарил" также включает ароматические 5- или 6-членные кольца, причем кольцо состоит из атомов углерода и имеет по меньшей мере один член-гетероатом. Приемлемые гетероатомы включают атомы азота, кислорода и серы. В случае 5-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит один член, представляющий собой атом азота, кислорода или серы, а также до 3 дополнительных атомов азота. В случае 6-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит от 1 до 3 атомов азота. В случае когда 6-членное кольцо имеет 3 атома азота, максимум 2 атома азота являются смежными. Примеры гетероарильных групп включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиadiaзолил, пиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бен-

зоксазолил, бензизоксазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил. Если не указано иное, гетероарил присоединен к своей боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода с образованием в результате стабильной структуры.

Термин "атом галогена" или "галоген" обозначает атомы фтора, хлора, брома и йода.

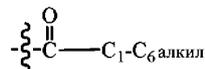
Термин "карбоксо" обозначает группу $-C(=O)OH$.

Термин "формил" обозначает группу $-C(=O)H$.

Термин "оксо" или "оксидо" обозначает группу $(=O)$.

Если термин "алкил" или "арил" либо любой из образованных от данных корней префиксов появляется в названии заместителя (например, арилалкил, алкиламино), это название следует интерпретировать как включающее ограничения, указанные выше для терминов "алкил" и "арил". Указанное количество атомов углерода (например, C_1-C_6) относится независимо к количеству атомов углерода в алкильной функциональной группе, арильной функциональной группе или в алкильной части большего заместителя, в названии которого корень "алкил" стоит в качестве префикса. Для алкильных и алкокси-заместителей указанное число атомов углерода включает все независимые члены, входящие в пределы установленного диапазона. Например, C_{1-6} алкил будет включать в себя отдельно метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил, а также их подкомбинации (например, C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{2-6} , C_{3-6} , C_{4-6} , C_{5-6} , C_{2-5} и т.д.).

В целом согласно стандартным правилам номенклатуры, используемым во всем тексте данного описания, сначала описывают конечную часть указанной боковой цепи с последующим описанием смежных функциональных групп по направлению к точке присоединения цепи. Таким образом, например, название заместителя " C_1-C_6 алкилкарбонил" обозначает группу формулы:



Метка R в стереоцентре обозначает, что стереоцентр имеет чистую R-конфигурацию, определенную так, как указано в данной области техники; аналогично метка S обозначает, что стереоцентр имеет чистую S-конфигурацию. В настоящем документе метки "*R" или "*S" в стереоцентре используют для обозначения наличия у стереоцентра чистой, но неизвестной абсолютной конфигурации. В настоящем документе метка RS обозначает стереоцентр, существующий в форме смеси R- и S-конфигураций.

Соединение, содержащее один стереоцентр без обозначения стереосвязи, представляет собой смесь двух энантиомеров. Соединение, содержащее два стереоцентра без обозначения стереосвязи для них обоих, представляет собой смесь четырех диастереомеров. Соединение с двумя стереоцентрами, где оба обозначены как "RS", и обозначениями стереосвязи представляет собой смесь двух энантиомеров с относительной стереохимической структурой, как показано на рисунке. Соединение с двумя стереоцентрами, где оба обозначены как "*RS", и обозначениями стереосвязи представляет собой смесь двух энантиомеров с единственной, но неизвестной относительной стереохимической структурой.

Необозначенные стереоцентры, указанные в структурной формуле без обозначения стереосвязей, представляют собой смеси R- и S-конфигураций. Для необозначенных стереоцентров, изображенных с обозначениями стереосвязей, относительная и абсолютная стереохимическая структура соответствуют показанной на рисунке формуле.

Если не указано иное, подразумевают, что определение любого заместителя или переменной в определенном положении в молекуле не зависит от соответствующих определений на других участках данной молекулы. Очевидно, что специалист в данной области может выбирать заместители и схемы замещения соединений настоящего изобретения с образованием химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать методами, известными в данной области, а также способами, изложенными в настоящем документе.

Термин "субъект" обозначает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, являющегося объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, включая соединение настоящего изобретения, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в тканевой системе животного или человека, необходимую исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, включая снижение или ингибирование активности фермента или белка или ослабление симптомов, облегчение состояний, замедление или отсрочку прогрессирования болезни или предотвращение болезни.

В одном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении субъекту является эффективным в (1) по меньшей мере частичном ослаблении, ингибировании, предотвращении и/или облегчении состояния, или расстройства, или заболевания, (i) опосредованного MALT1; или (ii) связанного с активностью MALT1; или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) MALT1; или (2) снижении или ингибировании активности MALT1; или (3) снижении или ингибировании экспрессии MALT1; или (4) изменении уровня белка MALT1.

Термин "композиция" обозначает продукт, включающий установленные ингредиенты в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, полученный непосредственно или опосредованно из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

Термин "MALT1-опосредованный" относится к любому заболеванию, синдрому, состоянию или расстройству, которое могло бы возникнуть в отсутствие MALT1, но может возникать в присутствии MALT1. К приемлемым примерам заболевания, синдрома, состояния или расстройства, опосредованного MALT1, относятся, без ограничений, лимфома, лейкемия, карцинома и саркома, например, неходжкинская лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ), лимфобластная Т-клеточная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛЛ), волосатоклеточная лейкемия, острая лимфобластная Т-клеточная лейкемия, плазмацитома, иммунобластная крупноклеточная лейкемия, мегакариобластная лейкемия, острая мегакариоцитарная лейкемия, промиелоцитарная лейкемия, эритролейкемия, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

В настоящем документе термин "ингибитор MALT1" относится к агенту, который подавляет или уменьшает по меньшей мере одно состояние, симптом, расстройство и/или заболевание, связанное с MALT1.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе термин "влиять" или "подверженный влиянию" (когда речь идет о заболевании, синдроме, состоянии или расстройстве, зависящего от ингибирования MALT1) включает снижение частоты и/или тяжести одного или более симптомов или проявлений указанного заболевания, синдрома, состояния или расстройства; и/или включает предотвращение развития одного или более симптомов или проявлений указанного заболевания, синдрома, состояния или расстройства или развития заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

В настоящем документе термин "лечить", "лечение", "терапия" какого-либо заболевания, состояния, синдрома или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания, состояния, синдрома или расстройства (т. е. замедлению, прекращению или подавлению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термин "лечить", "лечение", "терапия" относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая тот, который может быть нераспознаваем для пациента. В еще одном варианте осуществления термин "лечить", "лечение", "терапия" относится к модуляции заболевания, состояния, синдрома или расстройства, либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. В еще одном варианте осуществления термин "лечить", "лечение", "терапия" относится к предотвращению или отсрочке начала развития или прогрессирования заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

Соединения настоящего изобретения используют в способах лечения или облегчения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT1. Такие способы включают введение субъекту, включая животное, млекопитающее и человека, требующему такого лечения, облегчения и/или профилактики, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его энантиомера, диастереомера, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, или состоят и/или по существу состоят из такого способа.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения зависящего от MALT1 или опосредованного MALT1 заболевания или состояния у требующего этого субъекта, включая животное, млекопитающее и человека, требующего такого лечения, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В другом варианте осуществления зависящее от MALT1 или опосредованное MALT1 заболевание или состояние выбрано из видов рака гематопозитического происхождения или солидных опухолей, таких как хроническая миелогенная лейкемия, миелоидная лейкемия, неходжкинская лимфома и другие В-клеточные лимфомы.

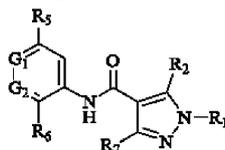
В частности, соединения формулы (I) или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму используют для лечения или облегчения заболеваний, синдромов, состояний или расстройств, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ) и лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT).

Более конкретно соединения формулы (I) или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацев-

тически приемлемую солевую форму используют для лечения или облегчения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), что включает введение нуждающемуся в это субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его энантиомера, диастереомера, гидрата или фармацевтически приемлемой солевой формы, как описано в настоящем документе.

Кроме того, соединения формулы (I) или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму используют для лечения или облегчения иммунологического заболевания, синдрома, расстройства или состояния, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита (РА), псориазического артрита (ПсА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I),

где AA) R₁ представляет собой

i) нафтаден-1-ил, необязательно замещенный фтором или аминогруппой; или

ii) девяти-десятичленный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями выбранными из дейтерия, метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино, 4-оксотетрагидрофуран-2-ила, 5-оксопирролидин-2-ила, 1,4-диоксанила, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, N-(метил)формаимидометила, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

BB) R₁ представляет собой

i) нафтаден-1-ил, необязательно замещенный фтором или аминогруппой; или

ii) девяти-десятичленный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями выбранными из дейтерия, метила, дифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

CC) R₁ представляет собой

i) нафтаден-1-ил, необязательно замещенный заместителем в виде аминогруппы или фтора; или

ii) девяти-десятичленный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino, 3-гидроксиазетидинила или оксо;

DD) R₁ представляет собой

i) нафтаден-1-ил, 4-амино-нафтаден-1-ил, 4-фторнафтаден-1-ил или 5-фторнафтаден-1-ил; или

ii) гетероарил выбран из группы, состоящей из изохинолин-1-ила, изохинолин-4-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-8-ила, хинолин-7-ила, циннолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиазин-8-ила, фталазин-1-ила, нафтиридин-5-ила, тиено[3,2-с]пиридин-4-ила, фуоро[3,2-с]пиридин-4-ила, фуоро[2,3-с]пиридин-7-ила, хиноксалин-5-ила, 1Н-индазол-5-илфуоро[3,2-б]пиридин-7-ила, пиазоло[1,5-а]пиазин-4-ила, хинолин-4-ила, хинолин-5-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ила, бензо[d]тиазол-7-ила, 1-гидроксиизохинолин-5-ила, бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ила, тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, пиазоло[1,5-а]пиридин-4-ила, тиено[3,2-б]пиридин-7-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ила, 1-амино-8-фторизохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-5-ила, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ила, 7-(1-гидроксиэтил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила, тиено[2,3-с]пиридин-7-ила, 1,7-нафтиридин-5-ила, пирроло[1,2-а]пиазин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-аминокарбонил-изохинолин-4-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, 8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ила, тиено[3,2-d]пиримидин-4-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-оксо-хинолин-4-ила, 8-аминохинолин-5-ила, бензо[d]оксазол-4-ила, 3-метилтиено[3,2-б]пиридин-7-ила, 1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ила, (3R-гидрокси-пирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-4-ила, 8-

фторхинолин-5-ила, 1-гидроксиизохинолин-4-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-4-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, хиназолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ила, 6-N-оксидо-1H-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, фууро[2,3-d]пиримидин-4-ила, 2-фторхинолин-5-ила, изохинолин-5-ила, бензо[d]изотиазол-3-ила, 7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(гидроксиэтил)хинолин-4-ила, 1-(метоксиметил)изохинолин-4-ила, 1-фторизохинолин-4-ила, 1-(дифторметил)изохинолин-4-ила, 8-фторхинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-(тетрагидрофуран-2(R)-ил)изохинолин-4-ила, 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-(аминокарбонил)хинолин-4-ила, 1H-индазол-7-ила, 1-(1,4-диоксан-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-хлоризохинолин-4-ила, 2-цианохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ила, бензо[d]изоксазол-3-ила, 2-аминобензо[d]тиазол-7-ила, 2-фторхинолин-5-ила, 1,7-нафтиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-5-ила, (N-((метил)формамидо)метил)изохинолин-4-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 2-метилбензо[d]оксазол-7-ила, 1,5-нафтиридин-4-ила, 5-оксопирролидин-2-илизохинолин-4-ила, 1-метил-1H-индазол-3-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-(1,1-дифторэтил)изохинолин-4-ила, 1-(1(*S)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-(метиламино)изохинолин-4-ила, 4-фторизохинолин-1-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ила, 5-фторхинолин-8-ила, 6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 2-метилфууро[3,2-b]пиридин-7-ила, 8-(дифторметил)хинолин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2H-ил)изохинолин-4-ила, 1-(диметиламино)изохинолин-4-ила, 1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-ила, 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 2-метоксизохинолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-5-ила, 2-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, хинолин-5-ила, 1-(1-этоксипропил)изохинолин-4-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-4-ила, 2-метилбензо[d]тиазол-7-ила, 2-ацетилхинолин-4-ила, 1-(метилтио)изохинолин-4-ила, 2-аминохинолин-5-ила, 1-метоксизохинолин-5-ила, имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ила, 1-(пирролидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 4-(дифторметил)хинолин-5-ила, 1-ацетилизохинолин-5-ила, 2-аминохинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-этоксизохинолин-4-ила, 1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ила, 1-аминоизохинолин-5-ила, 1-метил-1H-индазол-4-ила, 2-аминохинолин-4-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ила, 1-(азетидин-3-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ила, бензо[d][1,2,3]тиадиазол-4-ила, 1-(1(S)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-8-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ила, 2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, 1,6-нафтиридин-4-ила, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2-аминокарбонил-хинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-4-ила, 2-цианохинолин-5-ила, 1-аминоизохинолин-5-ила, 2-метоксизохинолин-5-ила, 2-метилбензо[d]оксазол-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-5-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-5-ила, 1,5-бис(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (R)-8-фтор-1-(3-гидроксиазапирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (S)-8-фтор-1-(3-гидроксиазапирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 3-(гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 8-(3-гидроксиазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-5-ила и 1-(1-трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)изохинолин-5-ила;

ЕЕ) R₁ представляет собой

i) нафтален-1-ил, или 4-фторнафтален-1-ил, 4-амино-нафтален-1-ил, или 5-фторнафтален-1-ил; или
 ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиено[3,2-с]пиридин-4-ила, изохинолин-4-ила, 8-фторхинолин-4-ила, фууро[3,2-с]пиридин-4-ила, хинолин-5-ила, фууро[2,3-с]пиридин-7-ила, бензофуран-4-ила, 1,7-нафтиридин-5-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-аминокарбонил-изохинолин-4-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-1-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, 8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ила, тиено[3,2-d]пиримидин-4-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-оксо-хинолин-4-ила, 8-аминохинолин-5-ила, бензо[d]оксазол-4-ила, 3-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ила, 1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ила, (3R-гидроксиазапирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-гидроксиизохинолин-4-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-4-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, хиназолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ила, 6-N-оксидо-1H-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, фууро[2,3-d]пиримидин-4-ила, 2-фторхинолин-5-ила, изохинолин-5-ила, бензо[d]изотиазол-3-ила, 7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (R)-8-фтор-1-(3-гидроксиазапирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (S)-8-фтор-1-(3-гидроксиазапирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 3-(гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-

с]пиридин-4-ила, 8-(3-гидроксиазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-5-ила и 1-(гидроксиэтил)хинолин-4-ила;

FF) R₂ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано, брома, хлора и трифторметила;

GG) R₂ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано и трифторметила;

HH) R₂ представляет собой трифторметил;

II) R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила, метансульфонила и хлора; или, если G₁ представляет собой N, R₃ дополнительно выбран из C₁₋₄ алкоксикарбонила;

JJ) R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

KK) G₂ представляет собой N или C(R₃), причем R₃ представляет собой хлор;

LL) G₂ представляет собой N;

MM) R₄ выбран из группы, состоящей из

i) водорода, если G₂ представляет собой N;

ii) C₁₋₄ алкокси;

iii) циано;

iv) циклопропилокси;

v) карбокси;

vi) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, оксадиазолила, имидазолила и пиримидин-4-ила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, карбокси, метоксикарбонила, гидроксиметила, аминокарбонила, (диметиламино)метила, amino, метоксиметила, трифторметила, amino(C₂₋₄ алкил)амино и циано;

vii) 1-метил-пиперидин-4-илокси;

viii) 4-метил-пиперазин-1-илкарбонила;

ix) (4-аминобутил)аминокарбонила;

x) (4-амино)бутокси;

xi) метоксикарбонила;

xii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокарбонила;

xiii) 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ила; и

xiv) морфолин-4-илкарбонила;

NN) R₄ выбран из группы, состоящей из

i) водорода;

ii) C₁₋₄ алкокси;

iii) циано;

iv) циклопропилокси;

v) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, оксадиазолила и имидазолила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, карбокси, метоксикарбонила, гидроксиметила, аминокарбонила, (диметиламино)метила и amino, метоксиметила;

vi) (4-амино)бутокси;

vii) метоксикарбонила;

viii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокарбонила; и

ix) 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ила;

OO) R₄ выбран из группы, состоящей из

i) метокси;

ii) гетероарила, независимо выбранного из группы, состоящей из 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-карбокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксикарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-аминокарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила, 5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-циано-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 5-амино-1Н-1,2,3-триазол-1-ила, 2Н-1,2,3-триазол-4-ила, 2Н-тетразол-5-ила, 4-(аминометил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила и 4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ила; и

iii) метоксикарбонила;

PP) R₄ независимо выбран из группы, состоящей из 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-карбокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 1Н-имидазол-2-ила, 4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксикарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-аминокарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 1-метил-1Н-пиразол-

3-ила и 1,3,4-оксадиазол-2-ила;

QQ) R₅ представляет собой водород, хлор, фтор, бром, циано, метил, этил или трифторметил; или R₄ и R₅ могут быть взяты вместе с образованием 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила или 8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила;

RR) R₅ представляет собой водород, хлор, бром, циано или трифторметил; или R₄ и R₅ могут быть взяты вместе с образованием 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила или 8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила; SS) R₅ представляет собой водород, хлор, бром или циано;

TT) R₅ представляет собой водород, хлор или циано;

UU) R₆ представляет собой водород или метил;

W) R₇ представляет собой водород;

и любую комбинацию описанных выше вариантов осуществления AA)-W) при условии, что понятно, что исключены комбинации, в которых объединены различные варианты осуществления одного и того же заместителя; так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

и, при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-имидазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой хлор;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-1,2,3-триазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой водород, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой фтор;

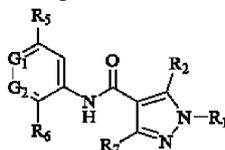
N-(2-хлор-3-пиридинил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид; и

5-метил-N-3-пиридинил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ выбран из группы, состоящей из

i) нафтален-1-ила, 4-амино-нафтален-1-ила или 4-фторнафтален-1-ила, 5-фторнафтален-1-ила; и

ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино, 4-оксотетрагидрофуран-2-ила, 5-оксопирролидин-2-ила, 1,4-диоксанила, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, N-(метил)формамидометила, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано, брома, хлора и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила, метансульфонила и хлора; или, если G₁ представляет собой N, R₃ дополнительно выбран из C₁₋₄ алкоксикарбонила;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из

i) водорода, если G₂ представляет собой N;

ii) C₁₋₄ алкокси;

iii) циано;

iv) циклопропилокси;

v) карбоксии;

vi) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, оксадиазолила, имидазолила и пиримидин-4-ила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, карбоксии, метоксикарбонила, гидроксиметила, аминокарбонила, (диметиламино)метила, amino, метоксиметила, трифторметила, амино(C₂₋₄ алкил)амино и циано;

vii) 1-метил-пиперидин-4-илокси;

viii) 4-метил-пиперазин-1-илкарбонила;

ix) (4-аминобутил)аминокарбонила;

x) (4-амино)бутокси;

xi) метоксикарбонила;

xii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокарбонила;

xiii) 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ила; и

xiv) морфолин-4-илкарбонила;

R₅ представляет собой водород, хлор, фтор, бром, циано, метил, этил или трифторметил; или R₄ и R₅ могут быть взяты вместе с образованием 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила или 8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила;

R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

и, при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-имидазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой хлор;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-1,2,3-триазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

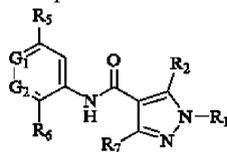
соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой водород, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой фтор;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид; и

5-метил-N-3-пиридинил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ выбран из группы, состоящей из

i) нафтаден-1-ила, необязательно замещенного фтором или аминогруппой; или

ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, дифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из

i) водорода;

ii) C₁₋₄ алкокси;

iii) циано;

iv) циклопропилокси;

v) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, оксадиазолила и имидазолила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя замести-

телями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, карбокси, метоксикарбонила, гидроксиметила, аминокарбонила, (диметиламино)метила и amino, метоксиметила;

vi) (4-амино)бутокси;

vii) метоксикарбонила;

viii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокарбонила; и

ix) 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ила;

R₅ представляет собой водород, бром или циано;

R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 2Н-1,2,3-триазол-2-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1Н-имидазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой хлор;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1Н-1,2,3-триазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

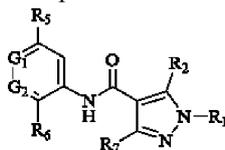
соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой водород, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой фтор;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид; и

5-метил-N-3-пиридинил-1-(2-хинолинил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ выбран из группы, состоящей из

i) нафтален-1-ила, необязательно замещенного фтором или аминогруппой; и

ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino, оксо, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

R₄ выбран из группы, состоящей из

i) метокси;

ii) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-карбокси-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(диметиламино)метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксикарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-аминокарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила, 5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-циано-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 5-амино-1Н-1,2,3-триазол-1-ила, 2Н-1,2,3-триазол-4-ила, 2Н-тетразол-5-ила, 4-(аминометил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила и 4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ила; и

iii) метоксикарбонила;

R₅ представляет собой водород, хлор или циано;

R₆ представляет собой водород или метил;

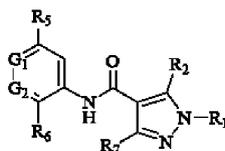
R₇ представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-

хинолинил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ независимо выбран из группы, состоящей из

- i) нафтален-1-ила, 4-амино-нафтален-1-ила, 4-фторнафтален-1-ила или 5-фторнафтален-1-ила; и
- ii) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из изохинолин-1-ила, изохинолин-4-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-8-ила, хинолин-7-ила, циннолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-8-ила, фталазин-1-ила, нафтиридин-5-ила, тиено[3,2-с]пиридин-4-ила, фуоро[3,2-с]пиридин-4-ила, фуоро[2,3-с]пиридин-7-ила, хиноксалин-5-ила, 1Н-индазол-3-ил-фуоро[3,2-б]пиридин-7-ила, пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ила, хинолин-4-ила, хинолин-5-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ила, бензо[д]тиазол-7-ила, 1-гидроксиизохинолин-5-ила, бензо[д][1,2,3]тиадиазол-7-ила, тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, тиено[3,2-б]пиридин-7-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ила, 1-амино-8-фторизохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-5-ила, пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-ила, 7-(1-гидроксиэтил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, тиено[2,3-д]пиримидин-4-ила, тиено[2,3-с]пиридин-7-ила, 1,7-нафтиридин-5-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-аминокарбонил-изохинолин-4-ила, бензо[д]тиазол-4-ила, 8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ила, тиено[3,2-д]пиримидин-4-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-оксо-хинолин-4-ила, 8-аминохинолин-5-ила, бензо[д]оксазол-4-ила, 3-метилтиено[3,2-б]пиридин-7-ила, 1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ила, (3R-гидрокси-пирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-гидроксиизохинолин-4-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-4-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, хиназол-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, тиазоло[5,4-д]пиримидин-7-ила, 6-N-оксидо-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, фуоро[2,3-д]пиримидин-4-ила, 2-фторхинолин-5-ила, изохинолин-5-ила, бензо[д]изотиазол-3-ила, 7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(гидроксиэтил)хинолин-4-ила, 1-(метоксиметил)изохинолин-4-ила, 1-фторизохинолин-4-ила, 1-(дифторметил)изохинолин-4-ила, 8-фторхинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-(тетрагидрофуран-2(R)-ил)изохинолин-4-ила, 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-(аминокарбонил)хинолин-4-ила, 1Н-индазол-7-ила, 1-(1,4-диоксан-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-хлоризохинолин-4-ила, 2-цианохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ила, бензо[д]изоксазол-3-ила, 2-аминобензо[д]тиазол-7-ила, 2-фторхинолин-5-ила, 1,7-нафтиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-5-ила, (N-((метил)формамино)метил)изохинолин-4-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 2-метилбензо[д]оксазол-7-ила, 1,5-нафтиридин-4-ила, 5-оксопирролидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-индазол-3-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-(1,1-дифторэтил)изохинолин-4-ила, 1-(1(*S)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-(метиламино)изохинолин-4-ила, 4-фторизохинолин-1-ила, 1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-7-ила, 5-фторхинолин-8-ила, 6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 2-метилфуоро[3,2-б]пиридин-7-ила, 8-(дифторметил)хинолин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2Н-ил)изохинолин-4-ила, 1-(диметиламино)изохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-ила, 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 2-метоксихинолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-5-ила, 2-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, хинолин-5-ила, 1-(1-этоксипропил)изохинолин-4-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-4-ила, 2-метилбензо[д]тиазол-7-ила, 2-ацетилхинолин-4-ила, 1-(метилтио)изохинолин-4-ила, 2-аминохинолин-5-ила, 1-метоксиизохинолин-5-ила, имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ила, 1-(пирролидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 4-(дифторметил)хинолин-5-ила, 1-ацетилизохинолин-5-ила, 2-аминохинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-этоксипропил-изохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ила, 1-аминоизохинолин-5-ила, 1-метил-1Н-индазол-4-ила, 2-аминохинолин-4-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ила, 1-(азетидин-3-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилтиено[3,2-б]пиридин-7-ила, бензо[д][1,2,3]тиадиазол-4-ила, 1-(1(S)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-8-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ила, 2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, 1,6-нафтиридин-4-ила, 1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-ила, 2-аминокарбонил-хинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-4-ила, 2-цианохинолин-5-ила, 1-аминоизохинолин-5-ила, 2-метоксихинолин-5-ила, 2-метилбензо[д]оксазол-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-5-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-5-ила, 1,5-бис(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила,

1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (R)-8-фтор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (S)-8-фтор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 3-(гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 8-(3-гидроксиазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-5-ила и 1-(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-2-ил)изохинолин-5-ила;

R₂ представляет собой трифторметил;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-карбоксии-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 1Н-имидазол-2-ила, 4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксикарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-аминокарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила и 1, 3, 4-оксадиазол-2-ила;

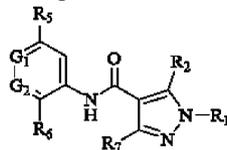
R₅ представляет собой водород, бром или циано;

R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ независимо выбран из группы, состоящей из

i) нафтален-1-ила, 4-амино-нафтален-1-ила, 4-фторнафтален-1-ила или 5-фторнафтален-1-ила; и

ii) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из тиено[3,2-с]пиридин-4-ила, изохинолин-4-ила, 8-фторхинолин-4-ила, фуро[3,2-с]пиридин-4-ила, хинолин-5-ила, фуро[2,3-с]пиридин-7-ила, бензофуран-4-ила, 1,7-нафтиридин-5-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-аминокарбонил-изохинолин-4-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-1-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, 8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ила, тиено[3,2-d]пиримидин-4-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-оксо-хинолин-4-ила, 8-аминохинолин-5-ила, бензо[d]оксазол-4-ила, 3-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ила, 1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ила, (3R-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-гидроксиизохинолин-4-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-4-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, хиназолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ила, 6-N-оксидо-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, фуро[2,3-d]пиримидин-4-ила, 2-фторхинолин-5-ила, изохинолин-5-ила, бензо[d]изотиазол-3-ила, 7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (R)-8-фтор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (S)-8-фтор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 3-(гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 8-(3-гидроксиазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-5-ила и 1-(гидроксиэтил)хинолин-4-ила;

R₂ представляет собой трифторметил;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-карбоксии-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 1Н-имидазол-2-ила, 4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-

метоксикарбонил-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 4-аминокарбонил-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила и 1,3,4-оксадиазол-2-ила;

R₅ представляет собой водород, хлор или циано;

R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

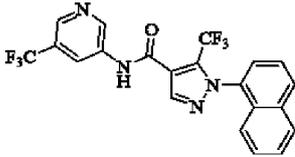
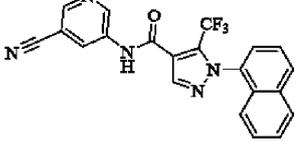
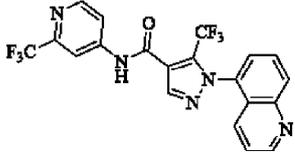
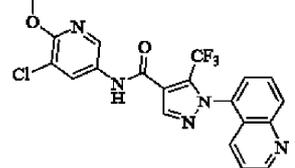
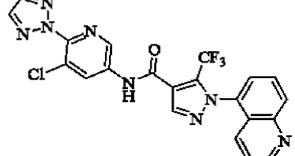
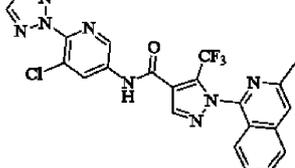
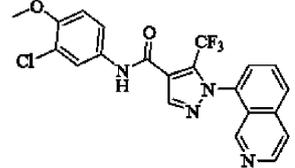
или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

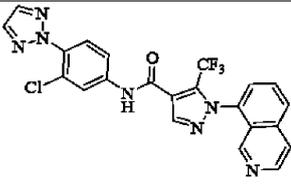
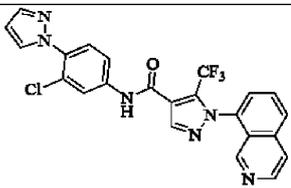
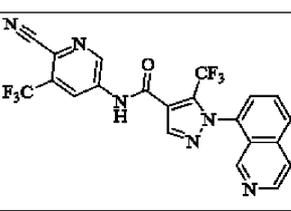
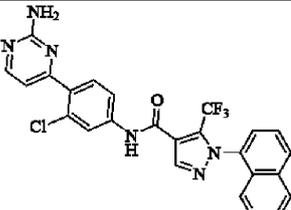
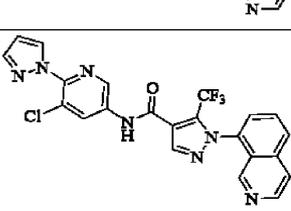
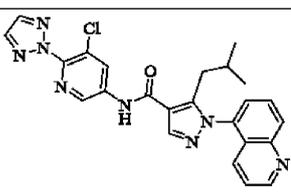
Дополнительные варианты осуществления настоящего

изобретения включают соединения формулы (I), определенные в настоящем документе, или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму, как указано в качестве примера в перечне в табл. 1 ниже.

Таблица 1

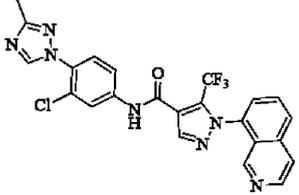
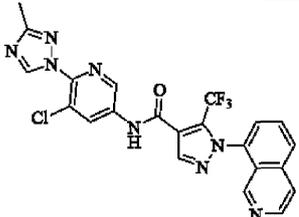
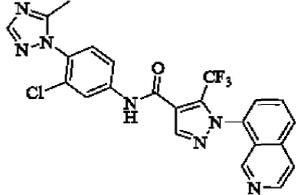
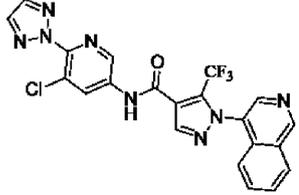
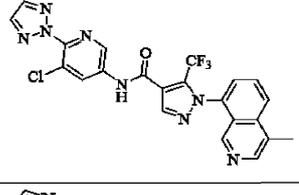
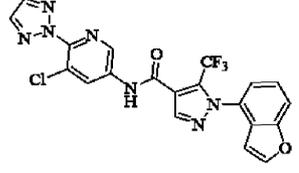
| Структура | № соединения | Название соединения |
|-----------|--------------|--|
| | 1 | <i>N</i> -(2-Цианопиридин-4-ил)-1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 2 | <i>N</i> -(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 3 | 1-(Нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)- <i>N</i> -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

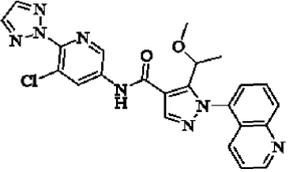
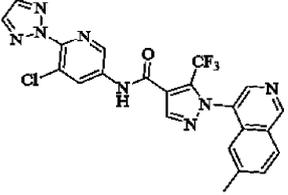
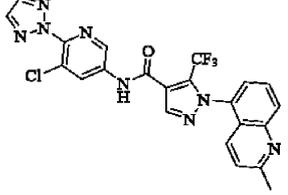
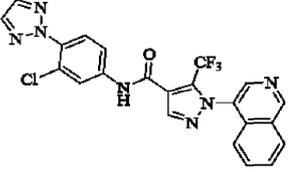
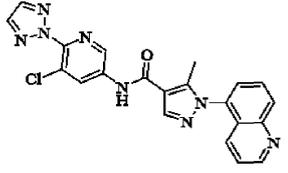
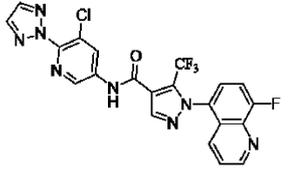
| | | |
|---|----|---|
|  | 4 | 1-(Нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 5 | N-(5-Дианопиридин-3-ил)-1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 6 | 1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 7 | N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 8 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 9 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 10 | N-(3-Хлор-4-метоксифенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

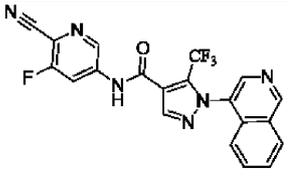
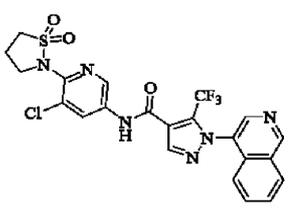
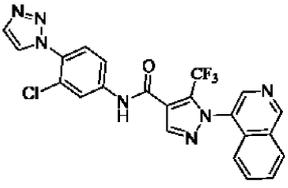
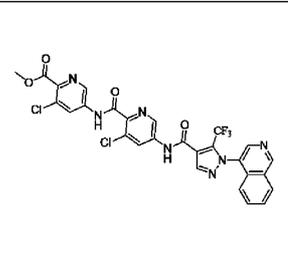
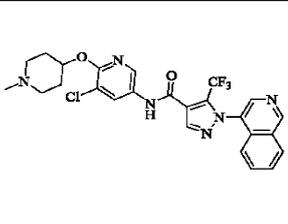
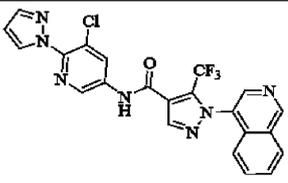
| | | |
|---|----|--|
|  | 11 | N-(3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) фенил) -1-(изохинолин-8-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 12 | N-(3-Хлор-4-(1H-пиразол-1-ил) фенил) -1-(изохинолин-8-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 13 | N-(6-Циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил) -1-(изохинолин-8-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 14 | N-(4-(2-Аминопиримидин-4-ил) -3-хлорфенил) -1-(изохинолин-8-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 15 | N-(5-Хлор-6-(1H-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -1-(изохинолин-8-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 16 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-изобутил-1-(хинолин-5-ил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|----|--|
| | 17 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 18 | N-(3-Хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил) фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 19 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 20 | N-(5-Хлор-6-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 21 | N-(5-Хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 22 | N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

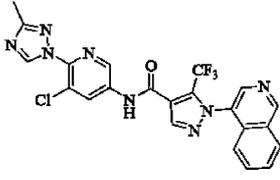
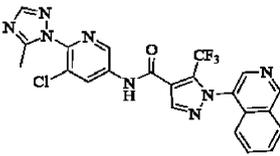
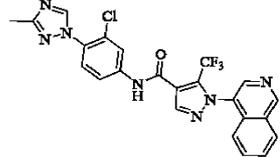
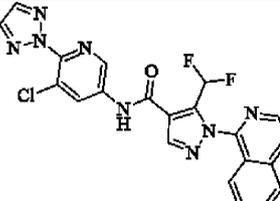
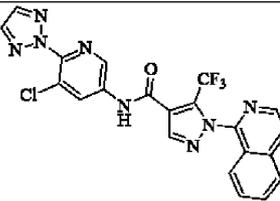
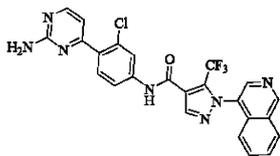
| | | |
|--|----|--|
| | 23 | N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 24 | N-(5-Циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 25 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 26 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-изопропил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 27 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 28 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

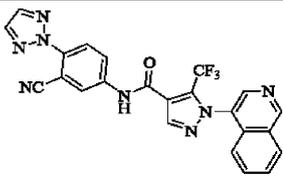
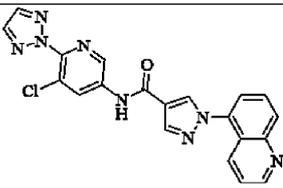
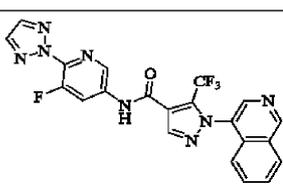
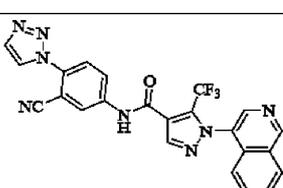
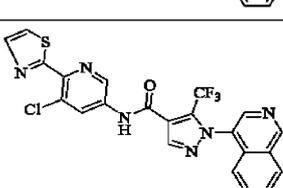
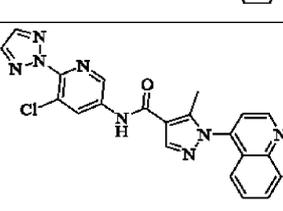
| | | |
|---|----|---|
|  | 29 | N-(3-Хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил) фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 30 | N-(5-Хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 31 | N-(3-Хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил) фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 32 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 33 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(4-метилизохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 34 | 1-(Вензофуран-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

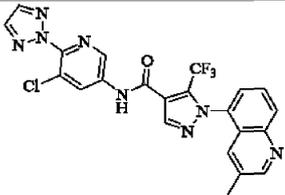
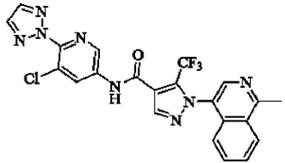
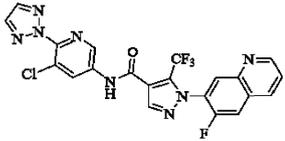
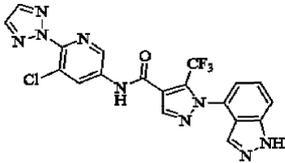
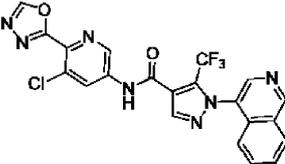
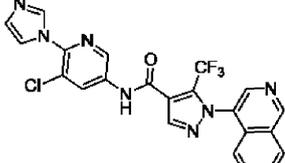
| | | |
|---|----|---|
|  | 35 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(1-метоксиэтил)-1-(хиолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 36 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(6-метилизохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 37 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-метилхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 38 | N-(3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) фенил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 39 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-метил-1-(хиолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 40 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фторхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|----|---|
|  | 41 | <i>N</i> -(6-Циано-5-фторпиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 42 | <i>N</i> -(5-Хлор-6-(1,1-диоксиизоотиазолидин-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 43 | <i>N</i> -(3-Хлор-4-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 44 | Метил 3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамидо)пиколинат |
|  | 45 | <i>N</i> -(5-Хлор-6-(1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 46 | <i>N</i> -(5-Хлор-6-(1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |

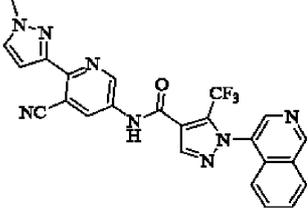
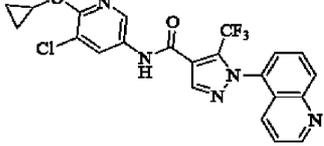
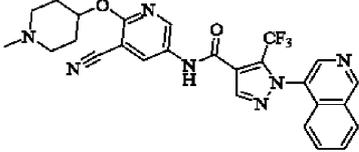
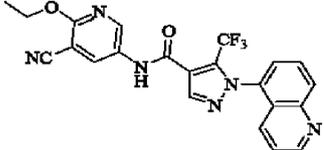
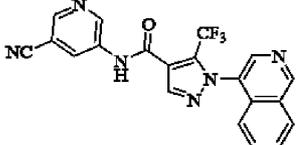
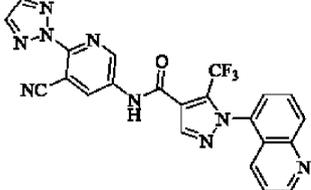
| | | |
|--|----|--|
| | 47 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 48 | N-(5-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 49 | N-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 50 | N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 51 | N-(3-Хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 52 | N-(5-Хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|----|---|
|  | 53 | N-(5-Хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 54 | N-(5-Хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 55 | N-(3-Хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил) фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 56 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1-(изохинолин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 57 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 58 | N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

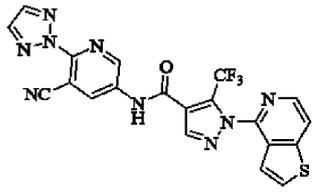
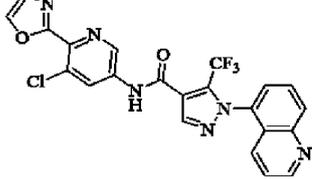
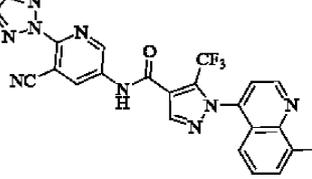
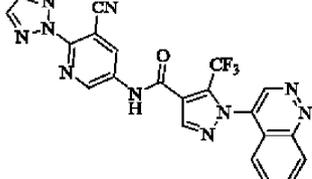
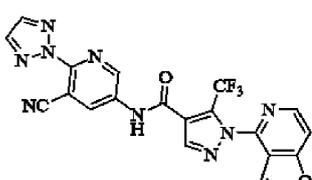
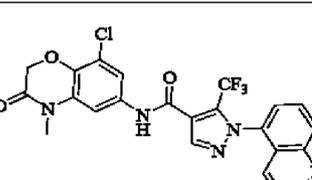
| | | |
|---|----|--|
|  | 59 | <i>N</i> -(3-Циано-4-(2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 60 | <i>N</i> -(5-Хлор-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 61 | <i>N</i> -(5-Фтор-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 62 | <i>N</i> -(3-Циано-4-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 63 | <i>N</i> -(5-Хлор-6-(тиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |
|  | 64 | <i>N</i> -(5-Хлор-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|----|---|
|  | 65 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 66 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 67 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторхинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 68 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 69 | N-(5-Хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 70 | N-(5-Хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

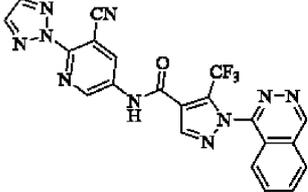
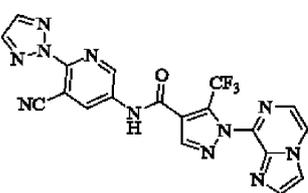
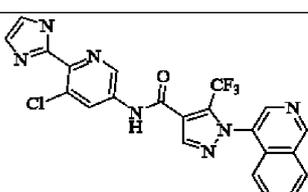
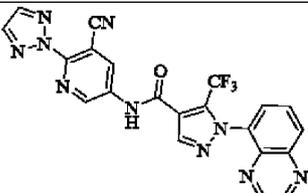
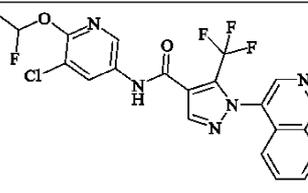
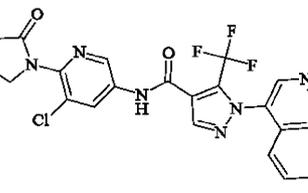
| | | |
|--|----|---|
| | 71 | N-(6-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(изохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 72 | N-(4-Аминобутил) -3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамид |
| | 73 | 1-(Изохинолин-4-ил) -N-(2-метил-6-(трифторметил) пиридин-4-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 74 | Метил 6-хлор-4-(1-(изохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинат |
| | 75 | Метил 4-(1-(изохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинат |
| | 76 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(изохинолин-4-ил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 77 | N-(2-Цианопиридин-4-ил) -1-(изохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |

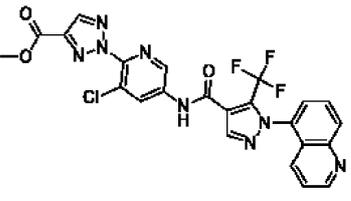
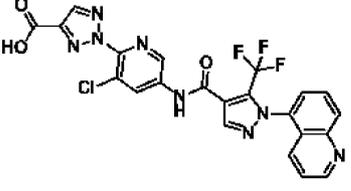
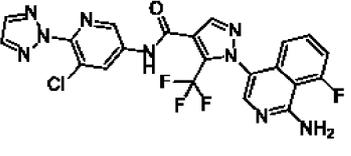
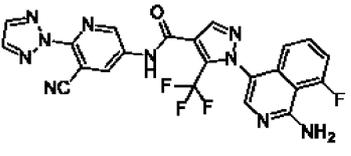
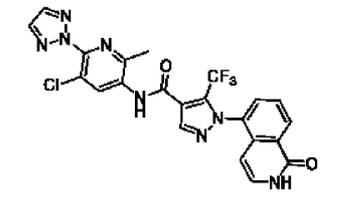
| | | |
|---|----|---|
|  | 78 | N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 79 | N-(5-Хлор-6-циклопропоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 80 | N-(5-Циано-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 81 | N-(5-Циано-6-этоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 82 | N-(5-Цианопиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 83 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|----|--|
| | 84 | N-(6-(4-Аминобутокси)-5-цианопиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 85 | N-(5-Циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 86 | N-(5-Циано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 87 | N-(8-Хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 88 | N-(5-Циано-6-циклопропоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 89 | N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

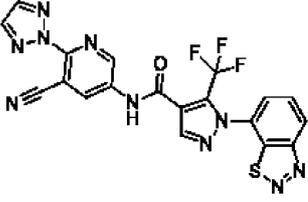
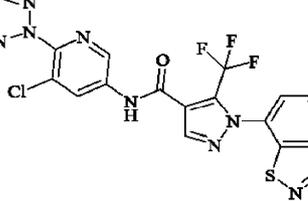
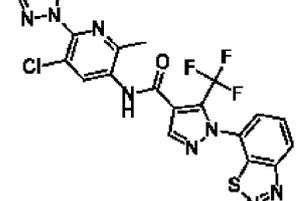
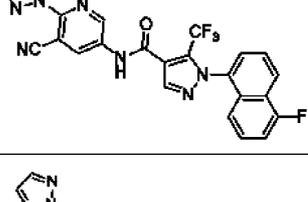
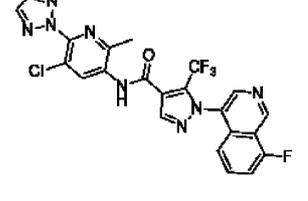
| | | |
|---|----|--|
|  | 90 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 91 | N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 92 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 93 | 1-(Циннолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 94 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуру[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 95 | N-(8-Хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|--|
| | 96 | N-(5-Циано-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 97 | N-(8-Хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 98 | N-(5-Хлор-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 99 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(фуоро[2,3-с] пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 100 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1,6-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 101 | N-(6-(4-(4-Аминобутил) пиперазин-1-карбонил)-5-циано-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 102 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 103 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 104 | N-(5-Хлор-6-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 105 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 106 | N-(5-Хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 107 | N-(5-Хлор-6-(2-окспирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

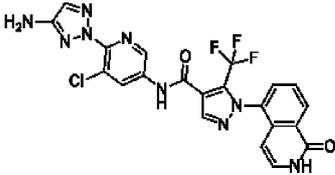
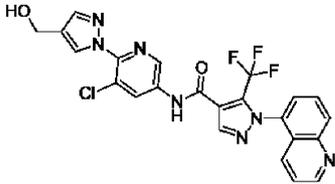
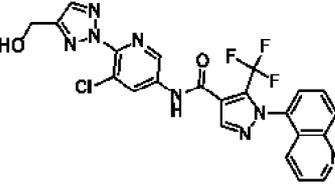
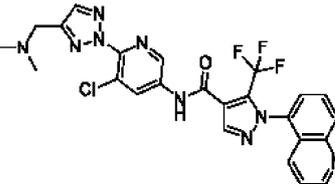
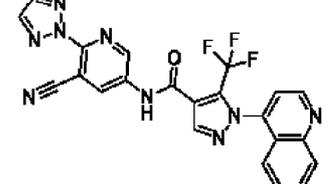
| | | |
|---|-----|---|
|  | 108 | Метил 2-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат |
|  | 109 | 2-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота |
|  | 110 | 1-(1-Амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 111 | 1-(1-Амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 112 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 113 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 114 | 1-(Бензо [d] тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 115 | N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 116 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 117 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 118 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 119 | 1-(Бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол -7-ил) -N-(5-циано-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 120 | 1-(Бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол -7-ил) -N-(5-хлор-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 121 | 1-(Бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол -7-ил) -N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 122 | N-(5-Циано-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(5-фторнафтален-1-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 123 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(8-фторизохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 124 | N-(5-Циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 125 | N-(5-Хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 126 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 127 | N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 128 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

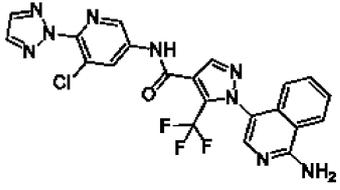
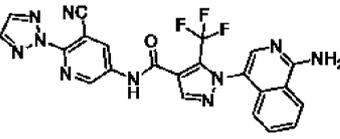
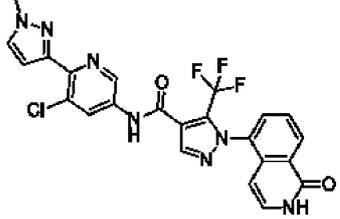
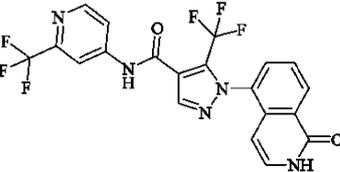
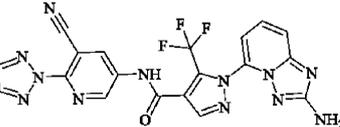
| | | |
|--|-----|---|
| | 129 | N-(3-Хлор-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) фенил) -1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 130 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(2-D-хинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 131 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(2-Dхинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 132 | 1-(4-Аминонафтален-1-ил) -N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 133 | N-(3-Циано-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) фенил) -1-(хинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

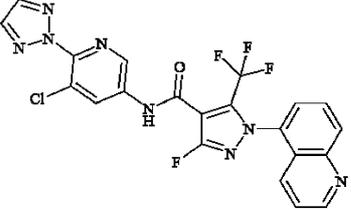
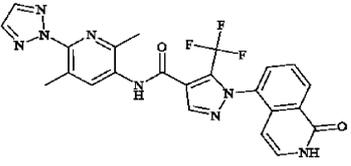
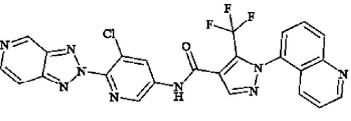
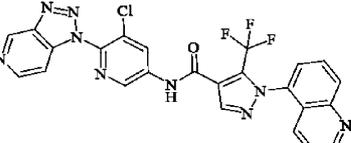
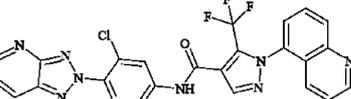
| | | |
|---|-----|--|
|  | 134 | N-(6-(4-Амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 135 | N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 136 | N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 137 | N-(5-Хлор-6-(4-(диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 138 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 139 | N-(5-Бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 140 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 141 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 142 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 143 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-c]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 144 | 2-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 145 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 146 | N-(6-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 147 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 148 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 149 | N-(5-Циано-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

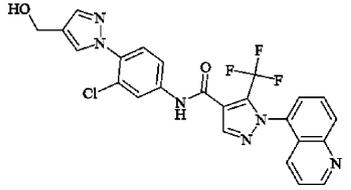
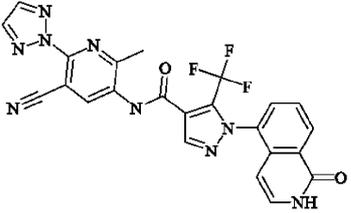
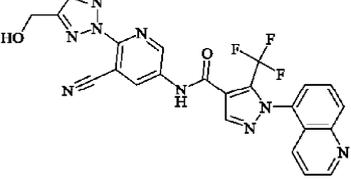
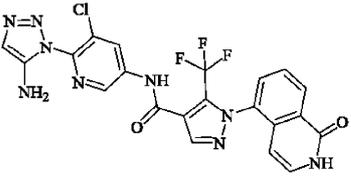
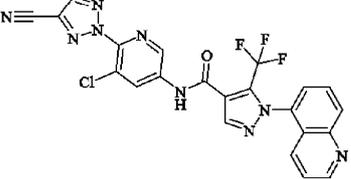
| | | |
|--|-----|---|
| | 150 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 151 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилфуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 152 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 153 | 1-(Бензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 154 | N-(6-(4-Амино-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

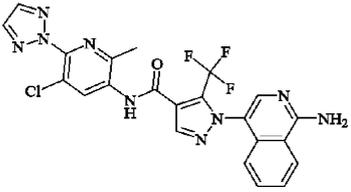
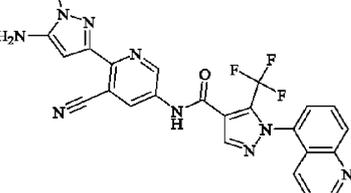
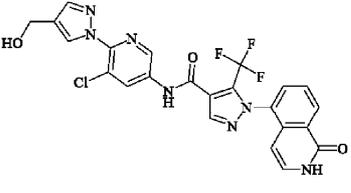
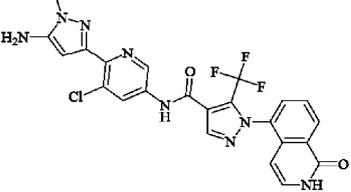
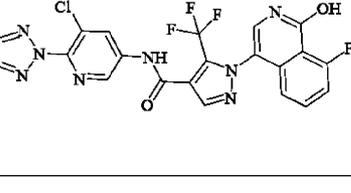
| | | |
|---|-----|--|
|  | 155 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 156 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 157 | N-(5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 158 | 1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 159 | 1-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 160 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 161 | N-(2,5-Диметил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 162 | N-(6-(2Н-[1,2,3]Триазоло[4,5-с] пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 163 | N-(6-(1Н-[1,2,3]Триазоло[4,5-с] пиридин-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 164 | N-(6-(2Н-[1,2,3]Триазоло[4,5-в] пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

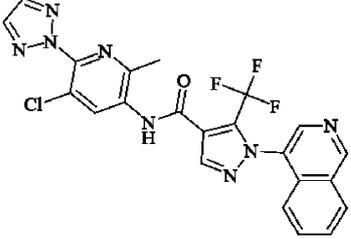
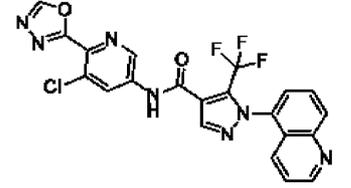
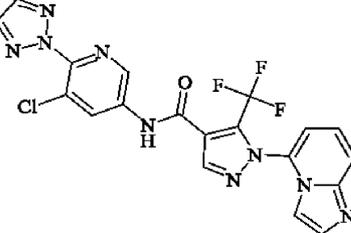
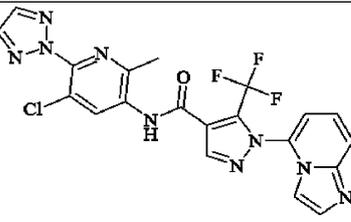
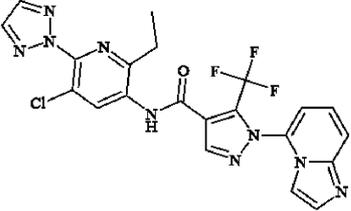
| | | |
|--|-----|---|
| | 165 | N- (6- (3Н-[1, 2, 3]Триазоло [4, 5- b] пиридин-3-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (хиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 166 | N- (3-Хлор-4- (5-оксо-4, 5-дигидро-1Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) фенил) -1- (хиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 167 | 1- (1-Оксо-1, 2-дигидроизохиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -N- (5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 168 | N- (5-Хлор-6- (5-(гидроксиметил) -1Н-1, 2, 3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 169 | N- (5-Хлор-2-метил-6- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

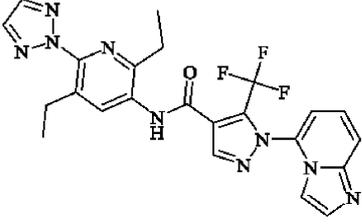
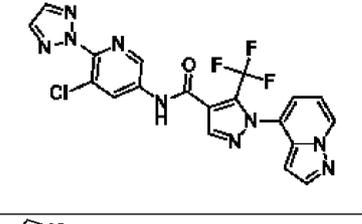
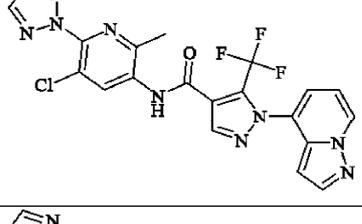
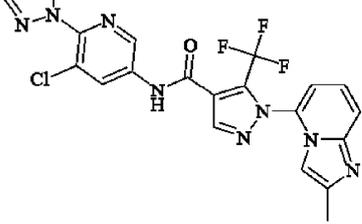
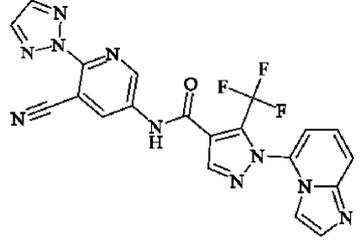
| | | |
|--|-----|--|
| | 170 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 171 | N-(5-Хлор-2-метил-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 172 | N-(5-Хлор-2-фтор-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 173 | N-(5-Хлор-6-(4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 174 | N-(4-(4-(Аминометил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорфенил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 175 | N-(3-Хлор-4-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 176 | N-(5-Циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 177 | N-(5-Циано-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 178 | N-(6-(5-Амино-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 179 | N-(5-Хлор-6-(4-циано-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

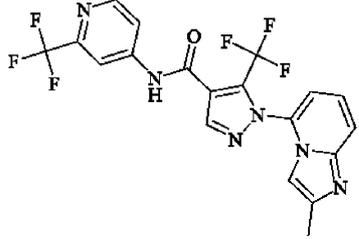
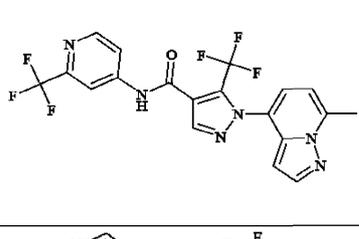
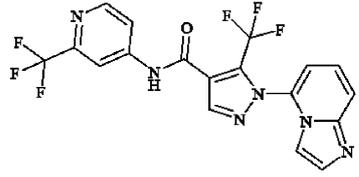
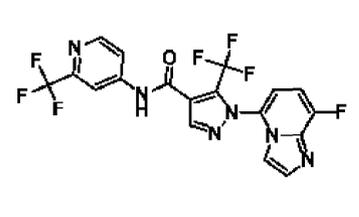
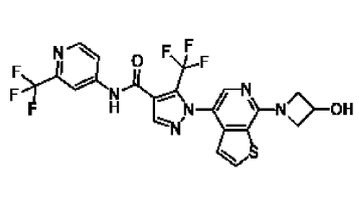
| | | |
|---|-----|---|
|  | 180 | 1- (1-Аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-2-метил-6-(2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 181 | N- (6- (5-Амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -5-цианопиридин-3-ил) -1-(хинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 182 | N- (5-Хлор-6- (4-(гидроксиметил) -1Н-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 183 | N- (6- (5-Амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 184 | N- (5-Хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 185 | N-(5-Бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 186 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-циано-1-(хиолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 187 | 5-Хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 188 | 5-Бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 189 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 190 | N-(5-Этинил-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 191 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(изохинолин-4-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 192 | N-(5-Хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(хинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 193 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(имидазо[1,2-а] пиридин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 194 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(имидазо[1,2-а] пиридин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 195 | N-(5-Хлор-2-этил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-(имидазо[1,2-а] пиридин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 196 | N-(2,5-Диэтил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 197 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 198 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 199 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 200 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

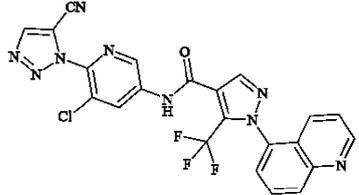
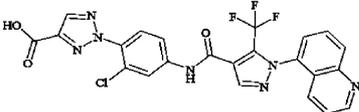
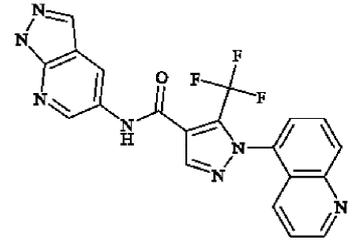
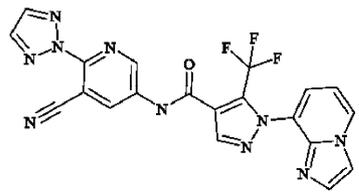
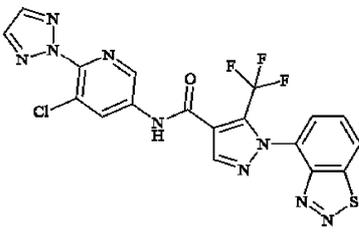
| | | |
|--|-----|---|
| | 201 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(3-хлоримидазо[1,2-а] пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 202 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а] пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 203 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а] пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 204 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а] пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 205 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(6-фторимидазо[1,2-а] пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 206 | 1-(2-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 207 | 1-(7-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 208 | 1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 209 | 1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 210 | 1-(7-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|--|
| | 211 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(3-метилимидазо[1,2-а] пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 212 | N-(2-Метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 213 | N-(3-(Метилсульфонил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил) фенил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 214 | N-(4-Метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 215 | N-(3-(Метилсульфонил)-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) фенил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

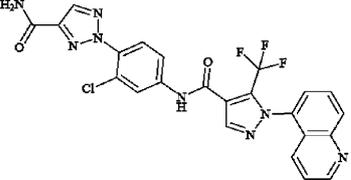
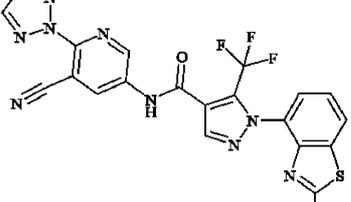
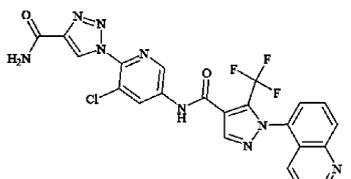
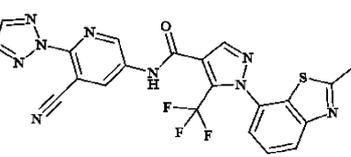
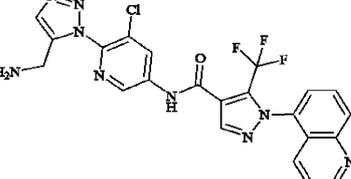
| | | |
|--|-----|--|
| | 216 | N-(2-Метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 217 | N-(3-Оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 218 | N-(5-Метил-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 219 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 220 | 1-(2-Хлорхинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 221 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-хлорхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

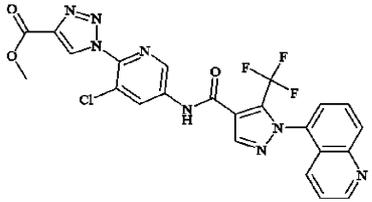
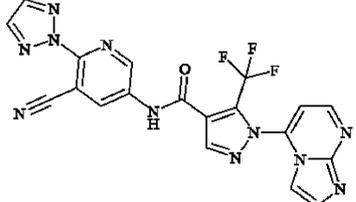
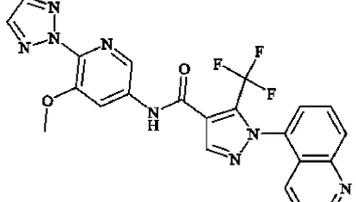
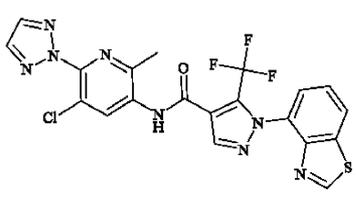
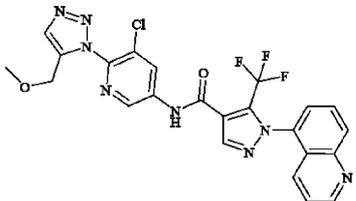
| | | |
|--|-----|---|
| | 222 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 223 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,6-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 224 | N-(5-Циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 225 | N-(1-Метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 226 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 227 | N-(5-Хлор-6-(5-циано-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 228 | 2-(2-Хлор-4-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо) фенил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота |
|  | 229 | N-(1Н-Пиразоло [3,4-в] пиридин-5-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 230 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(имидазо [1,2-а] пиридин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 231 | 1-(Бензо [d] [1,2,3] тиадиазол-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 232 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 233 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,5-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 234 | 1-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота |
| | 235 | N-(5-Метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 236 | N-(4-Аминобутил)-3-циано-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамид |
| | 237 | 2-Циано-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)бензойная кислота |

| | | |
|--|-----|--|
| | 238 | N-(4-(4-(Аминометил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилфенил)-1-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 239 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 240 | N-(5-Метил-6-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 241 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 242 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 243 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 244 | 2-(2-Хлор-4-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид |
|  | 245 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 246 | 1-(3-Хлор-5-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид |
|  | 247 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 248 | N-(6-(5-(Аминометил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

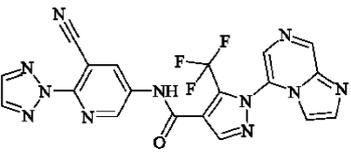
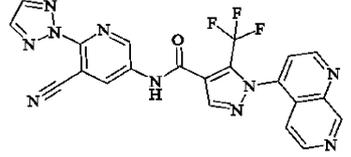
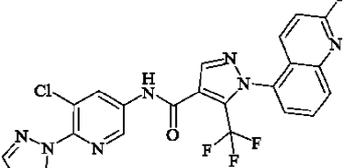
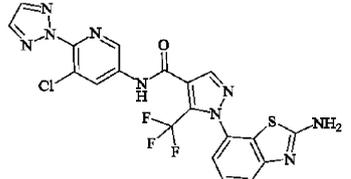
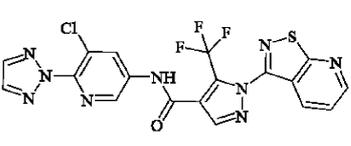
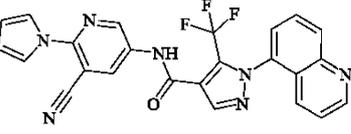
| | | |
|---|-----|--|
|  | 249 | Метил 1-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат |
|  | 250 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 251 | N-(5-Метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 252 | 1-(Бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 253 | N-(5-Хлор-6-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

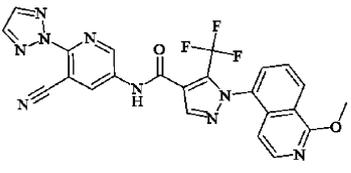
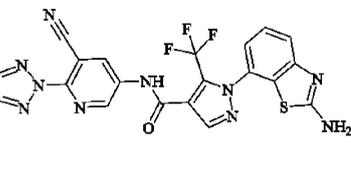
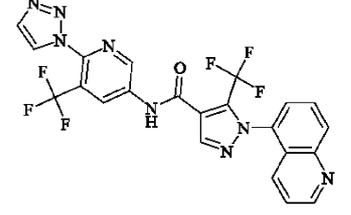
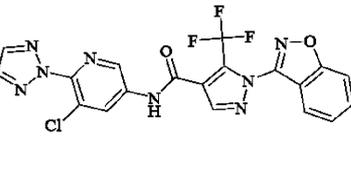
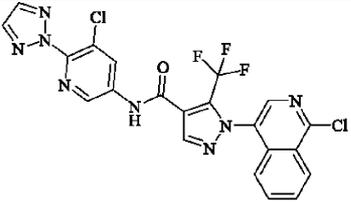
| | | |
|--|-----|---|
| | 254 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 255 | 3-(3-Циано-5-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота |
| | 256 | Метил 2-(2-хлор-4-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида)фенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат |
| | 257 | N-(5-Циано-6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 258 | Метил 3-хлор-5-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида)пиколинат |

| | | |
|--|-----|--|
| | 259 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 260 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 261 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторхинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 262 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 263 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 264 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|--|
| | 265 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 266 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 267 | Метил 3-(3-циано-5-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат |
| | 268 | N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 269 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

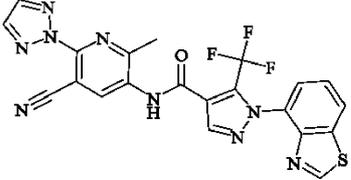
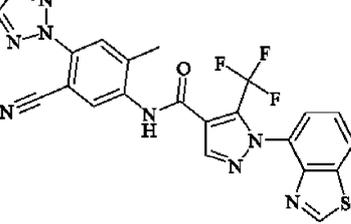
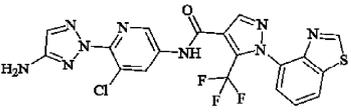
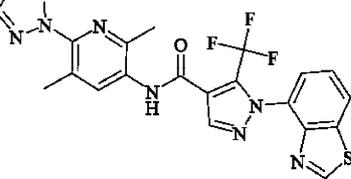
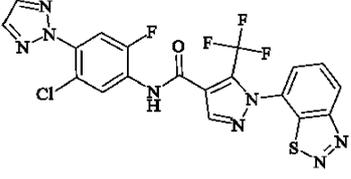
| | | |
|--|-----|--|
| | 270 | N-(5-Хлор-6-(5-(диметиламино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 271 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 272 | N-(6-(4-(Аминометил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 273 | N-(5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 274 | 1-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

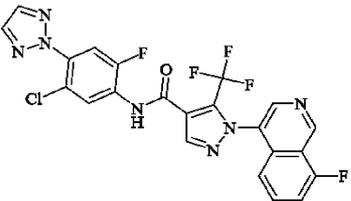
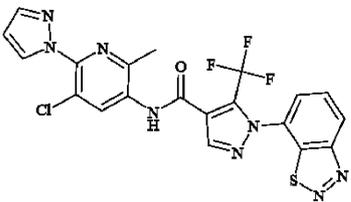
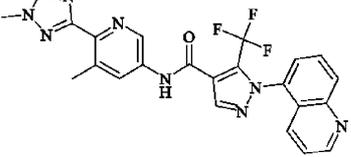
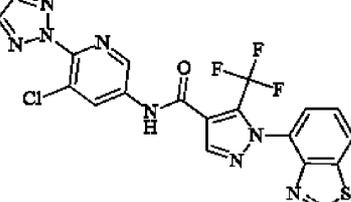
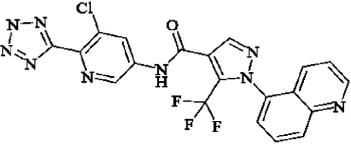
| | | |
|---|-----|--|
|  | 275 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пирозин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид |
|  | 276 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид |
|  | 277 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид |
|  | 278 | 1-(2-Аминобензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид |
|  | 279 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изотиазоло[5,4-б]пирозин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид |
|  | 280 | N-(5-Циано-6-(1H-pyrrol-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 281 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 282 | 1-(2-Аминобензо [d] тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 283 | N-(6-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 284 | 1-(Бензо [d] изоксазол-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 285 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

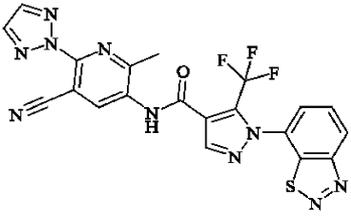
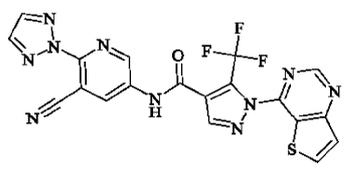
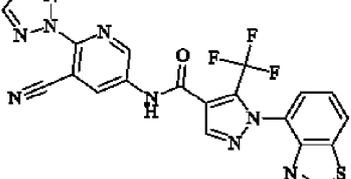
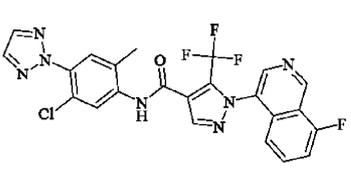
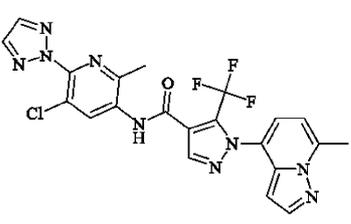
| | | |
|--|-----|---|
| | 286 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-индазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 287 | N-(5-Бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 288 | N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 289 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 290 | 1-(Бензо[d]изотиазол-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 291 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

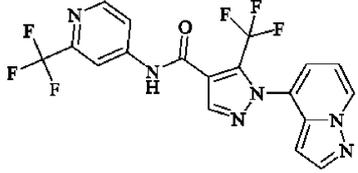
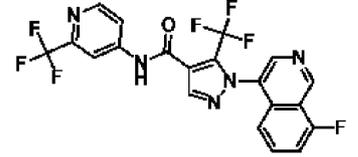
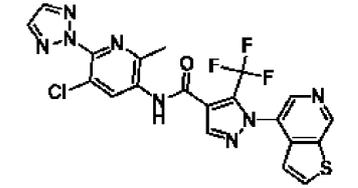
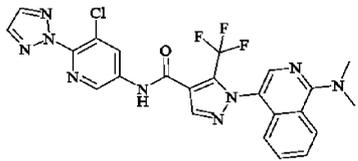
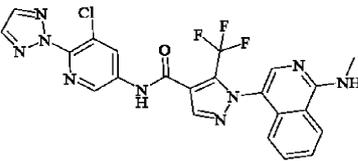
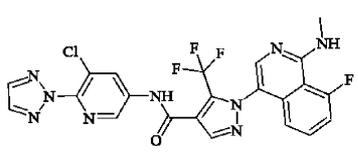
| | | |
|--|-----|---|
| | 292 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 293 | 1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 294 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 295 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 296 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиназолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 297 | 1- (Бензо [d] тиазол-4-ил) - N- (5-циано-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 298 | 1- (Бензо [d] тиазол-4-ил) - N- (5-циано-2-метил-4- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 299 | N- (6- (4-Амино-2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (бензо [d] тиазол-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 300 | 1- (Бензо [d] тиазол-4-ил) - N- (2, 5-диметил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 301 | 1- (Бензо [d] [1, 2, 3] тиадиазол-7-ил) -N- (5-хлор-2-фтор-4- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 302 | N-(5-Хлор-2-фтор-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 303 | 1-(Бензо [d] [1,2,3] тиadiaзол-7-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 304 | N-(5-Хлор-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 305 | N-(5-Метил-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил) пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 306 | 1-(Бензо [d] тиазол-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 307 | N-(5-Хлор-6-(2Н-тетразол-5-ил) пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 308 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 309 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил) пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 310 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(3-метилтиено[3,2-b] пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 311 | 1-(Бензо[d]оксазол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 312 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(4-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 313 | Метил 2-циано-4-(1-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо) бензоат |

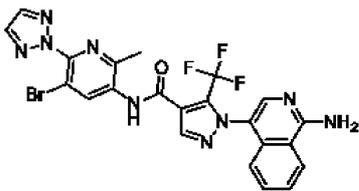
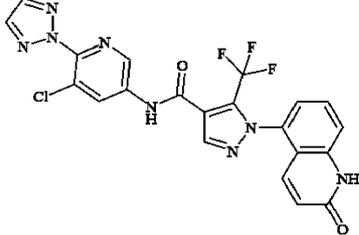
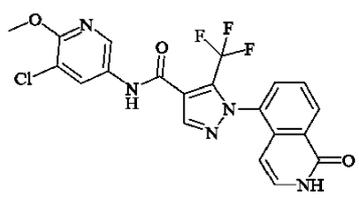
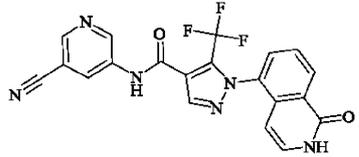
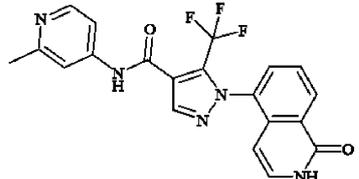
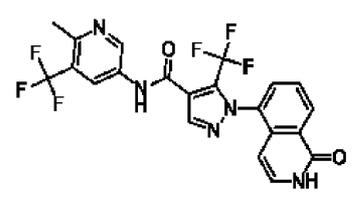
| | | |
|---|-----|---|
|  | 314 | 1-(Бензо [d] [1, 2, 3] триадиазол-7-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 315 | N-(5-Циано-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(тиено [3, 2-d] пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 316 | 1-(Бензо [d] тиазол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 317 | N-(5-Хлор-2-метил-4-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 318 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-метилпиразоло [1, 5-a] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

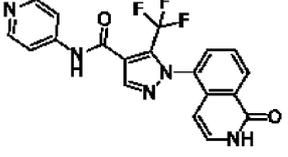
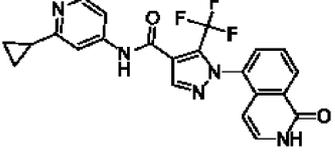
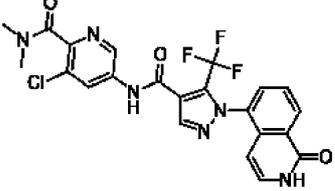
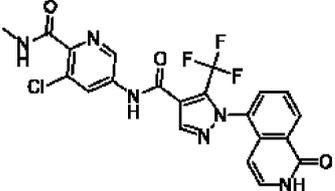
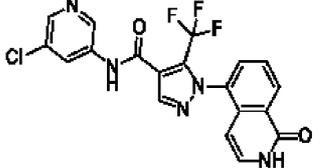
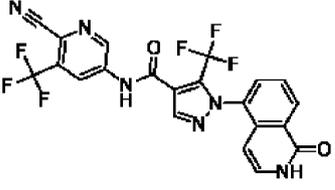
| | | |
|---|-----|---|
|  | 319 | 1-(Пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 320 | 1-(8-Фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 321 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 322 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 323 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 324 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

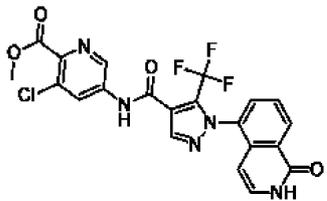
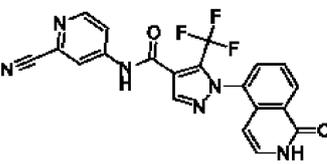
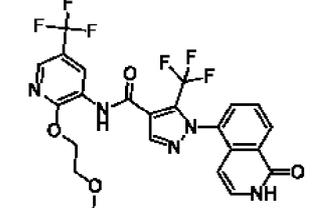
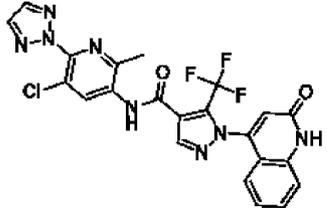
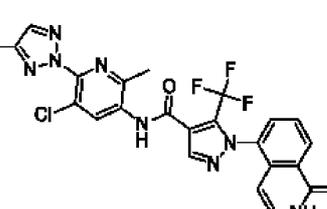
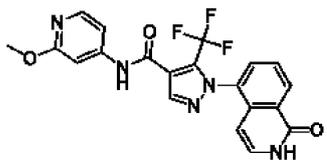
| | | |
|--|-----|--|
| | 325 | N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино) изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 326 | 1-(8-Аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 327 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 328 | 1-(1-Аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 329 | 1-(2-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 330 | 1-(1-Аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 331 | 1-(2-Аминохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 332 | 1-(2-Аминохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 333 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 334 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 335 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 336 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

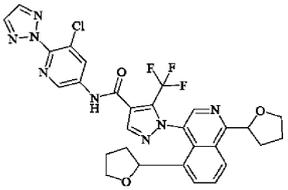
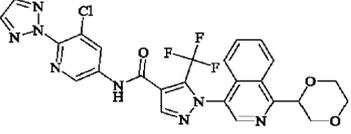
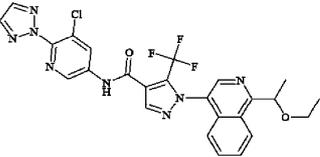
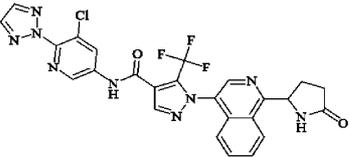
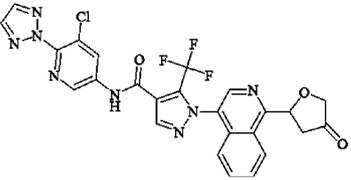
| | | |
|--|-----|---|
| | 337 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 338 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 339 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 340 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 341 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 342 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 343 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 344 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 345 | N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 346 | N-(5-Цианопиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 347 | N-(2-Метилпиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 348 | N-(6-Метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 349 | 1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) - N-(пиридин-4-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 350 | N-(2-Циклопропилпиридин-4-ил) -1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 351 | 3-Хлор-N,N-диметил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамид |
|  | 352 | 3-Хлор-N-метил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамид |
|  | 353 | N-(5-Хлорпиридин-3-ил) -1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 354 | N-(6-Циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил) -1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) -5-(трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

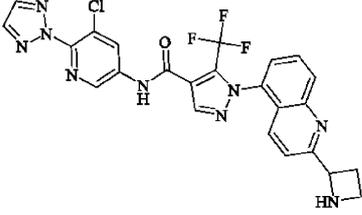
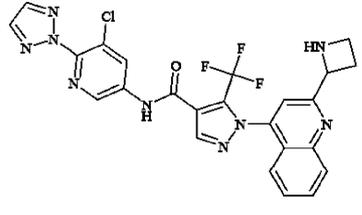
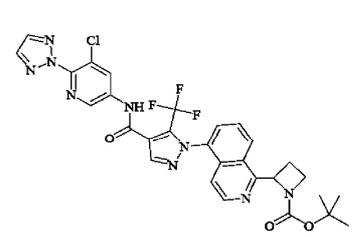
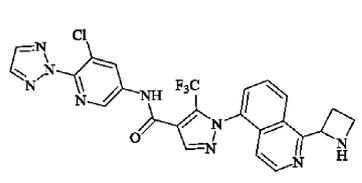
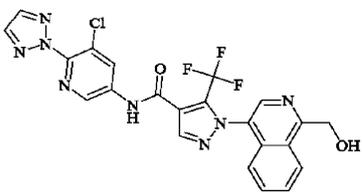
| | | |
|---|-----|--|
|  | 355 | Метил 3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинат |
|  | 356 | N-(2-Цианопиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 357 | N-(2-(2-Метоксиэтокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 358 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 359 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 360 | N-(2-Метоксипиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

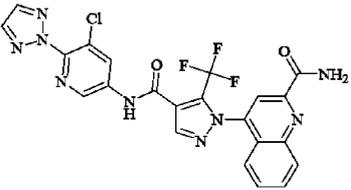
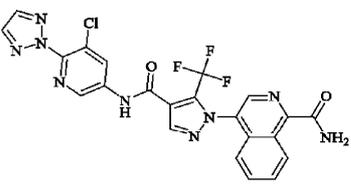
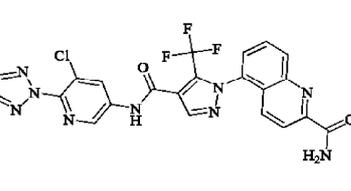
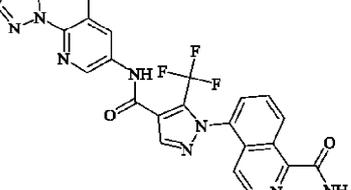
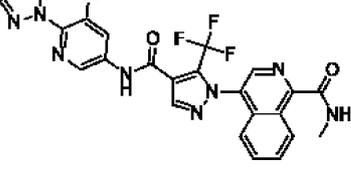
| | | |
|--|-----|--|
| | 361 | N-(2-Морфолинопиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 362 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 363 | N-(5-(2Н-1,2,3-Триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 364 | 1-(Тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 365 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

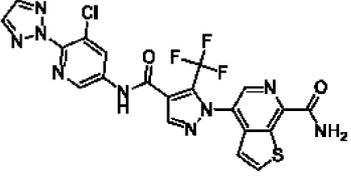
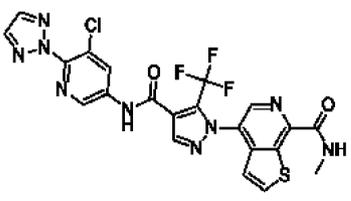
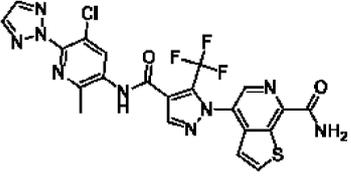
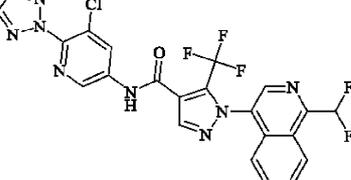
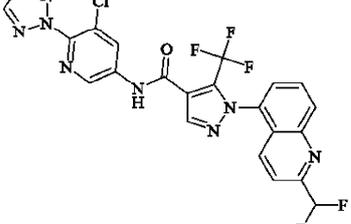
| | | |
|---|-----|--|
|  | 366 | 1-(1,5- Бис(тетрагидрофуран-2- ил)изохинолин-4-ил)-N-(5- хлор-6-(2H-1,2,3-триазол- 2-ил)пиридин-3-ил)-5- (трифторметил)-1H- пиразол-4-карбоксамид |
|  | 367 | 1-(1-(1,4-Диоксан-2- ил)изохинолин-4-ил)-N-(5- хлор-6-(2H-1,2,3-триазол- 2-ил)пиридин-3-ил)-5- (трифторметил)-1H- пиразол-4-карбоксамид |
|  | 368 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3- триазол-2-ил)пиридин-3- ил)-1-(1-(1- этоксиэтил)изохинолин-4- ил)-5-(трифторметил)-1H- пиразол-4-карбоксамид |
|  | 369 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3- триазол-2-ил)пиридин-3- ил)-1-(1-(5- оксопирролидин-2- ил)изохинолин-4-ил)-5- (трифторметил)-1H- пиразол-4-карбоксамид |
|  | 370 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3- триазол-2-ил)пиридин-3- ил)-1-(1-(4- оксотетрагидрофуран-2- ил)изохинолин-4-ил)-5- (трифторметил)-1H- пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|--|
| | 371 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 372 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 373 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(N-метилформамидо)метил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 374 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксиэтил)хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 375 | 1-(2-Ацетилхинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 376 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(1-гидроксиэтил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 377 | 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 378 | 1-(1-Ацетилизохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 379 | 1-(1-(Азетидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 380 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(пирролидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

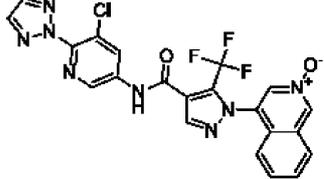
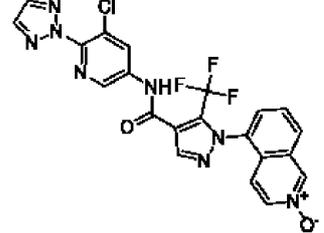
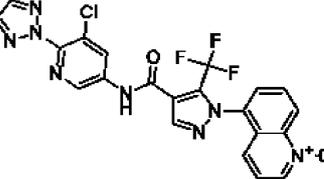
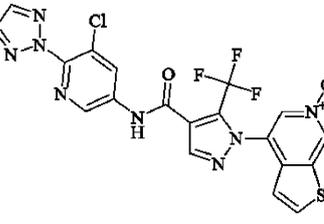
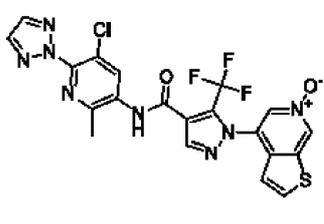
| | | |
|---|-----|--|
|  | 381 | 1- (2- (Азетидин-2-ил) хинолин-5-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 382 | 1- (2- (Азетидин-2-ил) хинолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 383 | Трет-бутил 2- (5- (4- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-1-ил) изохинолин-1-ил) азетидин-1-карбоксилат |
|  | 384 | 1- (1- (Азетидин-2-ил) изохинолин-5-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 385 | N- (5-Хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (гидроксиметил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 386 | 4-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) хиолин-2-карбоксамид |
|  | 387 | 4-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) изохиолин-1-карбоксамид |
|  | 388 | 5-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) хиолин-2-карбоксамид |
|  | 389 | 5-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) изохиолин-1-карбоксамид |
|  | 390 | 4-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилизохиолин-1-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 391 | 4- (4- ((5-Хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-1-ил) тиено [2, 3-с] пиридин-7-карбоксамид |
|  | 392 | 4- (4- ((5-Хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-1-ил) -N-метилтиено [2, 3-с] пиридин-7-карбоксамид |
|  | 393 | 4- (4- ((5-Хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-1-ил) тиено [2, 3-с] пиридин-7-карбоксамид |
|  | 394 | N- (5-Хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (дифторметил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 395 | N- (5-Хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (дифторметил) хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 396 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(4-(дифторметил) хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 397 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(8-(дифторметил) хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 398 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-(дифторметил) тиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 399 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил) тиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 400 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(дифторметил) изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

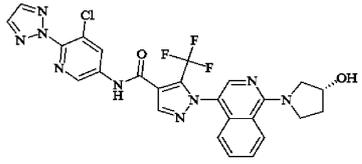
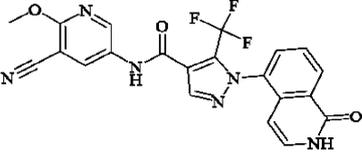
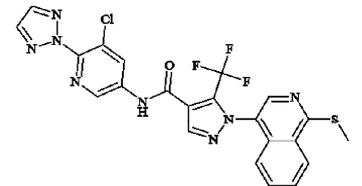
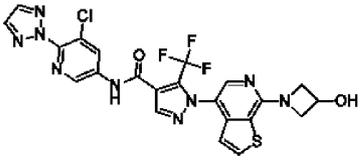
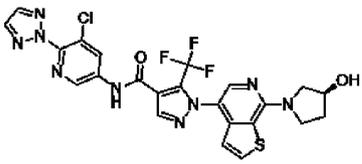
| | | |
|--|-----|---|
| | 401 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил) хиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 402 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(1,1-дифторэтил) изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 403 | 1-(1-(Азетидин-3-ил) изохиолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 404 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(метоксиметил) изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 405 | 4-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) хиолин 1-оксид |

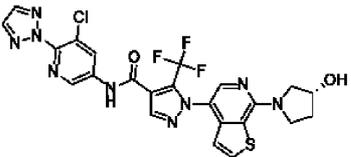
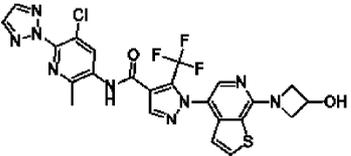
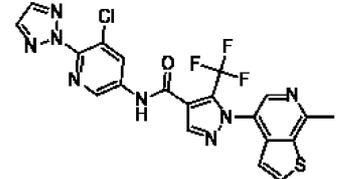
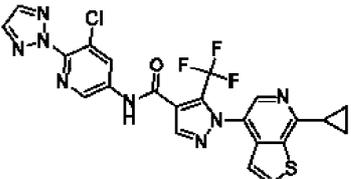
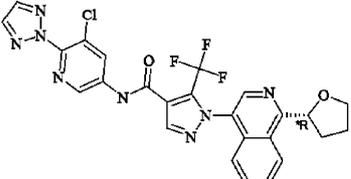
| | | |
|---|-----|---|
|  | 406 | 4-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) изохинолин 2-оксид |
|  | 407 | 5-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) изохинолин 2-оксид |
|  | 408 | 5-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) хинолин 1-оксид |
|  | 409 | 4-(4-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) тиено[2,3-с]пиридин 6-оксид |
|  | 410 | 4-(4-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил) тиено[2,3-с]пиридин 6-оксид |

| | | |
|--|-----|--|
| | 411 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-цианоизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 412 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-цианохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 413 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-цианохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 414 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-цианоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 415 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-цианотиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 416 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-цианотиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

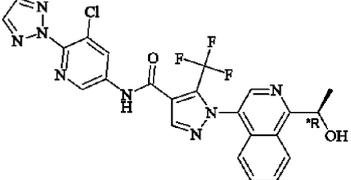
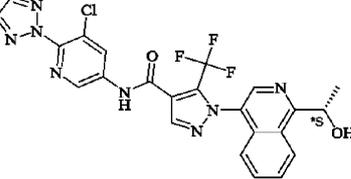
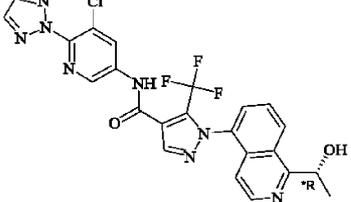
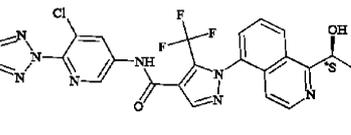
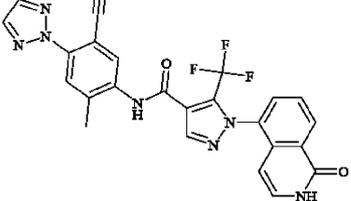
| | | |
|--|-----|--|
| | 417 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-метоксихинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 418 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 419 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 420 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-метоксихинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 421 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 422 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-этоксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 423 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 424 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-хлортиено [2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 425 | N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(пиразоло [1,5-а] пиразин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
| | 426 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-хлортиено [2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|--|
|  | 427 | (R)-N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 428 | N-(5-Циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 429 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 430 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 431 | (S)-N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

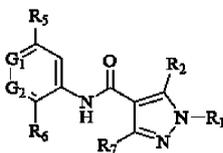
| | | |
|---|-----|---|
|  | 432 | (R)-N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксипирролидин-1-ил) тиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 433 | N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксиазетидин-1-ил) тиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 434 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-метилтиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 435 | N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(7-циклопропилтиено[2,3-с] пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 436 | (*R)-N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил) изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|---|
| | 437 | (*S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 438 | (*R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 439 | (*S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 440 | (*R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 441 | (*S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 442 | (*R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил) изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 443 | (*S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил) изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 444 | (*R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил) изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 445 | (*S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил) изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
|  | 446 | N-(5-Циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

| | | |
|--|-----|--|
| | 447 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 448 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 449 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |
| | 450 | N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид |

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I),

выбранному из группы, состоящей из

N-(2-цианопиридин-4-ил)-1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксиамида;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-
 (нафтален-1-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (нафтален-1-ил) -5- (трифторметил) -*N*- (2-
 (трифторметил) пиридин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (нафтален-1-ил) -5- (трифторметил) -*N*- (5-
 (трифторметил) пиридин-3-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-цианопиридин-3-ил) -1- (нафтален-1-ил) -5- (трифторметил) -
 1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -*N*- (2- (трифторметил) -
 пиридин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5-
 (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-
 (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (3-
 метилизохинолин-1-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-
 карбоксамид;

N- (3-хлор-4-метоксифенил) -1- (изохинолин-8-ил) -5-
 (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-хлор-4- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -1- (изохинолин-8-
 ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-хлор-4- (1*H*-пиразол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-8-ил) -5-
 (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6-циано-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-8-
 ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (4- (2-аминопиримидин-4-ил) -3-хлорфенил) -1- (изохинолин-8-
 ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1*H*-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-8-
 ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-
 изобутил-1- (хинолин-5-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-этил-1-
 (хинолин-5-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-хлор-4- (1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-8-
 ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-

(изохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (1-метил-1*H*-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (оксазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-циано-6-метоксипиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (3-фторхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- изопропил-1- (хинолин-5-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (6-метилхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-метилхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (3-хлор-4- (3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (3-хлор-4- (5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (4-метилизохинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
1- (бензофуран-4-ил) -*N*- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (1-метоксиэтил) -1- (хинолин-5-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (6-метилизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-

карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метилхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (3-хлор-4- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-метил-1- (хинолин-5-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (6-циано-5-фторпиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (1, 1-диоксидоизотиазолидин-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (3-хлор-4- (1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

метил 3-хлор-5- (3-хлор-5- (1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамидо) пиколинамидо пиколинамидо;

N- (5-хлор-6- (1-метилпиперидин-4-ил) окси) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (1*H*-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (4-метилпиперазин-1-карбонил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (6-циано-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (оксазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (3-хлор-4- (5-метил-1*H*-1, 2, 4-триазол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (1-метил-1*H*-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (3-метил-1*H*-1, 2, 4-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-хлор-4- (3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (дифторметил) -1- (изохинолин-1-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-1-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (4- (2-аминопиримидин-4-ил) -3-хлорфенил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-циано-4- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) фенил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-фтор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-циано-4- (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) фенил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-метил-1- (хинолин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (3-метилхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-метилизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (6-фторхинолин-7-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1*H*-индазол-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1*H*-имидазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (2*H*-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-

ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (4-аминобутил) -3-хлор-5- (1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамида;
1- (изохинолин-4-ил) -*N*- (2-метил-6- (трифторметил) пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
метил 6-хлор-4- (1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамидо) пиколината;
метил 4- (1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамидо) пиколината;
N- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (2-цианопиридин-4-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6- (1-метил-1*H*-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-хлор-6-циклопропоксипиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6- (1-метилпиперидин-4-ил) окси) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6-этоксипиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-цианопиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (6- (4-аминобутокс) -5-цианопиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6-метоксипиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6- (1*H*-1, 2, 4-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (8-хлор-3-оксо-3, 4-дигидро-2*H*-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6-циклопропоксипиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;
N- (5-циано-6- (1-метил-1*H*-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1-

(хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (тиено [3, 2-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (оксазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторхинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (циннолин-4-ил) -*N*- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (фуоро [3, 2-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (8-хлор-4-метил-3-оксо-3, 4-дигидро-2*H*-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (4-метилпиперазин-1-карбонил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (8-хлор-4-метил-3-оксо-3, 4-дигидро-2*H*-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1-метил-1*H*-имидазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (фуоро [2, 3-с] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1, 6-нафтиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (4- (4-аминобутил) пиперазин-1-карбонил) -5-цианопиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (фталазин-1-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиазин-8-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1*H*-имидазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хиноксалин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (2-метил-1-оксо-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-7-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

трет-бутил 2- (5- (4- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-1-ил) изохинолин-1-ил) азетидин-1-карбоксилата;

N- (3- (метилсульфонил) -4- (1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) фенил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1, 5-бис (тетрагидрофуран-2-ил) изохинолин-4-ил) -*N*- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (4-метил-3-оксо-3, 4-дигидро-2*H*-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1- (азетидин-2-ил) изохинолин-5-ил) -*N*- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3- (метилсульфонил) -4- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (2-метил-1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-7-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (2- (азетидин-2-ил) хинолин-5-ил) -*N*- (5-хлор-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-оксо-3, 4-дигидро-2*H*-бензо [b] [1, 4] оксазин-6-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] тиазол-4-ил) -*N*- (2, 5-диметил-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-метил-6- (3-метил-2-оксо-2, 3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (2, 5-диэтил-6- (2*H*-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1*H*-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (дифторметил) хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- метилбензо [d] оксазол-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- метоксихинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

1- (1-аминоизохинолин-5-ил) -N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- цианохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

1- (2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

1- (2-хлорхинолин-4-ил) -N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- хлорхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (тетрагидрофуран-2-ил) хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

5- (4- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-1-ил) хинолин-2- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1H- пиразоло [3, 4-d] пиримидин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1, 6- нафтиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-циано-6- (4-метилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

(*R) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (1-гидроксиэтил) изохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

1- (бензо [d] тиазол-4-ил) -N- (5-циано-2-метил-4- (2H-1, 2, 3- триазол-2-ил) фенил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4- карбоксамида;

(*R) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (тетрагидрофуран-2-ил) хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2-оксопирролидин-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (1-метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-5-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метил-1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (5-циано-1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

2- (2-хлор-4- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) фенил) -2H-1, 2, 3-триазол-4-карбоновой кислоты;

N- (1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-5-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-a] пиридин-8-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*S) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (1-гидроксиэтил) изохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (2-метилпиридин-4-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метилтиено [3, 2-b] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1- (азетидин-3-ил) изохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 5-a] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (3-хлор-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил) -1Н-1, 2, 3-триазол-4-карбоновой кислоты;

N- (5-метокси-6- (1Н-1, 2, 3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

N- (4-аминобутил) -3-циано-5- (1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамида;

2-циано-4- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) бензойной кислоты

N- (4- (4- (аминометил) -1Н-пиразол-1-ил) -3-метилфенил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

1- (2-аминохинолин-4-ил) -N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-метил-1Н-индазол-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

1- (1-аминоизохинолин-5-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

N- (5-метил-6- (1-метил-1Н-тетразол-5-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-метил-1Н-пиразоло [3, 4-b] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-этоксизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

1- (1- (азетидин-2-ил) изохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

1- (2-аминохинолин-5-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

1- (1-ацетилизохинолин-5-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (4- (дифторметил) хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (пирролидин-2-ил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (дифторметокси) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4- ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-в] пиридазин-6-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (2, 5-диметил-6- (2Н-1, 2, 3- триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- метоксиизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

1- (2-аминохинолин-5-ил) -N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2- ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

2- (2-хлор-4- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол- 4- карбоксамидо) фенил) -2Н-1, 2, 3-триазол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (метилтио) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -3-фтор-1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- метилбензо [d] тиазол-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

1- (3-хлор-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол- 4- карбоксамидо) пиридин-2-ил) -1Н-1, 2, 3-триазол-4- карбоксамида;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5-циано-1- (хинолин-5-ил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

1- (7-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4- карбоксамида;

N- (6- (2Н- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-с] пиридин-2-ил) -5-хлорпиридин-

3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (2-ацетилхинолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метилбензо [d] тиазол-7-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (5- (аминометил) -1Н-1, 2, 3-триазол-1-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (2- (азетидин-2-ил) хинолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (1-этоксипропил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

метил 1- (3-хлор-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил) -1Н-1, 2, 3-триазол-4-карбоксилата;

1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-2-этил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (дифторметил) тиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиримидин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-метокси-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метоксихинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] [1, 2, 3] тиадиазол-7-ил) -N- (5-хлор-2-метил-6- (1Н-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-

карбоксамиды;

N- (2,5-диметил-6- (2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (бензо [d] тиазол-4-ил) -N- (5-хлор-2-метил-6- (2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (5- (метоксиметил) -1H-1,2,3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (6- (2H- [1,2,3] триазоло [4,5-b] пиридин-2-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-циано-6- (2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метил- [1,2,4] триазоло [1,5-a] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

3- (3-циано-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил) -1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты;

1- (бензо [d] тиазол-4-ил) -N- (5-циано-2-метил-6- (2H-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-2-метил-6- (1-метил-1H-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (6- (3H- [1,2,3] триазоло [4,5-b] пиридин-3-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

метил 2- (2-хлор-4- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) фенил) -2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата;

N- (5-циано-6- (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (3-хлор-4- (5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил) фенил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

метил 3-хлор-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-

пиразол-4-карбоксамидо) пиколината;

N- (6- (1H- [1, 2, 3] триазоло [4, 5-с] пиридин-1-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-цианопиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-метил-1H-пиразоло [3, 4-с] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-2-метил-6- (1H-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (диметиламино) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8- (дифторметил) хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*R) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (4-оксотетрагидрофуран-2-ил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метилфуоро [3, 2-b] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (дифторметил) изохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-метил-1H-индазол-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (6-фторимидазо [1, 2-a] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (5-фторхинолин-8-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1H-пиразоло [4, 3-b] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-

карбоксамиды;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (4-фторизохинолин-1-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

5- (4- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-1-ил) изохинолин-1-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (метиламино) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

(*S) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (1-гидроксиэтил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (1, 1-дифторэтил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

5-хлор-N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-2-метил-4- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- метоксиизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

(*S) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (4-оксотетрагидрофуран-2-ил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

(*S) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (тетрагидрофуран-2-ил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- фторизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- метил-1H-пиразоло [3, 4-b] пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторимидазо [1, 2-a] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-метил-1H-индазол-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (5-оксопирролидин-2-ил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

метил 3- (3-циано-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил) -1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата;

N- (5-циано-6- (1-метил-1H-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1, 5-нафтиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (5- (диметиламино) метил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метилбензо [d] оксазол-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (4- (аминометил) -2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1-метил-1H-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-циано-2-метил-4- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] [1, 2, 3] тиадиазол-7-ил) -N- (5-хлор-2-фтор-4- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- ([1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) -N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (N-метилформамидо) метил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-

(имидазо[1,2-а]пиразин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изотиазоло[5,4-Ь]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(1Н-пиррол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(6-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

5-бром-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-цианохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-хлоризохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (пиразоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -N- (5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1- (1, 4-диоксан-2-ил) изохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1Н-индазол-7-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

4- (4- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-1-ил) хинолин-2-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (5- (гидроксиметил) -1Н-1, 2, 3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (4-оксотетрагидрофуран-2-ил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (4-амино-2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (бензо [d] тиазол-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (2-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) -N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

(*R) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (тетрагидрофуран-2-ил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-бром-6- (1Н-1, 2, 3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (оксазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (дифторметил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- фторизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1- (метоксиметил) изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (1- гидроксипропил) хинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (7-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-2-фтор-4- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] изотиазол-3-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- фторхинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (фуоро [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

4- (4- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-1-ил) тиено [2, 3-

с] пиридин-6-оксида;

1- (бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиназолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-цианоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-

оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(4-(4-(аминометил)-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорфенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)-1-

(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-фтор-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d]оксазол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(3-хлор-4-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(8-аминохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

4-(4-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)хинолин-1-оксида;

N-(5-циано-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

метил 2-циано-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)бензоата;

N-(6-(5-амино-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (4-циано-2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол-7-ил) -N- (5-циано-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -5-цианопиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (изохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (4- (гидрокси)метил) -1Н-пиразол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (3-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (тиено [3, 2-d] пиримидин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] тиазол-4-ил) -N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (пирроло [1, 2-а] пиазин-1-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол-7-ил) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

4- (4- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-1-ил) изохинолин-1-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (имидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (пирроло [1, 2-а] пиазин-1-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2-метил-2H-тетразол-5-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1, 7-нафтиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

2- (3-хлор-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил) -2H-1, 2, 3-триазол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (пиразоло [1, 5-а] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (тиено [2, 3-с] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-

(тиено [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (пиразоло [1, 5-а] пиазин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-гидроксиэтил) тиено [2, 3-с] пиримидин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (пирроло [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

метил 2- (3-хлор-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил) -2Н-1, 2, 3-триазол-4-карбоксилата;

N- (5-хлор-6- (4- (диметиламино) метил) -2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-бром-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол-7-ил) -N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-цианоизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (4- (гидроксиметил) -2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (4- (гидроксиметил) -1Н-пиразол-1-ил) пиридин-3-

ил) -1- (хиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (пиразоло [1, 5-а] пиразин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторизохиолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (4-амино-2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6- (4-амино-2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5-хлорпиридин-3-ил) -1- (хиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-амино-8-фторизохиолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохиолин-4-ил) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-циано-4- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -1- (хиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-оксо-1, 2-дигидрохиолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (4-аминонафтаген-1-ил) -N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохиолин-4-ил) -N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (4-фтор-2-метоксифенил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-D-хиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-D-хиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (3-хлор-4- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) фенил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохиолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1-

(тиено [3, 2-b] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-бром-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (пиразоло [1, 5-a] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (оксазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (тиено [2, 3-b] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (тиено [2, 3-c] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (4-метил-2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1- (бензо [d] [1, 2, 3] тиadiaзол-7-ил) -N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-циано-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (5-фторнафтален-1-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (8-фторизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-гидроксиизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-

карбоксамиды;

1- (бензо [d] тиазол-7-ил) -N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-6- (4- (гидроксиметил) -2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (бензо [d] тиазол-7-ил) -N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (1-амино-8-фторизохинолин-4-ил) -N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

2- (3-хлор-5- (1- (хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиридин-2-ил) -2H-1, 2, 3-триазол-4-карбоновой кислоты;

N- (5-циано-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (фуоро [3, 2-b] пиридин-7-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

4- (4- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-1-ил) тиено [2, 3-с] пиридин-7-карбоксамиды;

1- (7- (3-гидроксиазетидин-1-ил) тиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (5-бром-2-метил-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-2-метил-6- (4-метил-1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (2-морфолинопиридин-4-ил) -1- (1-оксо-1, 2-

дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-этинил-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлортиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

(*S)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианотиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

4-(4-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (7-циклопропилтиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (7-метилтиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (7-цианотиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

4- (4- ((5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) карбамоил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-1-ил) -N-метилтиено [2, 3-с] пиридин-7-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (7- (3-гидроксиазетидин-1-ил) тиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (5-хлор-6- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (7-хлортиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (6-метил-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -N- (пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- (2-циклопропилпиридин-4-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

3-хлор-N, N-диметил-5- (1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (2-цианопиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

3-хлор-N-метил-5- (1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинамид;

1- (1-аминоизохинолин-4-ил) -N- (6-метил-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -5- (трифторметил) -1H-пиразол-4-

карбоксамиды;

N- (5-хлорпиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (тиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

1- (8-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-5-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (6-циано-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

метил 3-хлор-5- (1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамидо) пиколинаты;

1- (8-фторизохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -N- (2- (трифторметил) пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (2-цианопиридин-4-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (2- (2-метоксиэтокси) -5- (трифторметил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (тиено [2, 3-с] пиридин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-4-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

N- (5-хлор-2-метил-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (1-оксо-1, 2-дигидроизохинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

(*S) -N- (5-хлор-6- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиридин-3-ил) -1- (2- (тетрагидрофуран-2-ил) хинолин-5-ил) -5- (трифторметил) -1Н-пиразол-4-карбоксамиды;

или их фармацевтически приемлемой солевой формы.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) относятся к нетоксичным фармацевтически приемлемым солям. Однако для получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солевых форм можно использовать другие соли.

Приемлемые фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли присоединения кислоты, которые, например, могут быть образованы путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения формулы (I) несут кислотную функциональную группу, их приемлемые фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; а также соли, образованные с приемлемыми органическими лигандами, такие как четвертичные аммониевые соли. Таким образом, репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминаммониевую соль, олеат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

Репрезентативные кислоты и основания, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей, включают кислоты, в том числе уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную ки-

слоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфовую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфовую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфовую кислоту, 2-гидроксиэтансульфовую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюконовую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α -оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, (-)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндальную кислоту, метансульфовую кислоту, нафталин-2-сульфовую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, шавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себаиновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфовую кислоту и ундециленовую кислоту; а также основания, в том числе аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтанолламин, диэтиламин, 2-(диэтиламин)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метил-глюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, гидроксид натрия, триэтанолламин, трометамин и гидроксид цинка.

Соединения формулы (I) могут относиться к пролекарствам. В целом такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные соединения, которые легко преобразовывать в требуемое соединение *in vivo*. Таким образом, в вариантах осуществления настоящего изобретения, описывающих способы лечения или профилактики, термин "введение" охватывает лечение или профилактику различных описанных заболеваний, состояний, синдромов и расстройств либо с использованием конкретно описанного соединения, либо с использованием соединения, которое не было конкретно описано, но которое преобразуется в установленное соединение *in vivo* после введения пациенту. Стандартные методики отбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в работе *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Когда соединения в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфа, и в таком качестве подразумевается их включение в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или широко распространенными органическими растворителями, при этом такие сольваты также входят в объем настоящего изобретения. Специалистам в данной области будет понятно, что используемый в настоящем документе термин "соединение" включает сольватированные соединения формулы (I).

В тех случаях, когда способы получения соединений в соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего изобретения приводят к образованию смеси стереоизомеров, эти изомеры могут быть разделены стандартными способами, такими как препаративная хроматография. Соединения можно получать в рацемической форме или отдельные энантиомеры можно получать в результате энантиоспецифического синтеза или посредством разделения. Соединения могут, например, быть разделены на соответствующие энантиомеры стандартными методами, такими как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как, например, (-)-ди-п-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-L-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания. Соединения также можно разделять посредством образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. Альтернативно соединения можно разделять с помощью хиральной ВЭЖХ-колонки.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к композиции, включая фармацевтическую композицию, содержащую (+)-энантиомер соединения формулы (I), состоящую из и/или по существу состоящую из него, причем указанная композиция по существу не содержит (-)-изомер указанного соединения. В данном контексте "по существу не содержит" означает присутствие менее около 25%, предпочтительно менее около 10%, более предпочтительно менее около 5%, еще более предпочтительно менее около 2% и еще более предпочтительно менее около 1% (-)-изомера, содержание которого рассчитывают как:

$$\% (+)\text{-энантиомера} = \frac{(\text{масса } (+)\text{-энантиомера})}{(\text{масса } (+)\text{-энантиомера}) + (\text{масса } (-)\text{-энантиомера})} \times 100$$

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию, включая фармацевтическую композицию, которая содержит (-)-энантиомер соединения формулы (I), состоит из и по существу состоит из него, причем указанная композиция по существу не содержит (+)-изомер указан-

ного соединения. В контексте настоящего документа выражение "по существу не содержит" означает содержание менее около 25%, предпочтительно менее около 10%, более предпочтительно менее около 5%, еще более предпочтительно менее около 2% и еще более предпочтительно менее около 1% (+)-изомера, содержание которого рассчитывают как:

$$\% (-)\text{-энантиомера} = \frac{(\text{масса } (-)\text{-энантиомера})}{(\text{масса } (+)\text{-энантиомера}) + (\text{масса } (-)\text{-энантиомера})} \times 100$$

Предполагается, что в объем настоящего изобретения любой(-ые) один или более элемент(-ы), особенно упоминаемый(ые) применительно к соединению формулы I, будет включать все изотопы и смеси изотопов указанного(ых) элемента(ов), возникающие естественным образом или синтезированные, в форме естественной распространенности или в обогащенной изотопами форме. Например, ссылка на водород также охватывает ^1H , ^2H (D) и ^3H (T). Аналогично ссылки на углерод и кислород охватывают в пределах их объема ^{12}C , ^{13}C , и ^{14}C , и ^{16}O , и ^{18}O соответственно. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. Содержащие радиоактивную метку соединения формулы (I) могут содержать один или более радиоактивный(ых) изотоп(ов), выбранный(ых) из группы, состоящей из ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Радиоактивный изотоп предпочтительно выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F .

В ходе применения любого из способов получения соединений различных вариантов осуществления настоящего изобретения может быть необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп на любой из рассматриваемых молекул. Для этих целей можно использовать стандартные защитные группы, например описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, Second Edition, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition., John Wiley & Sons, 1999. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

Хотя соединения вариантов осуществления настоящего изобретения (включая их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые гидраты) можно вводить отдельно, они будут по существу введены в виде добавки с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым эксципиентом и/или фармацевтически приемлемым разбавителем, выбранными с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической или ветеринарной практики. Таким образом, конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим и ветеринарным композициям, содержащим соединения формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, фармацевтически приемлемый эксципиент и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

В качестве примера в фармацевтических композициях вариантов осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) могут быть смешаны с любым(и) приемлемым(и) связующим(и) веществом(ами), смазывающим(и) веществом(ами), суспендирующим(и) агентом(ами), покрывающим(и) агентом(ами), солюбилизующим(и) агентом(ами) и их комбинациями.

Твердые дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержащие соединения настоящего изобретения, можно вводить по меньшей мере в одной дозированной форме за один раз в зависимости от ситуации. Соединения также можно вводить в составах с замедленным высвобождением.

Дополнительные пероральные формы, в которых можно вводить соединения, обладающие признаками изобретения, включают эликсиры, растворы, сиропы и суспензии; каждое из которых необязательно содержит ароматизаторы и красители.

Альтернативно соединения формулы (I) можно вводить путем ингаляции (интратрахеальной или интраназальной) или в форме суппозитория или пессария, либо их можно наносить местно в форме лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Например, их можно включать в крем, содержащий водную эмульсию, полиэтиленгликоли или жидкий парафин или состоящий и/или по существу состоящий из них. При необходимости в концентрации от около 1 мас.%, до около 10 мас.% крема их также можно включать в состав мази, содержащей воск или полутвердый парафин в качестве основы вместе с любыми стабилизаторами и консервантами, состоящей из и/или по существу состоящей из них. Альтернативный способ введения включает трансдермальное введение с использованием накожного или трансдермального пластыря.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения (а также соединения настоящего изобретения по отдельности) также можно вводить парентерально в виде инъекций, например, путем внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутрикожного или интратекального введения. В этом случае композиции также будут включать по меньшей мере один приемлемый носитель, приемлемый эксципиент и приемлемый разбавитель.

Для парентерального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения лучше всего использовать в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли и моносахариды, в достаточном количестве для получения раствора, изотоничного крови.

Для трансбуккального или сублингвального введения фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить в форме таблеток или пастилок, которые можно готовить традиционным

способом.

В качестве дополнительного примера фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно из соединений формулы (I), можно готовить путем смешивания соединения(-ий) с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом в соответствии с традиционными фармацевтическими методами смешивания. Носитель, эксципиент и разбавитель могут принимать широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого пути введения (например, перорального, парентерального и т.п.). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические агенты, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. Твердые пероральные препараты также могут быть необязательно покрыты веществами, такими как сахар, или энтеросолюбильным покрытием так, чтобы модулировать основное место абсорбции и дезинтеграции. Для парентерального введения носитель, эксципиент и разбавитель, как правило, включают стерильную воду, а также для улучшения растворимости и консервирования композиции можно добавлять другие ингредиенты. Суспензии или растворы для инъекций также можно готовить с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками, такими как солюбилизаторы и консерванты.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции включает диапазон дозы от около 0,1 мг до около 3000 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне, в частности от около 1 мг до около 1000 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне, или более конкретно от около 10 мг до около 500 мг или любое определенное количество или диапазон в указанном диапазоне активного ингредиента при схеме приема от около 1 до около 4 раз в день для среднего человека (70 кг); хотя для специалиста в данной области очевидно, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) изменяется в зависимости от заболеваний, синдромов, состояний и расстройств, подлежащих лечению.

Для перорального введения фармацевтическая композиция предпочтительно предложена в форме таблеток, содержащих около 1,0, около 10, около 50, около 100, около 150, около 200, около 250 и около 500 миллиграммов соединения формулы (I).

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей соединение формулы (I) в количестве от около 25 мг до около 500 мг.

Соединения формулы (I) можно преимущественно вводить в однократной дневной дозировке, либо можно вводить суммарную дневную дозу дробными дозировками дважды, трижды или четырежды (4×) в день.

Оптимальные дозы для введения соединения формулы (I) могут быть легко определены и будут изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, содержания активного вещества в препарате и прогрессирования заболевания, синдрома, состояния или расстройства. Кроме того, на необходимость корректировки дозы для достижения соответствующего терапевтического уровня и желаемого терапевтического эффекта будут влиять факторы, связанные с конкретным субъектом, получающим лечение, включая пол, возраст, массу тела, рацион питания субъекта и время введения. Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая. Разумеется, могут существовать отдельные случаи, в которых требуется применение большего или меньшего диапазона доз, и такие случаи входят в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) можно вводить в форме любой из описанных выше композиций и в соответствии с любой из описанных выше схем дозирования, либо с использованием любых общепринятых в данной области композиций и схем дозирования в любых случаях, когда нуждающемуся в этом субъекту требуется введение соединения формулы (I).

В варианте осуществления к видам рака, при которых возможен полезный эффект от лечения ингибиторами MALT1 настоящего изобретения, относятся, без ограничений, лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например, неходжкинская лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ), лимфобластная Т-клеточная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ), волосатоклеточная лейкемия, острая лимфобластная Т-клеточная лейкемия, плазмацитомы, иммунобластная крупноклеточная лейкемия, мегакариобластная лейкемия, острая мегакариоцитарная лейкемия, промиелоцитарная лейкемия, эритролейкемия, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак

шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

В другом варианте осуществления ингибиторы MALT1 настоящего изобретения можно использовать для лечения иммунологических заболеваний, включая, без ограничений, аутоиммунные и воспалительные заболевания, например артрит, воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическая лихорадка, подагра, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию "трансплантат против хозяина", дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, базедову болезнь, тиреоидит Хашимото, болезнь Шегрена, заболевания, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические заболевания, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с одним или более другими лечебными агентами, более конкретно, с другими противораковыми агентами, например химиотерапевтическими, антипролиферативными или иммуномодулирующими агентами, или со вспомогательными веществами для терапии рака, например иммуносупрессорными или противовоспалительными агентами.

К возможным комбинациям соединений настоящего изобретения можно относить, без ограничений, ингибиторы ВТК (тирозинкиназы Брутона), такие как ибрутиниб, ингибиторы SYK, ингибиторы PKC, ингибиторы пути PI3K, ингибиторы семейства BCL, ингибиторы JAK, ингибиторы киназы PIM, ритуксимаб или другие антитела, связывающиеся с В-клеточным антигеном, а также агенты, перенаправляющие иммунные клетки (например, блинатумомаб или Т-клетки с химерным антигенным рецептором (Т-клетки CAR)) и иммуномодулирующие агенты, такие как даратумумаб, антитела к PD1, и антитела к PD-L1.

Общие способы синтеза

Репрезентативные соединения настоящего изобретения можно синтезировать в соответствии с общими способами синтеза, описанными ниже и показанными на приведенных ниже схемах и в примерах. Поскольку схемы приводятся в качестве иллюстрации, настоящее изобретение не следует толковать как ограниченное химическими реакциями и условиями, описанными в схемах и примерах. Соединения, аналогичные целевым соединениям данных примеров, можно получать в соответствии с аналогичными путями. Описанные соединения подходят для применения в качестве фармацевтических агентов, как описано в настоящем документе. Различные исходные материалы, указанные на схемах и используемые в примерах, имеются в продаже или могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области.

В настоящем описании, в частности в схемах и примерах, используют следующие сокращения:

ACN: ацетонитрил;
 AcOH: уксусная кислота;
 BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин;
 Boc: трет-бутил карбамат;
 BuLi: бутиллитий;
 Cbz: бензилкарбамат;
 ДХМ: дихлорметан;
 ДМА: диметилацетамид;
 ДМЭ: диметиловый эфир этиленгликоля;
 ДМФА: диметилформамид;
 DMSO: диметилсульфоксид;
 ЭА: этилацетат;
 Et: этил;
 Et₂O: диэтиловый эфир;
 EtOAc: этилацетат;
 EtOH: этиловый спирт;
 FCC: колоночная флэш-хроматография;
 ч: час(ы);
 HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат;
 HCHO: формальдегид;
 HCl: хлористоводородная кислота;
 ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;
 KCN: цианид калия;
 ЖХМС: жидкостная хроматография высокого давления с масс-спектрометрией;
 LDA: диизопропиламид лития;

LiOH: гидроксид лития;

Me: метил;

MeCN: ацетонитрил;

MeOH: метиловый спирт;

мг: миллиграмм;

мин: минута(ы);

NaCN: цианид натрия;

NaOH: гидроксид натрия;

NaOtBu: натрий трет-бутоксид;

NH₄Cl: хлорид аммония;

Pd/C: палладий на активированном угле;

Pd₂(dba)₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий;

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий;

Pd(OAc)₂: диацетат палладия;

Pd(PPh₃)₄: тетраakis(трифенилфосфин)палладий;

PPh₃: трифенилфосфин;

p-TsOH: пара-толуолсульфоновая кислота;

кт или КТ: комнатная температура;

TBAF: фторид тетрабутиламония;

TMSI: йодтриметилсилан;

t-Bu: трет-бутил;

ТФУ: трифторуксусная кислота;

ТФУА: трифторуксусный ангидрид;

ТГФ: тетрагидрофуран;

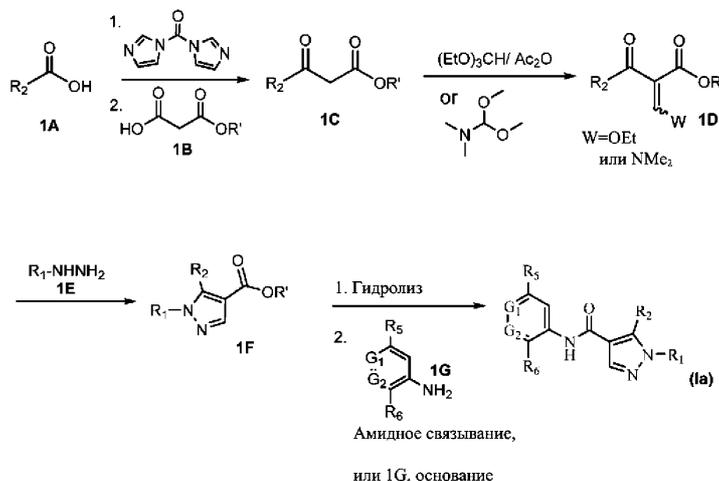
ТСХ: тонкослойная хроматография;

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;

Xrphos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Например, соединения формулы (1a), где R₇ представляет собой водород, могут быть получены в соответствии с процессом, показанным на схеме 1.

Схема 1



или 1G, основание

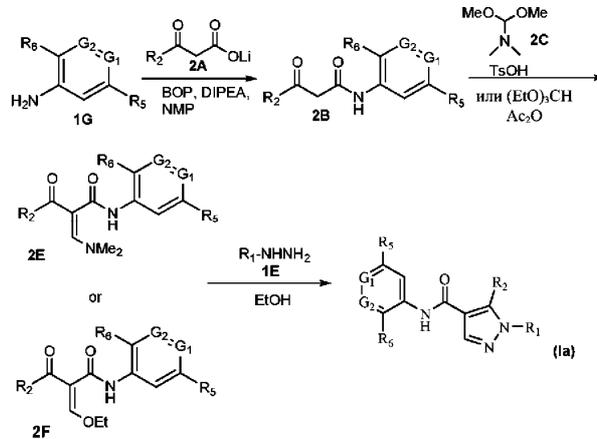
Карбоновую кислоту формулы (1A) можно обрабатывать карбонилдиимидазолом с последующим добавлением сложного моноэфира малоновой кислоты формулы (1B), где R' представляет собой C₁₋₄ алкил, и основанием, таким как хлорид изопропилмагния, с получением сложного кетоэфира формулы (1C). Конденсация с триэтилортоформиатом в уксусном ангидриде или с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаминном может давать сложный 2-этоксиметилиден-3-оксоэфир (или сложный 2-((диметиламино)метилиден-3-оксоэфир) формулы (1D). Соединение формулы (1D) можно вводить в реакцию с гидразином формулы (1E) с получением пиразола формулы (1F). Гидролиз сложноэфирной группы можно выполнять посредством обработки водным раствором гидроксида натрия в присутствии соразтворителя-спирта с образованием соответствующего промежуточного соединения карбоновой кислоты, которую можно затем преобразовывать в соединение формулы (1) путем амидного связывания с соединением формулы (1G). Амидное связывание можно проводить, например, в присутствии оксихлорида фосфора в пиридине с получением хлорида соответствующей кислоты с последующей обработкой соединением формулы (1G) в присутствии основания. В одном варианте осуществления реакцию амидного связывания проводят в присутствии подходящего реагента для амидного связывания, такого как NATU, в присутствии основания, например, без ограничений, диизопропилэтиламина.

В альтернативном варианте осуществления сложный эфир пиразола формулы (1F) можно напрямую

превращать в соединение формулы (I) посредством обработки соединением формулы (1G) и основанием, таким как трет-бутоксид калия.

Альтернативный способ синтеза соединений формулы (Ia), где R₇ представляет собой водород, представлен на схеме 2.

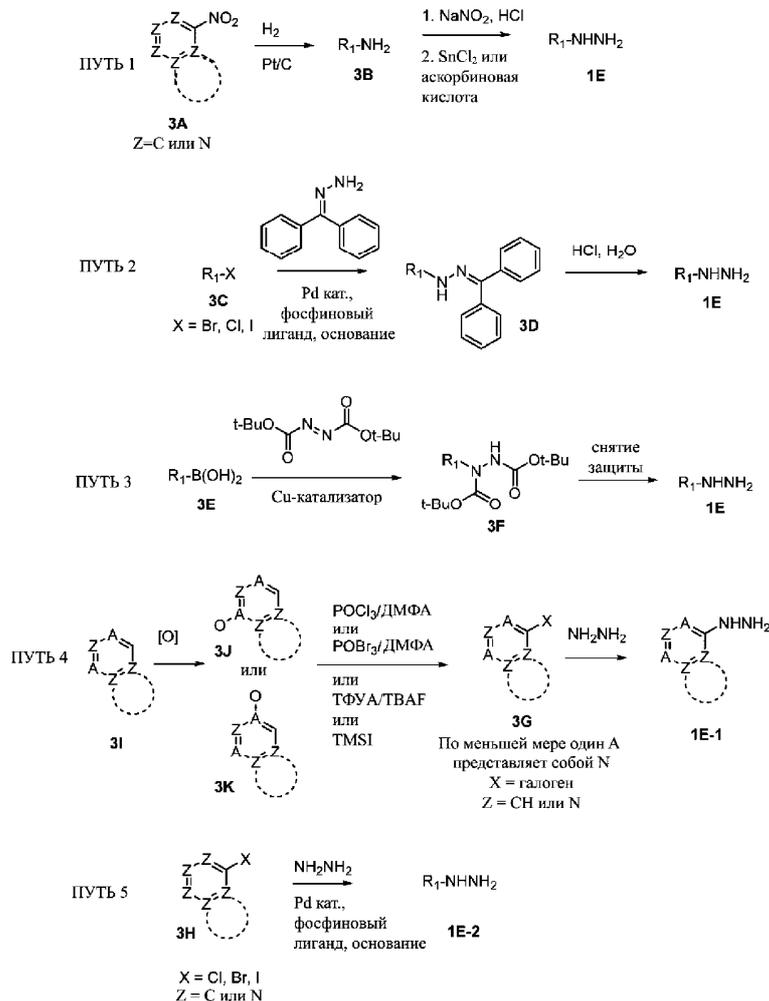
Схема 2



Анилин (1G) можно связывать с ацетоацетатом лития формулы (2A) в присутствии связующего реагента, такого как BOP, основания, такого как DIPEA, и растворителя, такого как NMP, с образованием соединения формулы (2B). Соединение формулы (2B) можно впоследствии вступать в реакцию с ДМФА-ДМА (2C) в присутствии кислоты, такой как TsOH, или в реакцию с триэтоксиметаном (2D) в AcOH с получением соединения формулы (2E) или (2F) соответственно. Соединение формулы (2E) или (2F) можно впоследствии обрабатывать гидразином формулы (1E) с получением соединения формулы (I).

На схеме 3 показано получение определенных гидразиновых промежуточных соединений формулы (1E), используемых для получения соединений формулы (I) настоящего изобретения.

Схема 3

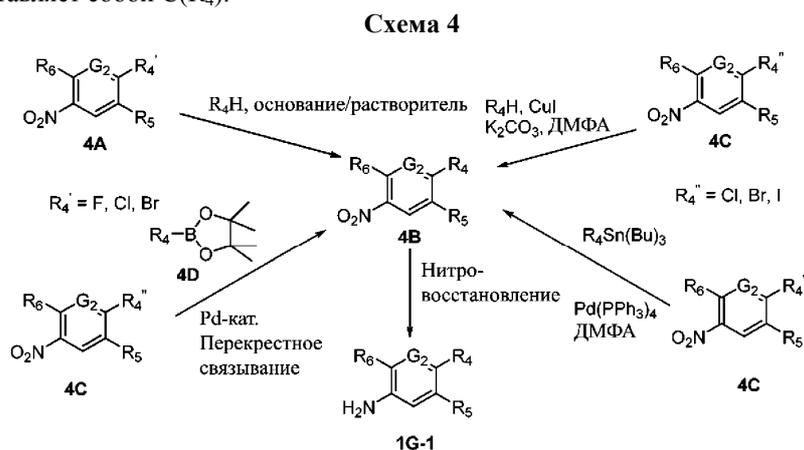


Гетероариламин формулы (3В) можно преобразовывать в диазониевую соль гетероарила посредством обработки нитритом натрия в кислой среде. Это промежуточное соединение можно восстанавливать восстановительным реагентом, таким как хлорид олова (II) или аскорбиновая кислота, с образованием гидразина формулы (1Е). Если гетероариламины формулы (3В) отсутствуют в продаже, их можно получать путем восстановления гетеронитроарена (3А), используя водород и Pt/C или другие традиционные условия нитровосстановления (путь номер один).

R₁-замещенные хлориды, бромиды и йодиды можно подвергать катализируемому палладием связыванию Бухвальда-Хартвига с гидразином бензофенона в присутствии лиганда, такого как ксантофос, и основания, такого как трет-бутоксид натрия, с образованием гидразина формулы (3D). Кислотный гидролиз позволяет получать гидразин формулы (1Е) (путь номер два).

R_i-замещенные бороновые кислоты могут также выступать в качестве предшественников соединений формулы (1Е) в пути синтеза, представленном как путь номер три. Бороновую кислоту формулы (3Е) можно подвергать катализируемому Cu²⁺ (например, Cu(OAc)₂, TEA в CH₂Cl₂) присоединению к ди-трет-бутилизодикарбоксилату с получением промежуточного соединения формулы (3F), с которой защитные группы можно снимать в кислой среде с получением соединения формулы (1Е). Гетероарилгидразины формулы (1Е-1), имеющие атом азота в орто- или пара-положении относительно гидразиновой функциональной группы, могут быть получены посредством прямого замещения галогена гидразином или гидразин-гидратом. Отсутствующие в продаже (гетеро)галогенарены формулы (3G) можно получать из соответствующих (гетеро)аренов (3I) с использованием окислителя, такого как mCPBA, с образованием N-оксида (3J) (или (3K)), который можно впоследствии преобразовывать в (гетеро)галогенарен 3G посредством обработки POCl₃ и ДМФА, ROVg₃/ДМФА, ТФУА/ТВАФ или TMSI (путь номер четыре). В альтернативном варианте осуществления галогенирование (гетеро)арены формулы (3H) можно подвергать катализируемому палладием перекрестному связыванию с гидразином для прямого получения промежуточного соединения (1Е-2) (путь номер пять).

Схема 4 иллюстрирует несколько доступных путей синтеза промежуточного соединения (1G-1), причем G₁ представляет собой C(R₄).



Соединение (B-1) может вступать в реакцию с соединением формулы R₄H в присутствии основания, такого как C₂CO₃, в растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы (4В). В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (4С) можно обрабатывать реагентом для перекрестного связывания, таким как борный реагент формулы (4D) или оловянный реагент формулы R₄Sn(Bu)₃; в присутствии палладиевого катализатора, включая, без ограничений, Pd(dppf)Cl₂ или Pd(PPh₃)₄; в подходящем растворителе или системе растворителей, таких как ДМФА, диоксан/вода и т.п.; с получением соединения формулы (4В). Другой подходящий путь включает реакцию соединения формулы (4С) с соединением формулы R₄H в присутствии связывающего реагента формулы CuI с основанием, таким как C₂CO₃, и в растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы (4В). Соединение формулы (4В) можно восстанавливать до соединения формулы (1G-1) с использованием восстанавливающего реагента, такого как Zn или Fe, в присутствии NH₄Cl, в растворителе, таком как MeOH.

Схема 5 иллюстрирует получение некоторых соединений формулы (I), причем R₆ не является водородом.

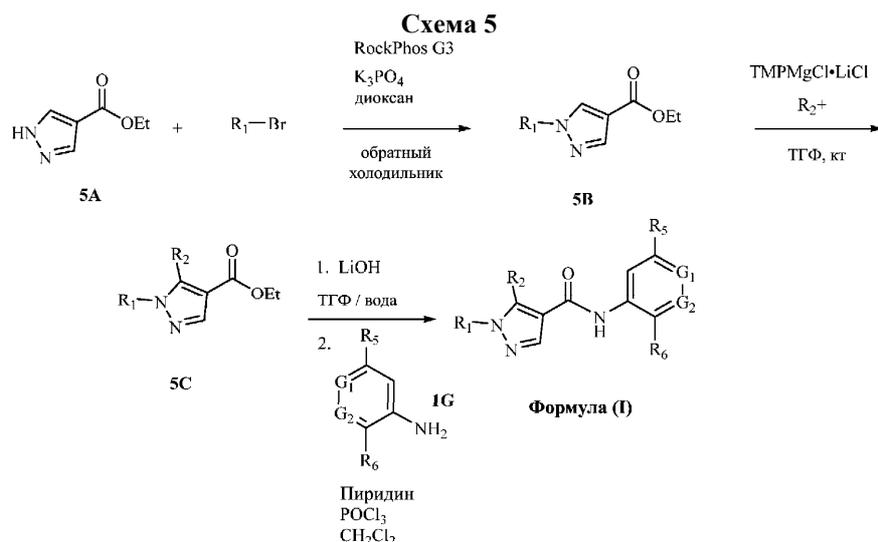
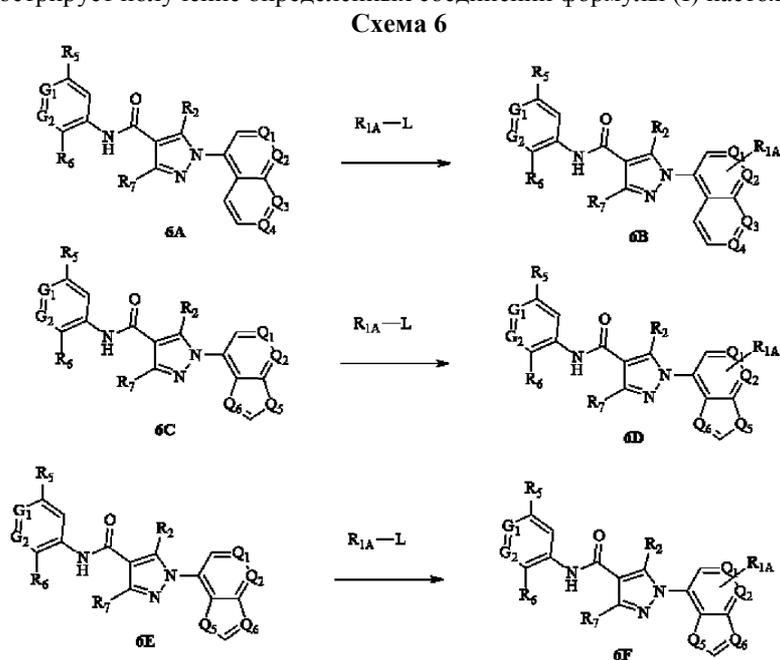


Схема 6 иллюстрирует получение определенных соединений формулы (I) настоящего изобретения.



В ситуации, в которой L представляет собой H, алкилирование соединений формул 6A, 6C и 6E может происходить посредством образования радикала из $R_{1A}-L$, полученного при обработке персульфатом аммония и $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$, в смеси CH_3CN или DMSO и ТФУ при облучении светодиодом синего света.

В альтернативном варианте осуществления в случае, когда L представляет собой H, алкилирование соединений формул 6A, 6C и 6E может происходить посредством формирования радикала из $R_{1A}-L$, полученного посредством обработки с использованием ВРО и $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ в МЕОН и ТФУ при облучении светодиодом синего света.

Если L представляет собой H, алкилирование соединений формул 6A, 6C и 6E может происходить посредством образования радикала из $R_{1A}-L$, полученного при обработке гептагидратом сульфата железа (II) и пероксидом водорода в смеси воды и CH_3CN или DMSO и H_2SO_4 .

Если L представляет собой сульфатат цинка, алкилирование соединений формул 6A, 6C и 6E может происходить посредством образования радикала из $R_{1A}-L$, полученного путем обработки трет-бутил гидропероксидом в смеси воды и ДХМ и ТФУ.

Аналогично, если L представляет собой $-COOH$ или соль BF_3 , алкилирование соединений формул 6A, 6C и 6E может происходить посредством образования радикала из $R_{1A}-L$, полученного при обработке персульфатом аммония и нитратом серебра в смеси воды и ДХМ, или CH_3CN , или DMSO, или диоксана и ТФУ.

Соединения формул 6A, 6C и 6E можно преобразовывать в соответствующие N-оксиды посредством обработки окислителем, таким как m-CPBA в ДХМ или ТГФ. Указанные N-оксиды могут быть необязательно превращены в соответствующие орто-CN производные с использованием триметилсил

цианида и DBU в растворителе, таком как ТГФ. Указанные N-оксиды можно также преобразовывать в соответствующие алкокси- и циклоалкокси-производные под действием тосилангидрида, Na_2CO_3 содержащего подходящие заместители реагента алкил-ОН или циклоалкил-ОН.

В альтернативном варианте осуществления N-оксиды соединений формул 6А, 6С и 6Е можно преобразовывать в соответствующие орто-хлорные производные под действием POCl_3 необязательно в растворителе, таком как CHCl_3 , которые можно использовать в качестве промежуточного соединения для получения C_{1-6} алкилтио,

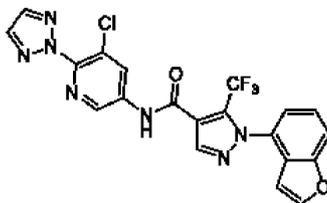
C_{1-6} циклоалкилтио, связанных с серой гетероциклических колец настоящего изобретения. Аналогично орто-хлорные производные могут вступать в реакцию с содержащими подходящие заместители аминами с получением C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} циклоалкиламино или N-связанных гетероциклических колец настоящего изобретения. Или орто-хлорные производные на следующем этапе могут вступать в реакцию типа реакции Сузуки с содержащей подходящие заместители соответствующей алкил- или циклоалкилбориновой кислотой с образованием соединения формулы (I).

Установленные примеры

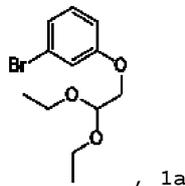
В следующих примерах некоторые продукты синтеза перечислены как выделенные в виде остатка. Специалисту в данной области будет понятно, что термин "остаток" не ограничивает физическое состояние, в котором выделен продукт, и может включать, например, твердое вещество, масло, пену, смолу, сироп и т.п.

Пример 1.

1-(Бензофуран-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 34



А. 1-Бром-3-(2,2-диэтоксипропан-1-ил)бензол, 1а



Гидрид натрия в минеральном масле (7,6 г, 60% чистота, 0,19 моль) добавляли частями к имеющему температуру 0°C (лед/вода) раствору, состоящему из 3-бромфенола (30 г, 0,17 ммоль) и ДМФА (200 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C . К смеси добавляли 2-бром-1,1-диэтоксипропан (31 мл, 0,21 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор выливали в воду и экстрагировали с использованием этилацетата. Органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением соединения 1а (50 г, 99%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,18-7,04 (м, 3H), 6,89-6,82 (м, 1H), 4,82 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,99 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,83-3,72 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 2H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 6H).

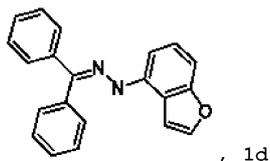
В. 4-Бромбензофуран (1b) и 5-бромбензофуран (1c)



Полифосфорную кислоту (PPA) (175 г, 519 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 1-бром-3-(2,2-диэтоксипропан-1-ил)бензола, 1а (50,0 г, 173 ммоль) и толуола (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере $\text{Ar}_{(g)}$. Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь гасили охлажденной водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир: этилацетат=20:1) с получением смеси соединений 1b и 1c (21 г, 62%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,70 (с, 1H), 7,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,18 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=1,2$ Гц, 1H).

С. 1-(бензофуран-4-ил)-2-(дифенилметилен)гидразин, 1d



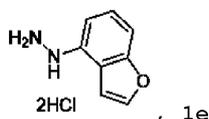
Смесь, состоящую из соединений 1b и 1c (21 г, 53 ммоль), (дифенилметилен)гидразина (13 г, 64 ммоль), ацетата палладия(II) (1,2 г, 5,3 ммоль), Xphos (5,1 г, 11 ммоль), гидроксида натрия (4,3 г, 0,11 моль) и *t*-AmOH (150 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры.

Суспензию фильтровали, а пластину промывали этилацетатом.

Фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир: этилацетат=10:1) с получением соединения 1d (5,8 г, 17%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₆N₂O - 312,13, полученное *m/z* - 313,1 [M+H]⁺.

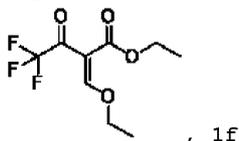
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,77 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 4H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,43-7,29 (м, 5H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР) *m/z* M+1: 313,0.

D. Бензофуран-4-илгидразин дигидрохлорид, 1e



Конц. HCl (50 мл) добавляли к раствору, состоящему из 1-(бензофуран-4-ил)-2-(дифенилметилен)гидразина, 1d (4,8 г, 15 ммоль) и EtOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали досуха под пониженным давлением с получением осадка, который добавляли в воду (10 мл). Полученную смесь подщелачивали 2 М NaOH до pH 13 и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта 1e (1,1 г, неочищенный), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

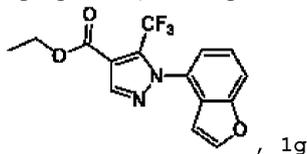
E. Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f



Этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (30 г, 162,9 ммоль) добавляли к раствору триэтоксиметана (72,4 г, 488,8 ммоль) в уксусном ангидриде (50 мл). Смесь перемешивали при 135°C в течение 18 ч. Коричневую смесь концентрировали с получением этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (38 г, 97,1%) в виде коричневого масла, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 1,23-1,33 (м, 3H), 1,40 (дт, J=14,18, 7,19 Гц, 3H), 4,19-4,36 (м, 4H), 7,66-7,87 (м, 1H).

F. Этил 1-(бензофуран-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 1g

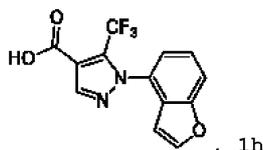


Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (1,43 г, 5,97 ммоль), бензофуран-4-илгидразин дигидрохлорида, 1e (1,10 г, 4,98 ммоль), триэтиламина (1,39 мл, 9,95 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением соединения 1g (250 мг, 15%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₅H₁₁F₃N₂O₃·324,07, полученное *m/z* - 324,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,20 (с, 1H), 7,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,0

Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=0,8, 2,4 Гц, 1H), 4,43-4,36 (м, 2H), 1,42-1,38 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 324,9.

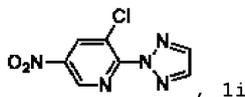
Г. 1-(Бензофуран-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 1h



Раствор, состоящий из гидрата гидроксида лития (97,1 мг, 2,31 ммоль) и воды (5 мл) добавляли к раствору, состоящему из этил 1-(бензофуран-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 1g (250 мг, 0,771 ммоль) и этанола (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который выливали в воду (5 мл) и подкисляли 3N HCl до около pH 5. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл) и впоследствии высушивали под пониженным давлением с получением соединения 1h (200 мг, 88%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₃H₇F₃N₂O₃₋₂₉₆, 04, полученное m/z - 337,9 [M+H+CH₃CN]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 13,40 (уш.с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 6,76 (дд, J=1,2, 2,4 Гц, 1H).

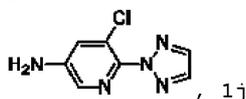
Н. 3-Хлор-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, 1i



Смесь 2,3-дихлор-5-нитропиридин (50 г, 259,08 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (19,683 г, 284,99 ммоль), карбоната калия (46,549 г, 336,81 ммоль) и CH₃CN (200 мл) нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли этилацетат (500 мл). Смесь промывали водой (500 мл×2) и соевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка под пониженным давлением. Остаток растирали с ДХМ (100 мл), фильтровали и собирали твердое вещество с получением соединения 1i (40 г, 68%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 225,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 2H).

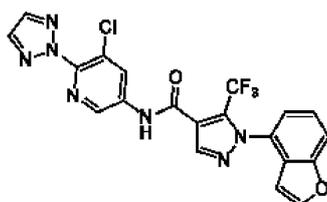
И. 5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j



3-Хлор-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, 1i (20 г, 88,656 ммоль), MeOH (500 мл) и Pt/C (2 г, 5%, 0,513 ммоль) добавляли в 1000 мл бутылку для гидрогенизации. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (30 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 20 ч. Суспензию фильтровали через слой диатомитовой земли и остаток на фильтре промывали с помощью этилацетата (100 мл). Фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (0-50% (об./об.) CH₃CN и вода с 0,05% NH₃), с последующей лиофилизацией досуха с получением соединения 1j (10,4 г, 60%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 196,1;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 8,05 (с, 2H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H).

Ж. 1-(Бензофуран-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 34



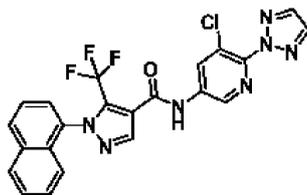
POCl₃ (112 мг, 0,729 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(бензофуран-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 1h (180 мг, 0,608 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (131 мг, 0,668 ммоль) и пиридина (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли насыщ. водным NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл×3). Органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат досуха под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением неочищен-

ного соединения 34 (180 мг). Дополнительная очистка препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (43-73% (об./об.) CH_3CN и вода с 0,05% NH_3) обеспечивала получение соединения 34, которое впоследствии суспендировали в воде (10 мл), замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 34 (166,10 мг, 57%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_{2.473}$, 06, полученное m/z - 473,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

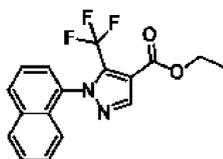
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 8,77 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,33 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=1,6$ Гц, 1H).

Пример 2.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 2



А. Этил 1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 2a

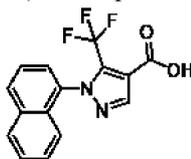


, 2a

Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (200 мг, 0,833 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из нафтаден-1-илгидразина (162 мг, 0,833 ммоль), триэтиламина (168 мг, 1,67 ммоль) и этанола (5 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием Phenomenex Gemini 150x25 ммx10 мкм (50-80% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH_3), с получением соединения 2a. Соединение 2a суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 2a (129,80 мг, 47%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{2.334}$, 293, полученное m/z - 335,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 8,26 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 4H), 7,19 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,42 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z $\text{M}+1$: 335,0.

В. 1-(Нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 2b

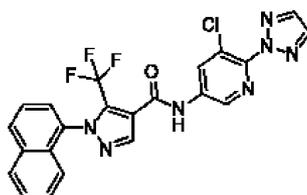


, 2b

Раствор, состоящий из этил 1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 2a (1,20 г, 3,59 ммоль), LiOH (452 мг, 10,8 ммоль) и смеси вода:EtOH (12 мл, 1:2) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор нейтрализовывали до около pH 7 с помощью 4M HCl , экстрагировали с использованием этилацетата (30 млx3) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Экстракты концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 2b (1,00 г, 78%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{2.306}$, 239, полученное m/z - 306,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 13,43 (уш.с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,72-7,55 (м, 4H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).

С. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 2



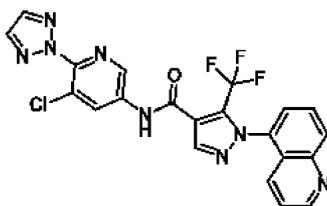
POCl_3 (90,1 мг, 0,588 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(нафтаден-1-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 2b (150 мг, 0,490 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (105 мг, 0,539 ммоль) и пиридина (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (46-76% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением соединения 2, которое впоследствии суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 2 (102,30 мг, 43%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₃ClF₃N₇O - 483,833, полученное m/z - 484,1 [M+H]⁺.

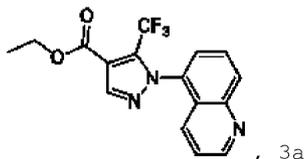
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,08 (уш.с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76-7,62 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 483,9.

Пример 3.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 8



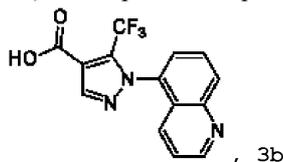
А. Этил 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 3a



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (905 мг, 3,77 ммоль), 5-гидразинилхинолина (500 мг, 3,14 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением и впоследствии очищали посредством FCC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением соединения 3a (530 мг, 84%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₁₂F₃N₃O₂-335,09, полученное m/z - 335,8 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,02 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,46 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4,43 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 335,8.

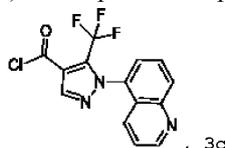
В. 1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 3b



Раствор, состоящий из гидрата гидроксида лития (375 мг, 8,95 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к раствору, состоящему из этил 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 3a (1,00 г, 2,98 ммоль) в этаноле (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали досуха под пониженным давлением и выливали полученную смесь в воду (2 мл). Водную смесь подкисляли 3 N HCl до около pH 5, фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью воды (10 мл) и высушивали под пониженным давлением с получением соединения 3b (910 мг, 99%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₄H₈F₃N₃O₂-307,06, полученное m/z - 308,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,03 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00-7,82 (м, 2H), 7,69-7,54 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 308,0.

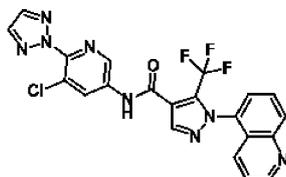
С. 1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбонил хлорид, 3c



Оксалил дихлорид (0,0830 мл, 0,976 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 3b (200 мг, 0,651 ммоль), дихлорметана (15 мл) и

ДМФА (каталитическое количество). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали досуха с получением соединения 3с (200 мг, неочищ.), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Д. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 8

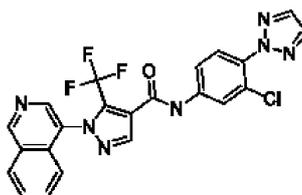


Раствор, состоящий из 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбонил хлорида, 3с (200 мг, 0,614 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (144 мг, 0,737 ммоль) и пиридина (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха под пониженным давлением и впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150×25 мм×10 мкм (32-62% (об./об.) CH₃CN и вода с 0,05% NH₃) с получением соединения 8 (149,20 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₂ClF₃N₈O - 484,08, полученное m/z - 485,1 [M+H]⁺.

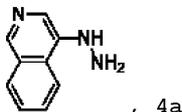
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,05-9,02 (м, 1H), 8,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,39-8,34 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,48 (дд, J=4,0, 8,0 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 485,0.

Пример 4.

N-(3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 38

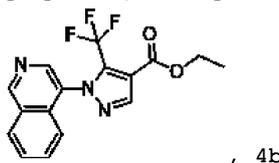


А. 4-Гидразинилизохинолин, 4а



К перемешиваемому раствору изохинолин-4-амин (5,0 г, 34,68 ммоль) в HCl (50 мл, 5N) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (NaNO₂, 3,59 г, 52,02 ммоль) в воде при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор дегидрата хлорида олова (II) (SnCl₂, 2·H₂O, 19,56 г, 86,70 ммоль) в концентрированной хлороводородной кислоте (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь доводили pH до около 12-14 при помощи 20%-го водного раствора гидроксида натрия. В этот момент смесь экстрагировали с использованием этилацетата (200 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл). Органический участок высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - этилацетат/метанол=90:10) с получением соединения 4а (1,15 г, 20,8%) в виде твердого вещества коричневого цвета, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

В. Этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 4b

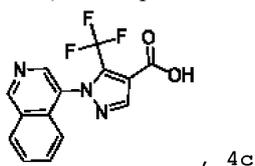


Смесь 4-гидразинилизохинолина, 4а (1,15 г, 7,224 ммоль) и этил (Z)-2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (2,08 г, 8,669 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колонной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 4b (1,77 г, 72,98%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 335,9;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 1,41 (т, J=7,06 Гц, 3H), 4,42 (к, J=7,06 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,38 Гц,

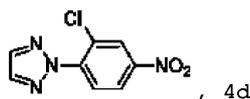
1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 8,12 (дд, J=7,28, 1,10 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,41 (с, 1H).

С. 1-(Изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 4с



Раствор этил 1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 4b (500 мг, 1,49 ммоль) в концентрированной хлороводородной кислоте (5 мл) перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 4с (465,61 мг, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 307,9.

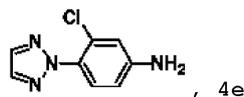
Д. 2-(2-Хлор-4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазол, 4d



К раствору 3-хлор-4-фторнитробензола (1,2 г, 6,836 ммоль) и 2H-1,2,3-триазола (0,567 г, 8,203 ммоль) в безводном ДМА (5 мл) добавляли K₂CO₃ (1,89 г, 13,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 55°C. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80) с получением соединения 4d (1 г, 65,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,88-8,02 (м, 3H), 8,28 (дд, J=8,93, 2,54 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,21 Гц, 1H).

Е. 3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилин, 4е

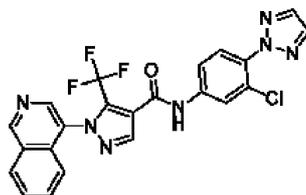


К раствору 2-(2-хлор-4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазола, 4d (1 г, 4,45 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ/вода (5 мл/10 мл/5 мл) добавляли Fe(0) (1,243 г, 22,26 ммоль) и хлорид аммония (1,191 г, 22,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь фильтровали и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (15 мл×3). Органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением 3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилина, 4е (0,7 г, 80,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 3,96 (уш.с, 2H), 6, 63 (д, J=8,41 Гц, 1H), 6,81 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H).

Ф. N-(3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 38

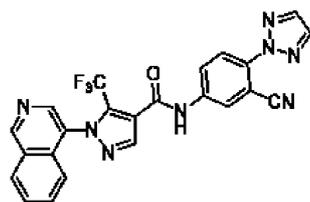


К раствору 1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 4с (60 мг, 0,195 ммоль), 3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилина, 4е (45,6 мг, 0,234 ммоль) и пиридина (77,2 мг, 0,98 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям POCl₃ (89,8 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением желтого масла. Желтое масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения 38 (35 мг, 35,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

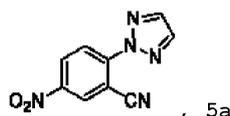
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,34 (д, J=8,41 Гц, 1H), 7,58-7,68 (м, 2H), 7,72-7,84 (м, 2H), 7,89 (с, 2H), 7,96-8,06 (м, 2H), 8,15 (д, J=7,43 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,44 (с, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 483,9.

Пример 5.

N-(3-Циано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 59



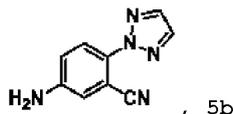
А. 5-Нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил, 5а



2-Фтор-5-нитробензонитрил (500 мг, 3,01 ммоль), 2H-1,2,3-триазол (228,68 мг, 3,311 ммоль) и K_2CO_3 (832,02 мг, 6,02 ммоль) добавляли к ТГФ (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали с помощью этилацетат (30 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 100:0-50:50) с получением 5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрила, 5а (140 мг, 21,6%) в виде твердого вещества белого цвета.

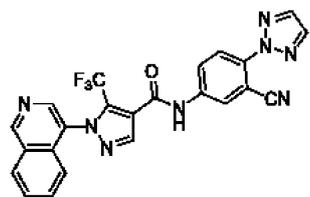
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 8,72 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,56 (дд, $J=2,5, 9,2$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 2H).

В. 5-Амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил, 5b



5-Нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил, 5а (140 мг, 0,651 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл), к которому были добавлены Fe(0) (363,36 мг, 6,507 ммоль), NH_4Cl (348,04 мг, 6,507 ммоль) и вода (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл×3). Добавляли воду (50 мл) и органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат досуха с получением неочищенного соединения 5b (140 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 186,1.

С. N-(3-Циано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 59

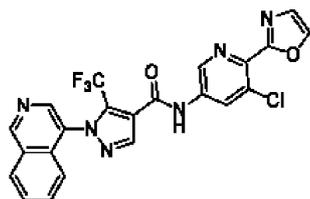


5-Амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил, 5b (67,03 мг, 0,21 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 4с (66,95 мг, 0,315 ммоль) и пиридин (74,84 мг, 0,946 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и к смеси добавляли $POCl_3$ (48,36 мг, 0,315 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением желтого масла. Масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:0 до 40/60) с получением соединения 59 (38 мг, 36,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

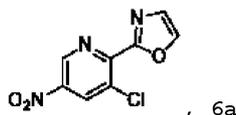
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 11,11 (уш.с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H), 8,77 (уш.с, 1H), 8,58 (уш.с, 1H), 8,38 (уш.с, 2H), 8,29-8,04 (м, 4H), 8,01-7,69 (м, 2H), 7,27 (уш.д, $J=5,5$ Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 475,0.

Пример 6.

N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 50



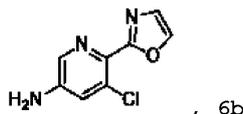
А. 2-(3-Хлор-5-нитропиридин-2-ил)оксазол, 6а



2,3-Дихлор-5-нитропиридин (216 мг, 1,119 ммоль) и 2-(трибутилстаннил)оксазол (400,1 мг, 1,119 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и продували N_2 . Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (129 мг, 0,112 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение 16 ч. Объединенную реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного черного масла. Масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30) с получением 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)оксазола, 6а (150 мг, 59,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

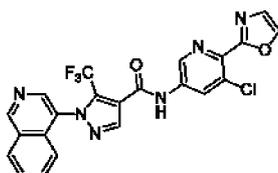
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 7,49-7,55 (м, 1H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,66-8,72 (м, 1H), 9,40-9,47 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 225,9.

В. 5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-амин, 6б



2-(3-Хлор-5-нитропиридин-2-ил)оксазол, 6а (88 мг, 0,39 ммоль), Fe(0) (217,8 мг, 3,90 ммоль) и NH_4Cl (208,6 мг, 3,90 ммоль) добавляли к смеси ТГФ (5 мл) и воды (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл \times 3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного желтого масла в качестве продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 50/50 до 0/100) с получением 5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-амин, 6б (50 мг, 65,5%) в виде желтого масла, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

С. N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 50

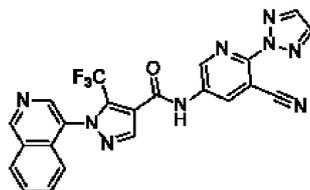


$POCl_3$ (78,4 мг, 0,511 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-амин, 6б (50 мг, 0,256 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 4с (62,8 мг, 0,204 ммоль) и пиридина (101 мг, 1,278 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре $20^\circ C$ в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл). Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (вода (0,05% HCl): MeCN 76-46%) и лиофилизировали с получением N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 50 (28 мг, 22,6%) в виде твердого вещества белого цвета.

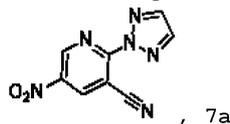
1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,50 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,11-8,21 (м, 2H), 8,27 (т, J=7,20 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,60-8,70 (м, 2H), 8,97 (уш.с, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,98 (с, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 484,9.

Пример 7.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 47



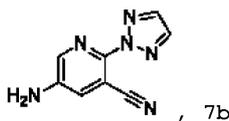
А. 5-Нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, 7а



Смесь 2-хлор-5-нитроникотинитрила (600 мг, 3,27 ммоль), 1,2,3-триазола (270 мг, 3,92 ммоль) и K_2CO_3 (1,35 г, 9,8 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Твердое вещество желтого цвета собирали фильтрацией и промывали с помощью этилацетата (100 мл). Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который промывали с помощью дихлорметана (10 мл). Твердое вещество высушивали под пониженным давлением с получением 5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7а (0,4 г, 56,6%) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 8,44 (с, 2H), 9,43 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 9,59 (д, $J=2,35$ Гц, 1H).

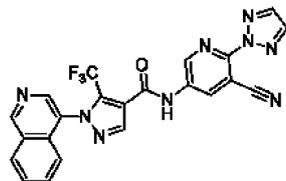
В. 5-Амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, 7б



Раствор 5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7а (353 мг, 1,6 ммоль), Fe(0), (456 мг, 8,2 ммоль) и NH_4Cl (437 мг, 8,2 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/вода (4 : 2 : 1, 35 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. К желтому маслу добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (30×3 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7б (200 мг, 65,7%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,46 (д, $J=3,09$ Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 8,10 (д, $J=3,09$ Гц, 1H).

С. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 47

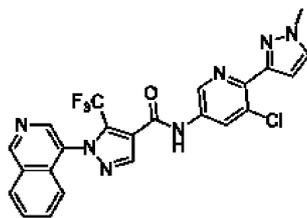


$POCl_3$ (82,36 мг, 0,537 ммоль) добавляли к смеси 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7б (50 мг, 0,269 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 4с (66 мг, 0,215 ммоль) и пиридина (106 мг, 1,343 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (30 мл). Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (вода (0,05% HCl): MeCN от 84:16 до 66:44). Собирали чистые фракции, концентрировали органические растворители под пониженным давлением и лиофилизировали смесь до суха с получением соединения 47 (29 мг, 22,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

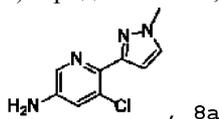
1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,51 (д, $J=8,82$ Гц, 1H), 7,97-8,03 (м, 1H), 8,07-8,16 (м, 3H), 8,47-8,51 (м, 2H), 8,85 (с, 1H), 8,91 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 9,75 (с, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 476,0.

Пример 8.

N-(5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 52

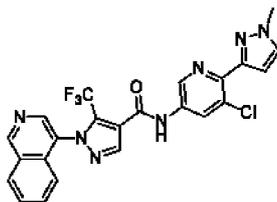


А. 5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин, 8a



6-Бром-5-хлорпиридин-3-амин (383,87 мг, 1,85 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (350 мг, 1,682 ммоль) и Na_2CO_3 (356,58 мг, 3,364 ммоль) добавляли к смеси диоксан/вода (9:1, 6 мл) и продували N_2 . Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (123,09 мг, 0,168 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл \times 3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного черного масла. Черное масло очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ. Собирали чистые фракции, концентрировали органические растворители под пониженным давлением и лиофилизировали смесь досуха с получением 5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин, 8a (150 мг, 42,7%, выход) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 209,1.

В. N-(5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 52

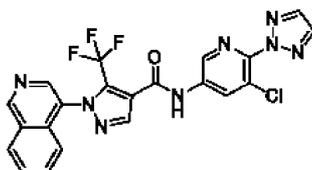


К раствору этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 4b (106,95 мг, 0,335 ммоль), 5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин, 8a (70 мг, 0,335 ммоль) и пиридина (132,69 мг, 1,677 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям POCl_3 (102,88 мг, 0,671 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл \times 2). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и концентрировали фильтраты под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан:MeOH=от 100:0 до 80:20) с получением осадка, который дополнительно очищали препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ. Собирали чистые фракции, концентрировали органические растворители под пониженным давлением и лиофилизировали смесь досуха с получением N-(5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 52 (45 мг, 26,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,03 (уш.с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 497,9.

Пример 9.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 32



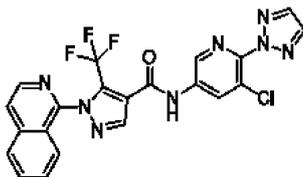
Во флакон на 20 мл, оснащенный мешалкой, помещали этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 4b (67 мг, 0,2 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-

ил)пиридин-3-амин, 1j (39,9 мг, 0,204 ммоль) и ТГФ (0,67 мл, 0,3 М, 0,201 ммоль). Полученный раствор обрабатывали 1,01 М КОtBu/ТГФ (0,32 мл, 1,01 М, 0,323 ммоль) за один раз при комнатной температуре и впоследствии перемешивали в течение 25 мин. Реакционную смесь затем разделяли между 5 М NH₄Cl (1 мл) и этилацетатом (2 мл) и высушивали органический слой над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с образованием бежевой пены (78 мг). Пену очищали колоночной флеш-хроматографией на колонке 12 г Silicycle HP (10-100% EtOAc в гептане, 25 объемов колонки, впоследствии изократическим EtOAc) с образованием соединения 32 в виде пены (27,4 мг, 28%).

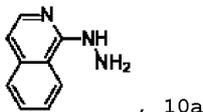
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,45 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,66 (уш.с, 1H), 8,49-8,59 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (дд, J=1,52, 7,07 Гц, 1H), 7,92-8,00 (м, 2H), 7,71-7,83 (м, 2H); MS m/e 485,0 (M+H).

Пример 10.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 57



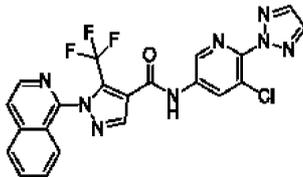
А. 1-Гидразинилизохинолин, 10а



Во флакон для микроволновой обработки 2-5 мл Biotage, оснащенный мешальником, помещали 1-хлоризохинолин (341,8 мг, 2,089 ммоль) и гидразин (0,66 мл, 1,021 г/мл, 21,028 ммоль) при комнатной температуре и флакон подвергали удалению воздуха/продувке аргоном (4×) и перемешивали реакционную смесь при 150°C в течение 20 мин. Полученному темно-желтому гомогенному раствору давали осадиться до комнатной температуры, и за это время образовывался осадок. Осадок помещали в смесь 3:1 вода/CH₃CN (2 мл) и собирали твердые вещества фильтрацией.

Желтый осадок на фильтре промывали с водой (2 мл×3) и впоследствии растворяли в ДХМ (6 мл). Смесь с ДХМ высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат с образованием соединения 10а в виде твердого вещества желтого цвета (189 мг, 57%).

В. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 57

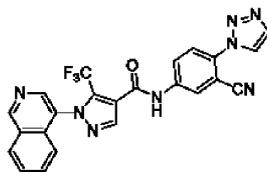


Во флакон 4 мл, оснащенный мешальником, помещали 1-гидразинилизохинолин, 10а (45,5 мг, 0,286 ммоль), ТГФ (0,41 мл, 0,7 М, 0,287 ммоль) и 0,5 М этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f/ТГФ (0,57 мл, 0,5 М, 0,285 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем 90 мин перемешивали при 70°C. В реакционную смесь впоследствии помещали сульфат кальция (183 мг, 1,34 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 10 мин. Реакционную смесь далее охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, 1j (56,6 мг, 0,288 ммоль) и 1,01 М КОtBu/ТГФ (0,42 мл, 1,01 М, 0,424 ммоль) отдельными порциями при комнатной температуре и полученную темную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Темную реакционную смесь впоследствии разделяли между 5 М NH₄Cl (1 мл) и этилацетатом (1 мл) и высушивали органический слой над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (50-100% EtOAc в гептане, 10 объемов колонки) с последующим очищением смесью (1:1 ацетон/гептан; изократическая) для получения соединения 57 (21,3 мг, 15%).

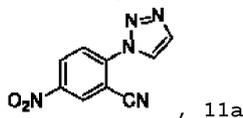
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,77 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,50-8,53 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,91-8,02 (м, 4H), 7,83 (дд, J=2,78, 5,56, 8,34 Гц, 1H), 7,67-7,72 (м, 2H); MS m/e 485,1 (M+H).

Пример 11.

N-(3-циано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 62



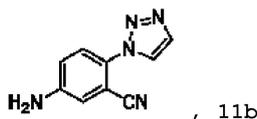
А. 5-Нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил, 11а



2-Фтор-5-нитробензонитрил (500 мг, 3,01 ммоль), триазол (228,7 мг, 3,31 ммоль) и K_2CO_3 (832,0 мг, 6,02 ммоль) добавляли к ТГФ (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали остаток с помощью этилацетата (30 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:0 до 50:50) с получением 5-нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрила, 11а (500 мг, 77,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

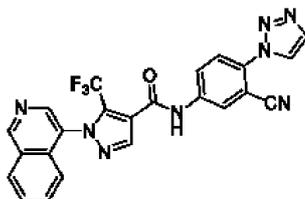
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 8,74 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,65 (дд, $J=2,4, 9,0$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=0,9$ Гц, 1H).

В. 5-Амино-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил, 11b



5-Нитро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил, 11а (500 мг, 2,32 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), к которому были добавлены Fe(0) (1297,7 мг, 23,24 ммоль), NH_4Cl (1243,0 мг, 23,24 ммоль) и вода (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл×3). Добавляли воду (30 мл) и отделяли органический слой, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного 5-амино-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрила, 11b (460 мг, 104,4%, неочищ.) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 185,9.

С. N-(3-Циано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 62

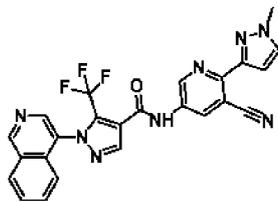


1-(Изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 4с (75,1 мг, 0,23 ммоль), 5-амино-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил, 11b (66,4 мг, 0,35 ммоль) и пиридин (83,1 мг, 1,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли $POCl_3$ (53,7 мг, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN, затем: А (62%) и В (38%), в конце: А: (32%) и В (68%)). Собирали чистые фракции, концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 62 (35 мг, 29%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 185,9;

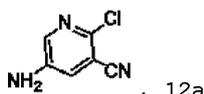
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 11,48 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,77 (уш.д, $J=4,0$ Гц, 2H), 8,53 (уш.д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,43 (уш.д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,31 (уш.д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03-7,96 (м, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,35 (уш.д, $J=8,5$ Гц, 1H).

Пример 12.

N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 78



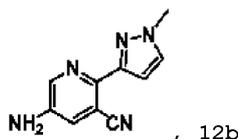
А. 5-Амино-2-хлорникотинитрил, 12а



2-Хлор-5-нитроникотинитрил (500 мг, 2,72 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), к которому были добавлены Fe(0) (1521,2 мг, 27,24 ммоль), NH₄Cl (1457,1 мг, 27,24 ммоль) и вода (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл×3). Добавляли воду (50 мл) и отделяли органический слой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20) с получением 5-амино-2-хлорникотинитрила, 12а (270 мг, 64,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

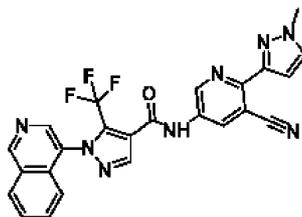
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,73 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,96 (уш.с, 2H).

В. 5-Амино-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)никотинитрил, 12б



5-Амино-2-хлорникотинитрил, 12а (100 мг, 0,65 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (135,5 мг, 0,65 ммоль) и Na₂CO₃ (138,0 мг, 1,30 ммоль) добавляли к смеси диоксан/вода (9:1, 6 мл) и продували реакционную смесь с использованием N₂. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (47,6, 0,065 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного черного масла. Неочищенное масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/MeOH от 100/0 до 90/10) с получением 5-амино-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)никотинитрила, 12б (100 мг, 51,3%) в виде твердого вещества черного цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 200,1.

С. N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 78

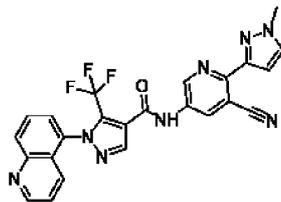


1-(Изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 4с (70 мг, 0,22 ммоль), 5-амино-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)никотинитрил, 12б (97,8 мг, 0,33 ммоль) и пиридин (74,5 мг, 0,98 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли POCl₃ (50,0 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Масло очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (75%/25% - 48%/52%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 78 (50 мг, 46%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 489,0.

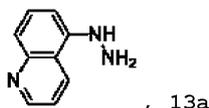
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,33 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,67 (уш.с, 2H), 8,39 (уш.д, J=8,2 Гц, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,29 (уш.д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Пример 13.

N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 89

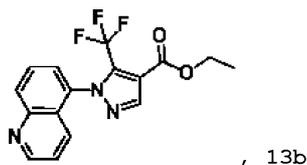


А. 5-Гидразинилхинолин, 13а



К перемешиваемому раствору изохинолин-4-амина (3,5 г, 24,28 ммоль) в HCl (35 мл, 5 N) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (NaNO₂, 2,51 г, 36,42 ммоль) в воде при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор дигидрата хлорида олова (II) (SnCl₂ · 2·H₂O, 13,695 г, 60,69 ммоль) в концентрированной хлороводородной кислоте (6,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20%-го водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - этилацетат/метанол=90:10) с получением соединения 13а (1,5 г, 39%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

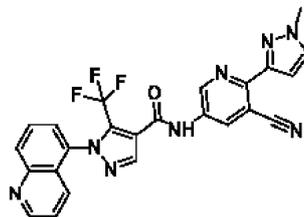
В. Этил 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 13б



Раствор 5-гидразинилхинолина, 13а (1,5 г, 9,42 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (2,716 г, 11,31 ммоль) в EtOH (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 100:0-70:30) с получением неочищенного соединения 13b (2,56 г, 80,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 336,4.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 1,34-1,47 (м, 3H), 4,36-4,48 (м, 2H), 7,41-7,50 (м, 1H), 7,55-7,67 (м, 2H), 7,77-7,86 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,29-8,38 (м, 1H), 8,96-9,06 (м, 1H).

С. N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 89

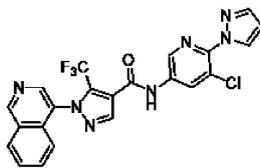


1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 3b (102,2 мг, 0,33 ммоль), 5-амино-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)никотинонитрил, 12b (150 мг, 0,50 ммоль) и пиридин (118,47 мг, 1,50 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли POCl₃ (76,496 мг, 0,499 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Масло очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (75%/25% - 45%/55%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 89 (85 мг, 52%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 489,1;

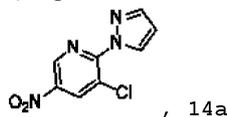
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,42 (с, 1H), 9,14 (дд, J=2,4, 11,9 Гц, 2H), 8,74-8,61 (м, 2H), 8,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,07-7,95 (м, 2H), 7,86-7,73 (м, 3H), 6,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Пример 14.

N-(5-Хлор-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 46



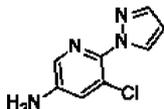
А. 3-Хлор-5-нитро-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин, 14а



2,3-Дихлор-5-нитропиридин (1 г, 5,18 ммоль), пиразол (529 мг, 7,77 ммоль) и C_2CO_3 (5,06 г, 15,50 ммоль) добавляли к ДМФА (15 мл) и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Желтое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:0 - петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением соединения 14а (511 мг, 43,907%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 224,8;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 6,57 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,37-8,46 (м, 1H), 8,42 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,21 (д, $J=2,21$ Гц, 1H).

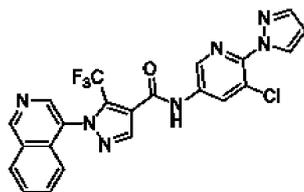
В. 5-Хлор-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-амин, 14b



3-Хлор-5-нитро-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин, 14а (500 мг, 2,26 ммоль) добавляли к смеси Fe(0) (621,6 мг, 11,13 ммоль), NH_4Cl (595,4 мг, 11,13 ммоль) в MeOH (10 мл), воды (5 мл) и ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:0 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения 14b (300 мг, 69,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 6,44 (с, 1H), 7,15 (д, $J=2,35$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H).

С. N-(5-Хлор-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 46

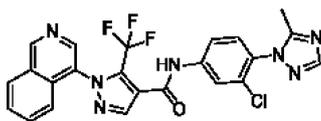


$POCl_3$ (78,8 мг, 0,514 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-амина, 14b (50 мг, 0,26 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 4с (63,1 мг, 0,21 ммоль) и пиридина (101,6 мг, 1,3 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл). Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (57%/43% - 27%/73%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 46 (55 мг, 44%) в виде твердого вещества бледного белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 483,9;

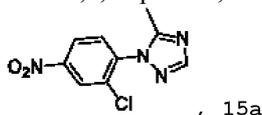
1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 6,57 (т, $J=2,09$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,78-7,95 (м, 3H), 8,16 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,61-8,66 (м, 2H), 8,77 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,51 (с, 1H).

Пример 15.

N-(3-Хлор-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 51



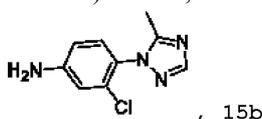
А. 1-(2-Хлор-4-нитрофенил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол, 15а



2-Хлор-1-фтор-4-нитробензол (1,6 г, 9,11 ммоль), 5-метил-1Н-1,2,4-триазол (1,14 г, 13,7 ммоль) и C_2CO_3 (8,9 г, 27,3 ммоль) добавляли к ДМФА (15 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=7:3 - петролейный эфир/этилацетат=3:7) с получением соединения 15а (1,5 г, 69%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 2,38-2,56 (м, 1Н), 2,39-2,44 (м, 1Н), 2,51 (с, 2Н), 7,60-7,67 (м, 1Н), 7,90 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 8,23-8,33 (м, 1Н), 8,43-8,50 (м, 1Н), 8,69 (с, 1Н).

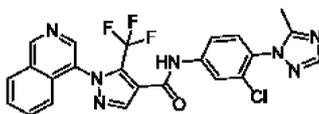
В. 3-Хлор-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)анилин, 15б



1-(2-Хлор-4-нитрофенил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол, 15а (1500 мг, 2,26 ммоль) добавляли к смеси $\text{Fe}(0)$ (877 мг, 15,71 ммоль), NH_4Cl (840 мг, 15,71 ммоль) в MeOH (10 мл), воды (5 мл) и ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения 15б (1200 мг, 91,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 2,90 (с, 3Н), 6,52-6,61 (м, 1Н), 6,69-6,77 (м, 1Н), 7,06 (д, $J=8,61$ Гц, 1Н), 7,16 (д, $J=8,61$ Гц, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н).

С. N-(3-Хлор-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 51

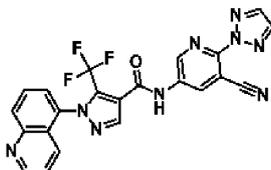


POCl_3 (110,23 мг, 0,719 ммоль) добавляли к смеси 3-хлор-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)анилина, 15б (150 мг, 0,36 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты, 4с (88,3 мг, 0,29 ммоль) и пиридина (142,2 мг, 1,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл). Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN ; впоследствии: А/В (62%/38% - 32%/68%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 51 (31 мг, 17%) в виде твердого вещества бледного белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 497,9;

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,50 (с, 3Н), 7,48 (д, $J=8,38$ Гц, 1Н), 7,64 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 7,84 (д, $J=8,60$, 2,20 Гц, 1Н), 7,92-7,98 (м, 1Н), 8,00-8,06 (м, 1Н), 8,22 (д, $J=2,20$ Гц, 1Н), 8,39-8,48 (м, 2Н), 8,67 (уш.с, 1Н), 8,82 (уш.с, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 9,53-9,91 (м, 1Н), 9,72 (уш.с, 1Н).

Пример 16.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 83



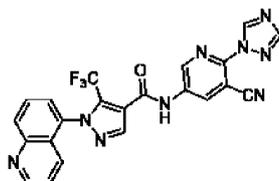
POCl_3 (49,4 мг, 0,32 ммоль) добавляли к смеси 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7б (30 мг, 0,161 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты, 3б (49,5 мг, 0,16 ммоль) и пиридина (63,7 мг, 0,81 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали

вали при температуре 20°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл). Органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (67%/33% - 37%/63%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 83 (33 мг, 42%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 475,9.

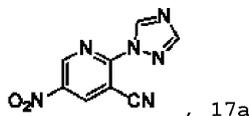
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δч./млн 8,07-8,21 (м, 4H), 8,32 (т, J=8,03 Гц, 1H), 8,48-8,57 (м, 3H), 8,94 (д, J=2,26 Гц, 1H), 9,10-9,18 (м, 1H), 9,35 (д, J=4,02 Гц, 1H).

Пример 17.

N-(5-Циано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 86



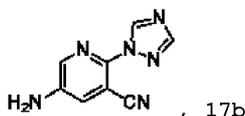
А. 5-Нитро-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинонитрил, 17а



K₂CO₃ (564,7 мг, 4,09 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-5-нитроникотинонитрила (250 мг, 1,36 ммоль) 1,2,4-триазола (141,1 мг, 2,04 ммоль) в MeCN (5 мл). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=1:2) с получением соединения 17а (200 мг, 67,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,31 (с, 1H), 9,02 (д, J=2,51 Гц, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,48 (д, J=2,51 Гц, 1H).

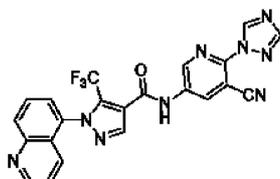
В. 5-Амино-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинонитрил, 17b



5-Нитро-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинонитрил, 17а (100 мг, 0,46 ммоль) добавляли к смеси Fe(0) (206,7 мг, 3,7 ммоль), NH₄Cl (198,0 мг, 3,70 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воды (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл×3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 50/50 до 0/100) с получением соединения 17b (55 мг, 64%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 4,08-4,17 (м, 2H), 7,35-7,42 (м, 1H), 7,39 (д, J=2,65 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,93 (с, 1H).

С. N-(5-Циано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 86



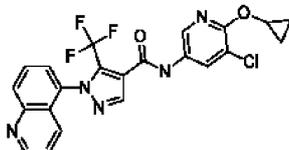
POCl₃ (82,4 мг, 0,54 ммоль) добавляли к смеси 5-амино-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)никотинонитрила, 17b (50 мг, 0,269 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 3b (82,5 мг, 0,27 ммоль) и пиридина (106,2 мг, 1,34 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл). Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (65%/35% - 35%/65%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 86 (84 мг, 66%) в

виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 475,9;

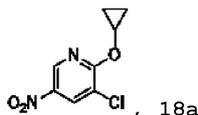
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 8,16-8,24 (м, 2H), 8,31-8,39 (м, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,55 (д, $J=8,82$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,35-9,43 (м, 2H).

Пример 18.

N-(5-Хлор-6-циклопропоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 79

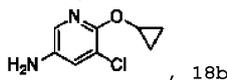


А. 3-Хлор-2-циклопропокси-5-нитропиридин, 18а



Циклопропанол (4,304 г, 74,10 ммоль) медленно добавляли к смеси NaH (4,042 г, 101,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. К смеси добавляли 2, 3-дихлор-5-нитропиридин в ТГФ (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (200 мл×3). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 90/10) с получением 3-хлор-2-циклопропокси-5-нитропиридина, 18а (9 г, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета.

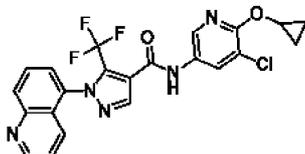
В. 5-Хлор-6-циклопропоксипиридин-3-амин, 18b



3-Хлор-2-циклопропокси-5-нитропиридин, 18а (18 г, 76,79 ммоль) растворяли в смеси MeOH/ТГФ/вода (2:4:1, 100 мл). Добавляли Fe(0) (21,47 г, 384 ммоль) и NH_4Cl (20,54 г, 384 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 2 ч. К смеси добавляли этилацетат (200 мл). Осадок удаляли фильтрацией. Осадок промывали с помощью этилацетата (100 мл) и концентрировали фильтрат под пониженным давлением. К смеси добавляли 10%-ый раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (100 мл×2). Органический участок высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=1:2) с получением соединения 18b (12 г, 78,3%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 0,78 (д, $J=4,52$ Гц, 4H), 3,43 (уш.с, 2H), 4,22 (п, $J=4,58$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=2,76$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=2,51$ Гц, 1H).

С. N-(5-Хлор-6-циклопропоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 79

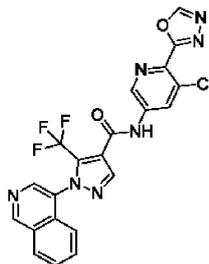


НАТУ (111,6 мг, 0,294 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-6-циклопропоксипиридин-3-амина, 18b (58,7 мг, 0,29 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 3b (75,1 мг, 0,245 ммоль) и DIEA (94,85 мг, 0,73 ммоль) в ДМФА (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (30 мл×2). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения 79 (90 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 473,9.

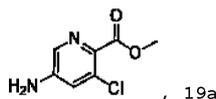
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 0,73 (уш.с, 2H), 0,77-0,83 (м, 2H), 4,33 (дт, $J=6,21$, 3,04 Гц, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H), 7,95-8,00 (м, 1H), 8,29 (д, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=8,28$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=2,51$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,06 (дд, $J=4,39$, 1,38 Гц, 1H), 10,80 (с, 1H).

Пример 19.

N-(5-Хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 69



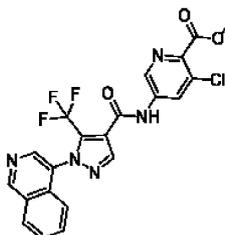
А. Метил 5-амино-3-хлорпиколинат, 19a



Перемешиваемый раствор 5-амино-2-бром-3-хлорпиридина (800 мг, 3,856 ммоль), dppf (213,8 мг, 0,386 ммоль) и NEt_3 (1,17 г, 11,6 ммоль) в MeOH (4 мл) и толуоле (20 мл) карбонилировали при 70°C (35 фунтов на кв. дюйм) с использованием $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (314,9 мг, 0,386 ммоль) в качестве катализатора в течение 16 ч. После поглощения CO (1 эквив.), катализатор удаляли фильтрацией, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30) с получением метил 5-амино-3-хлорпиколината, 19a (400 мг, 56%) в виде твердого вещества красного цвета.

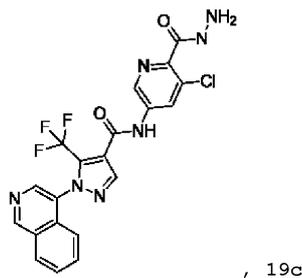
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 3,95 (с, 3H), 4,20 (уш.с, 2H), 7,02 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=2,43$ Гц, 1H).

В. Метил 3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинат, 19b



К раствору метил 5-амино-3-хлорпиколината, 19a (270 мг, 1,45 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 4с (387,9 мг, 1,206 ммоль) и пиридина (388 мкл, 4,82 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли по каплям POCl_3 (221 мкл, 2,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором и высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением метил 3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо) пиколината, 19b (190 мг, 33%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 475,9.

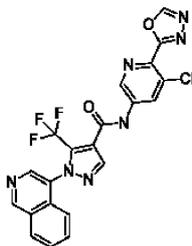
С. N-(5-Хлор-6-(гидразинкарбонил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 19c



К раствору метил 3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколината, 19b (170 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 85% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель кон-

центрировали под пониженным давлением с получением красного твердого вещества. Красное твердое вещество промывали смесью петролейного эфира (5 мл) и этилацетата (1 мл) с получением соединения 19с (160 мг, 83%) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 476,0.

D. N-(5-Хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 69

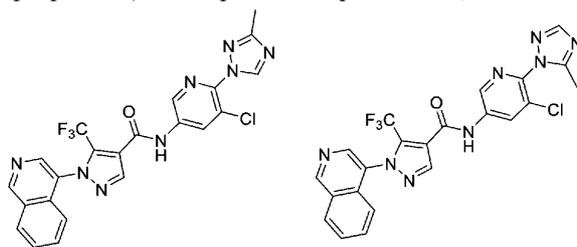


К раствору N-(5-хлор-6-(гидразинкарбонил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 19с (160 мг, 0,296 ммоль) и триэтил ортоформиата (131,6 мг, 0,888 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли HOAc (5,3 мг, 0,09 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - этилацетат/метанол=5:1) с получением соединения 69 (26,8 мг, 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 485,9;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,34 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,75-7,83 (м, 2H), 8,16 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,29 (с, 2H) 8,60 (с, 2H), 8,75 (д, $J=3,97$ Гц, 2H), 9,45 (с, 1H).

Пример 20.

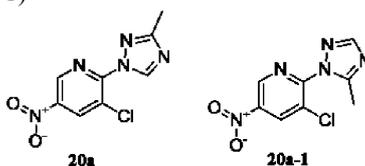
N-(5-Хлор-6-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 53 и N-(5-Хлор-6-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 54



Соединение 53

Соединение 54

A. 3-Хлор-2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитропиридин (20а) и 3-хлор-2-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитропиридин (20а-1)

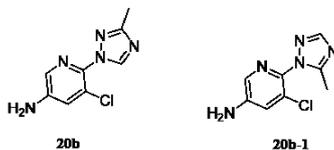


20а

20а-1

2,3-Дихлор-5-нитропиридин (2 г, 10,36 ммоль), 3-метил-1Н-1,2,4-триазол (1,722 г, 20,73 ммоль) и C_2CO_3 (6,798 г, 20,73 ммоль) добавляли к ДМФА (30 мл) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×3). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:0 до 50:50) с получением смеси соединений 20а и 20а-1 (780 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета.

B. 5-Хлор-6-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-амин (20b) и 5-хлор-6-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-амин (20b-1)



20b

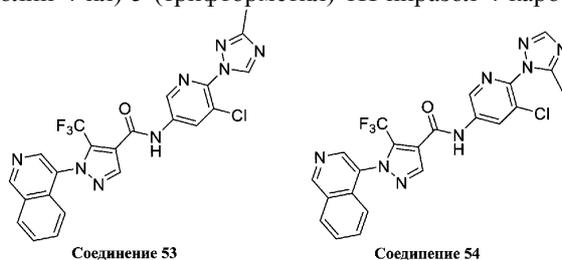
20b-1

Смесь 3-хлор-2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитропиридина, 20а и 3-хлор-2-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитропиридина, 20а-1 (780 мг, 1,63 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли Zn(0) (1,058 г, 16,28 ммоль) и водный NH_4Cl (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение

16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой этилацетатом (20 мл×3). Добавляли воду (50 мл) и органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенной смеси соединений 20b и 20b-1 (400 мг, 59%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,43 (с, 3H), 2,85 (д, $J=0,66$ Гц, 1H), 2,99 (с, 1H), 7,21-7,23 (м, 1H), 7,82 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=4,85, 2,43$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,61-8,65 (м, 1H), 8,63 (с, 1H).

С. N-(5-Хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 53, и N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 54



Смесь соединений 5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-амин, 20b и 5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-амин, 20b-1 (100 мг, 0,31 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 4с (263,0 мг, 0,63 ммоль) и пиридина (62,0 мг, 0,78 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли POCl_3 (96,2 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2,5 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl)- CAN , В: MeCN , А/В:(48%/52%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением смеси соединений 53 и 54 (90 мг). Смесь разделяли сверхкритической флюидной хроматографией (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$: МЕОН. Подвижная фаза: А: CO_2 В: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$: МЕОН; А/В 75/25).

Соединение 53: N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, (37,8 мг, 24,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 498,9.

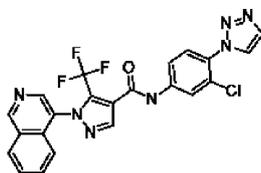
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 2,34-2,40 (м, 3H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,81-7,90 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 8,33-8,41 (м, 1H), 8,66-8,72 (м, 1H), 8,74-8,82 (м, 2H), 8,86-8,98 (м, 2H), 9,60 (с, 1H).

Соединение 54: N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид (18,4 мг, 11,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 499,0.

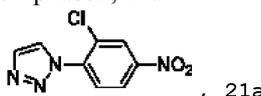
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 2,34-2,37 (м, 3H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 8,06-8,12 (м, 1H), 8,33-8,41 (м, 1H), 8,59-8,64 (м, 1H), 8,65-8,70 (м, 1H), 8,75-8,81 (м, 1H), 8,85-8,90 (м, 1H), 9,58-9,64 (м, 1H).

Пример 21.

N-(3-Хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 18



А. 1-(2-Хлор-4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол, 21a

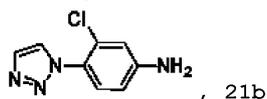


К раствору 3-хлор-4-фторнитробензола (1,2 г, 6,836 ммоль) и 2H-1,2,3-триазола (0,567 г, 8,203 ммоль) в безводном ДМА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,89 г, 13,672 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 55°C. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80 с получением 1-(2-хлор-4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола, 21a (400 мг, 26,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,92-8,00 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,35 (дд, $J=8,71, 2,32$ Гц, 1H), 8,51

(д, J=2,43 Гц, 1H)

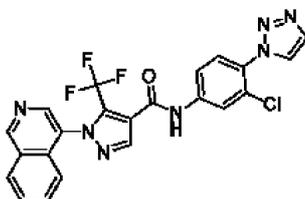
В. 3-Хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)анилин, 21b



К раствору 1-(2-хлор-4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола, 21a (400 мг, 1,781 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ/вода (5 мл/10 мл/5 мл) добавляли Fe(0) (497 мг, 8,905 ммоль) и хлорид аммония (476 мг, 8,905 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали органический растворитель. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (15 мл×3). Отделенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100 с получением 3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)анилина, 21b (300 мг, 86,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 4,03 (уш.с, 2H), 6,66 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,85 (д, J=14,09 Гц, 2H)

С. N-(3-Хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 18

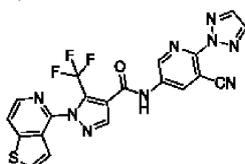


К раствору 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,16 ммоль), 3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)анилина, 21b (37 мг, 0,19 ммоль) и пиридина (63 мг, 0,8 ммоль) в дихлорметане (2 мл), добавляли по каплям POCl₃ (49,4 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали реакцию смесь с использованием дихлорметана (5 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.), В: MeCN; впоследствии: А/В (60%/40% - 70%/30%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 18 (30 мг, 39%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 483,9;

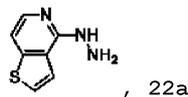
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,37 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,61-7,69 (м, 2H), 7,75-7,85 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,12-8,20 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 9,46 (с, 1H).

Пример 22.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 90

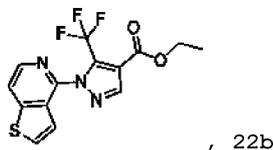


А. 4-Гидразинилтиено[3,2-с]пиридин, 22a



Смесь 4-хлортиено[3,2-с]пиридин (150 мг, 0,88 ммоль) в гидрате гидразина (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл×2). Органическую часть концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта (120 мг, 82%) в виде твердого вещества желтого цвета.

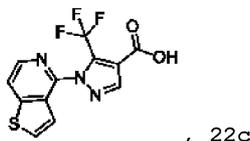
В. Этил 1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 22b



Раствор 4-гидразинилтиено[3,2-с]пиридина, 22a (120 мг, 7,26 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-

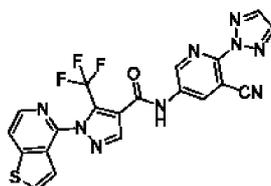
4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (227 мг, 0,944 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 22b (120 мг, 48%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 341,9.

С. 1-(Тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 22с



Раствор этил 1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 22b (120 мг, 0,352 ммоль) в концентрированной хлороводородной кислоте (3 мл) перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта (110 мг, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 313,8.

Д. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 90

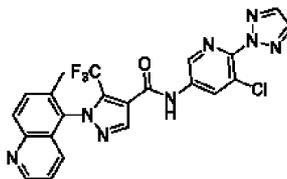


К раствору 1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 22с (90 мг, 0,29 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7b (45,6 мг, 0,23 ммоль) и пиридина (115,9 мкл, 1,44 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям POCl₃ (52,6 мкл, 0,575 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения 90 (71,2 мг, 51%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 481,9.

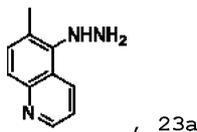
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,45 (д, J=5,51 Гц, 1H), 8,11 (д, J=5,51 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,39 (д, J=5,51 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,51 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,46 (с, 1H).

Пример 23.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 27



А. 5-Гидразинил-6-метилхинолин, 23а

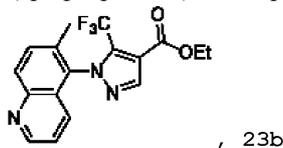


Раствор 6-метилхинолин-5-амина (800 мг, 5,06 ммоль) в концентрированной хлороводородной кислоте (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Медленно добавляли раствор нитрита натрия (419 мг, 6,07 ммоль) и воды (0,5 мл), впоследствии перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли L-аскорбиновую кислоту (935 мг, 5,31 ммоль) в течение 10 мин. Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, а затем нагревали при 80°C в течение 30 мин. Добавляли воду (4 мл). Суспензию охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь подщелачивали до pH 10 при помощи 4М водн. NaOH, экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×3) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC

(петролейный эфир:этилацетат=100:0-30:70) с получением соединения 23а (150 мг, 17%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 8,93-8,89 (м, 1H), 8,75-8,72 (м, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 4,87-4,60 (м, 1H), 2,52-2,50 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).

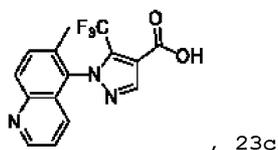
В. Этил 1-(6-метилхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 23b



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (130 мг, 0,541 ммоль), 5-гидразинил-6-метилхиолина, 23а (113 мг, 0,541 ммоль) и этанола (5 мл) нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир: этилацетат=100:0-50:50) с получением соединения 23b (130 мг, 60%).

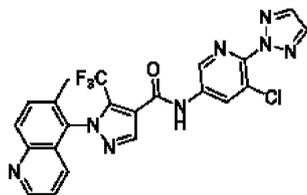
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ ч./млн 8,91 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 4,41 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

С. 1-(6-Метилхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 23с



Раствор, состоящий из этил 1-(6-метилхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 23b (100 мг, 0,286 ммоль), NaOH (34,4 мг, 0,859 ммоль) и смеси вода:EtOH (3 мл, 1:2) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор концентрировали под пониженным давлением, нейтрализовали до pH 7 при помощи 4N водн. HCl и твердое вещество, соединение 23 собирали фильтрацией (90 мг, неочищ.) и использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): $R_T=0,65$ мин, масса, рассчитанная для C $_{15}$ H $_{10}$ F $_3$ N $_3$ O $_2$ ·321, 254, полученное m/z -322,0 [M+H] $^+$.

Д. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 27

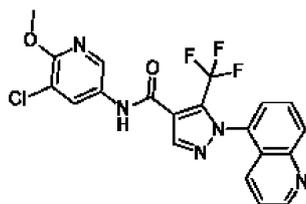


POCl $_3$ (45,8 мг, 0,299 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(6-метилхиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 23с (80,0 мг, 0,249 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (97,4 мг, 0,498 ммоль) и пиридина (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь выливали в насыщ. водный NaHCO $_3$ (10 мл), экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3), высушивали над безводным Na $_2$ SO $_4$ и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием колонки Boston Green ODS 150×30 мм×5 мкм (27-57% (об./об.) ACN и вода с 0,05% HCl) с получением соединения 27. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 27 (23,5 мг, 18%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C $_{22}$ H $_{14}$ ClF $_3$ N $_8$ O - 498,848, полученное m/z - 499,0 [M+H] $^+$.

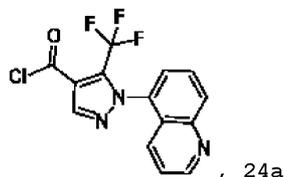
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,50 (с, 1H), 9,08 (дд, $J=1,2, 4,0$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,79-8,73 (м, 2H), 8,32 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,24 (с, 3H).

Пример 24.

N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 7



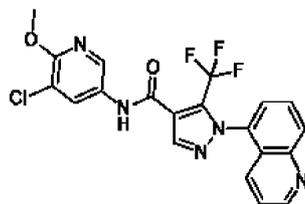
А. 1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид, 24а



, 24а

Оксалил дихлорид (0,0830 мл, 0,976 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 3b (200 мг, 0,651 ммоль), дихлорметана (15 мл) и ДМФА (каталитическое количество). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали досуха с получением соединения 24а (200 мг, неочищ.), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

В. N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 7

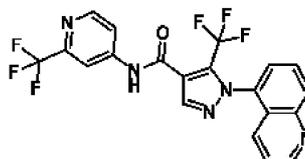


Раствор, состоящий из 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонила хлорида, 24а (200 мг, 0,614 ммоль), 5-хлор-6-метоксипиридин-3-амина (117 мг, 0,737 ммоль) и пиридина (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (38-68% (об./об.) CH₃CN и воды с 0,05% NH₃) с получением соединения 7 (74,80 мг, 27%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₁₃ClF₃N₅O₂, 447,07, полученное m/z - 448,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,03 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28-8,10 (м, 3H), 7,88-7,80 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,47 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H).

Пример 25.

1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 6

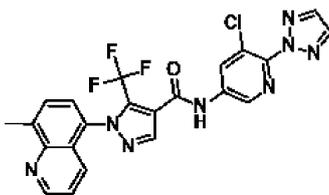


Раствор, состоящий из 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонила хлорида, 24а (200 мг, 0,614 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (119 мг, 0,737 ммоль) и пиридина (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (43-63% (об./об.) CH₃CN и вода с 0,05% NH₃) с получением соединения 6 (107,30 мг, 39%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₁₁F₆N₅O - 451,09, полученное m/z - 452,1 [M+H]⁺.

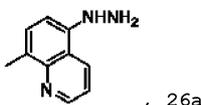
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,04 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,49 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H).

Пример 26.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 28



А. 5-Гидразинил-8-метилхинолин, 26а



, 26а

Раствор нитрита натрия (65,4 мг, 0,948 ммоль) и воды (0,5 мл) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 8-метилхинолин-5-амин (100 мг, 0,632 ммоль) и концентрированной хлороводородной кислоты (4 мл), при температуре от -10°C до 0°C . Смесь перемешивали при температуре от -10°C до 0°C в течение 1,5 ч. Раствор, состоящий из SnCl_2 (285 мг, 1,26 ммоль) и концентрированной хлороводородной кислоты (0,5 мл), добавляли по каплям при температуре от -10°C до 0°C , впоследствии смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали с помощью MeOH (2 мл \times 2) с получением соединения 26а (90 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ -173, 214, полученное m/z - 174,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,72 (уш.с, 2H), 9,82-9,31 (м, 1H), 9,14 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 9,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,98-7,85 (м, 1H), 7,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,71 (с, 3H).

В. Этил 1-(8-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 26б

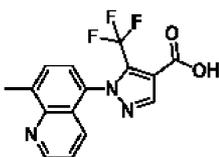


, 26б

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (87,8 мг, 0,366 ммоль), 5-гидразинил-8-метилхинолина, 26а (90,0 мг, 0,366 ммоль) и этанола (3 мл) нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 26б (90 мг, 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 9,06-8,98 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,43 (м, 3H), 4,41 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

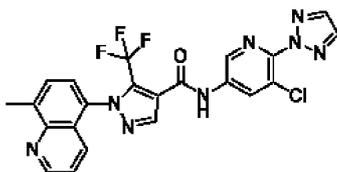
С. 1-(8-Метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 26с



, 26с

Раствор этил 1-(8-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 26б (70 мг, 0,20 ммоль), NaOH (24,0 мг, 0,601 ммоль) и смеси вода:EtOH (3 мл, 1:2) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 при помощи 4M водн. HCl и затем концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 26с (110 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ -321, 254, полученное m/z - 322,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Д. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 28



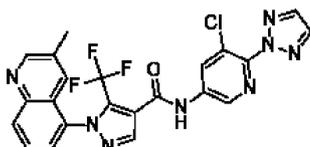
POCl_3 (52,7 мг, 0,344 ммоль) добавляли по каплям к раствору этил 1-(8-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 26с (100 мг, 0,286 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (112 мг, 0,573 ммоль) и пиридина (3 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь выливали в насыщ. водный NaHCO_3 (10 мл), экстрагировали с использованием

этилацетата (10 мл×3), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (48-78% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 28. Соединение суспендировали в виде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 28 (39,20 мг, 27%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₄ClF₃N₈O - 498,848, полученное m/z - 498,9 [M+H]⁺.

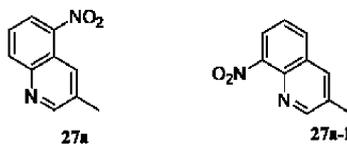
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,08 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,68 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H).

Пример 27.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 65

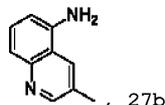


А. 3-Метил-5-нитрохинолин (27a) и 3-метил-8-нитрохинолин (27a-1)



HNO₃ (4,72 мл, 105 ммоль) добавляли по каплям к смеси, состоящей из 3-метилхинолина (5,0 г, 35 ммоль) и H₂SO₄ (5 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь нейтрализовывали до pH 7 при помощи 1M водн. NaOH, экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×3), и концентрировали экстракты под пониженным давлением, и очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-50:50) с получением смеси соединений 27a и 27a-1 (4 г, 30%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₈N₂O₂-188, 18, полученное m/z - 189,0 [M+H]⁺.

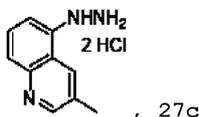
В. 3-Метилхинолин-5-амин, 27b



Смесь 3-метил-5-нитрохинолина (27a) и 3-метил-8-нитрохинолина (27a-1) (3,50 г, 9,30 ммоль), MeOH (30 мл) и безводного Pd/C (350 мг, 5%) добавляли в бутылку для гидrogenизации объемом 500 мл. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (30 фунтов на кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 27b, которое очищали при помощи FCC (этилацетат:метанол=100:0-95:5) с получением соединения 27b (300 мг, 20%).

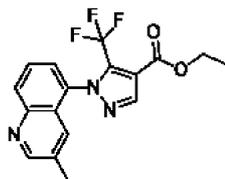
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 8,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).

С. 5-Гидразинил-3-метилхинолин, 27c



Раствор нитрита натрия (131 мг, 1,90 ммоль) и воды (1 мл) добавляли по каплям к раствору 3-метилхинолин-5-амина, 27b (200 мг, 1,26 ммоль) и концентрированной хлороводородной кислоты (1 мл) при температуре от -10°C до 0°C. Смесь перемешивали при температуре от -10°C до 0°C в течение 1,5 ч. Раствор, состоящий из SnCl₂ (571 мг, 2,53 ммоль) и концентрированной хлороводородной кислоты (1 мл) добавляли по каплям при температуре от -10°C до 0°C, впоследствии смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали с получением соединения 27c (200 мг, неочищ.), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₁₁N₃-173, 214, полученное m/z - 174,0 [M+H]⁺.

D. Этил 1-(3-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 27d

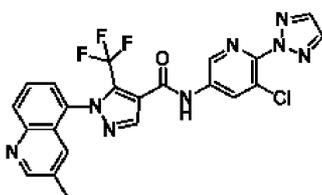


, 27d

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (195 мг, 0,813 ммоль), 5-гидразинил-3-метилхинолина, 27с (200 мг, 0,813 ммоль), триэтиламина (164 мг, 1,63 ммоль) и этанола (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-60:40) с получением соединения 27d (100 мг, 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 4,43 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Е. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 65

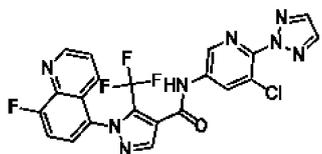


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (44,8 мг, 0,229 ммоль) и ТГФ (0,5 мл) добавляли к трет-бутоксиду калия в ТГФ (0,687 мл, 0,687 ммоль, 1 М) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(3-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 27d (60,0 мг, 0,229 ммоль) и ТГФ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (41-71% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 65. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 65 (45,40 мг, 40%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₄ClF₃N₈O - 498,848, полученное m/z - 499,0 [M+H]⁺.

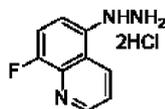
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,28 (уш.с, 1H), 8,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,31-8,27 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,40-7,38 (м, 1H), 2,47 (с, 3H).

Пример 28.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 40



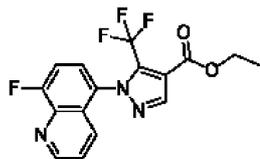
А. 8-Фтор-5-гидразинилхинолин, 28a



, 28a

Раствор нитрита натрия (95,7 мг, 1,39 ммоль) и воды (0,5 мл) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 8-фторхинолин-5-амина (150 мг, 0,925 ммоль) и конц. хлороводородной кислоты (4 мл, 36%) при температуре от -10°C до 0°C. Смесь перемешивали при температуре от -10°C и 0°C в течение 1,5 ч. Раствор SnCl₂ (417 мг, 1,85 ммоль) и конц. хлороводородной кислоты (1 мл) добавляли по каплям при температуре от -10°C до 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Полученное твердое вещество промывали с помощью MeOH (1 мл×2) и высушивали под пониженным давлением с получением соединения 28a (220 мг, неочищ.) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₈FN₃-177, 178, полученное m/z -178,1 [M+H]⁺.

В. Этил 1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 28b

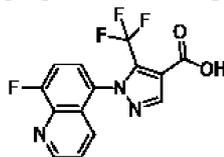


, 28b

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (207 мг, 0,864 ммоль), HCl-соли 8-фтор-5-гидразинилхинолина, 28a (360 мг, 0,864 ммоль), триэтиламина (175 мг, 1,73 ммоль) и этанола (5 мл) нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 28b (100 мг, 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,06 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,61-7,48 (м, 4H), 4,41 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

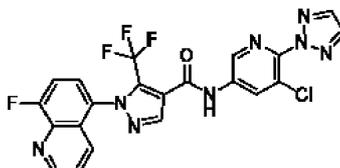
С. 1-(8-Фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 28с



, 28с

Раствор из этил 1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 28b (100 мг, 0,283 ммоль), NaOH (34,0 мг, 0,849 ммоль) и смеси вода:EtOH (3 мл, 1:2) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор нейтрализовали до pH 7 при помощи 4М водн. HCl и затем концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 28с (120 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₄H₇F₄N₃O₂, 218, полученное m/z - 325,9 [M+H]⁺.

Д. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 40

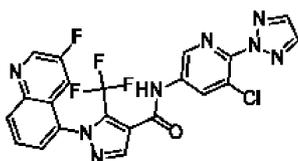


POCl₃ (56,6 мг, 0,369 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 28с (100 мг, 0,307 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (120 мг, 0,615 ммоль) и пиридина (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (38-68% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 40. Соединение суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 40 (20,10 мг, 13%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₁ClF₄N₈O - 502,812, полученное m/z - 502,9 [M+H]⁺.

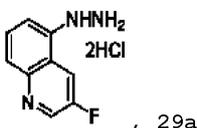
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,28 (уш.с, 1H), 9,13 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,00 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Пример 29.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 25



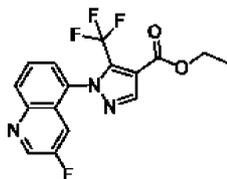
А. 3-Фтор-5-гидразинилхинолин, 29а



, 29а

Раствор нитрита натрия (95,7 мг, 1,39 ммоль) и воды (0,5 мл) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 3-фторхинолин-5-амина (150 мг, 0,925 ммоль) и концентрированной хлороводородной кислоты (4 мл, 36%), при температуре от -10°C до 0°C . Смесь перемешивали при температуре от -10°C до 0°C в течение 1,5 ч. Раствор из SnCl_2 (417 мг, 1,85 ммоль) и концентрированной хлороводородной кислоты (1 мл) добавляли по каплям при температуре от -10°C до 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Полученное твердое вещество промывали с помощью MeOH (1 мл \times 2) и высушивали под пониженным давлением с получением соединения 29a (220 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_3$, 177, 178, полученное m/z - 178,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В. Этил 1-(3-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 29b

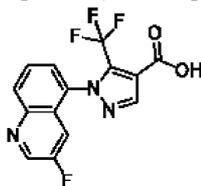


, 29b

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (211 мг, 0,880 ммоль), 3-фтор-5-гидразинилхинолина, 29a (220 мг, 0,880 ммоль), триэтиламина (178 мг, 1,76 ммоль) и этанола (5 мл) нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 29b, которое очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 29b (160 мг, 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 8,94-8,89 (м, 1H), 8,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,65 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 4,43 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

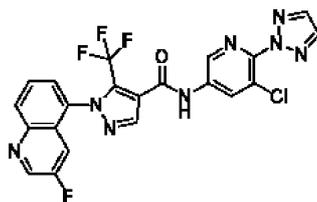
С. 1-(3-Фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 29c



, 29c

Раствор, состоящий из этил 1-(3-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 29b (160 мг, 0,453 ммоль), NaOH (54,3 мг, 1,54 ммоль) и смеси вода:EtOH (3 мл, 1:2) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор нейтрализовали до pH 7 при помощи 4M водн. HCl и полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением соединения 29c (150 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$, 325, 218, полученное m/z - 325,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Д. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 25

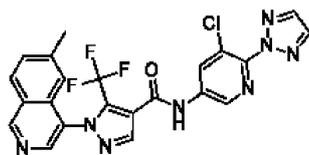


POCl_3 (5,7 мг, 0,037 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(3-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 29c (160 мг, 0,492 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (192 мг, 0,984 ммоль) и пиридина (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь выливали в насыщ. водный NaHCO_3 (10 мл), экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл \times 3), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 25, которое очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (42-72% (об./об.) ACN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением чистого соединения 25. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 25 (53,60 мг, 21%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_8\text{O}$ - 502,812, полученное m/z - 502,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

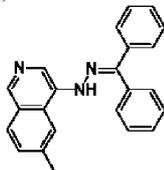
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 11,24 (уш.с, 1H), 9,14 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 1H).

Пример 30.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 36



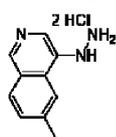
А. 4-(2-(Дифенилметил)гидразинил)-6-метилизохинолин, 30a



, 30a

Смесь 4-бром-6-метилизохинолина (500 мг, 2,25 ммоль), бензофенон гидразона (442 мг, 2,25 ммоль), VINAP (140 мг, 0,225 ммоль), ацетата палладия (II) (50,5 мг, 0,225 ммоль), трет-бутоксид натрия (325 мг, 3,38 ммоль) и толуола (3 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 20 ч в атмосфере N₂, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и концентрировали с получением черного масла, которое очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=30:70) с получением соединения 30a (280 мг, 37%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₁₉N₃, 337,4, полученное m/z - 338,0 [M+H]⁺.

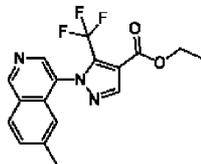
В. 4-Гидразинил-6-метилизохинолин гидрохлорид, 30b



, 30b

Смесь 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)-6-метилизохинолин, 30a (260 мг, 0,771 ммоль), конц. хлороводорода (10 мл, 12 М в воде, 43 ммоль) и EtOH (1 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали ДХМ (3 мл×2) и высушивали под пониженным давлением с получением соединения 30b (145 мг, 76%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): Масса, рассчитанная для C₁₀H₁₁N₃, 173,2, полученное m/z - 174,1 [M+H]⁺.

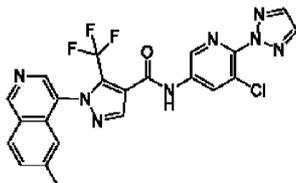
С. Этил 1-(6-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 30c



, 30c

Смесь 4-гидразинил-6-метилизохинолина гидрохлорида, 30b (145 мг, 0,589 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (200 мг, 0,707 ммоль), триэтиламина (0,246 мл, 1,77 ммоль) и EtOH (5 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением желтого масла, которое очищали при помощи FCC (этилацетат:петролейный эфир=40:60) с получением соединения 30c (96 мг, 47%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₇H₁₄F₃N₃O₂, 349,3, полученное m/z - 350,1 [M+H]⁺.

D. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 36



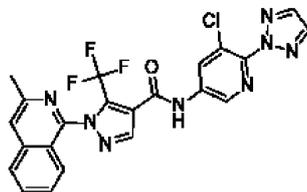
Этил 1-(6-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 30c (90,0 мг, 0,258 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (50,4 мг, 0,258 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли к суспензии трет-бутоксид калия (43,4 мг, 0,386 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего выпаривали под пониженным давлением с получением твердого вещества желтого цвета, которое очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (CH₃CN в щелочной воде (0,05% NH₃·H₂O) 45-75%, об./об.). Полученный остаток ресуспендировали в воде (50 мл) и лиофилизировали полученную смесь досуха для полного удаления остатков растворителя. Соединение 36 (40,40 мг, 31%) получали в виде твердого вещества грязно-белого

цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ - 498,8, полученное m/z - 498,9 $[M+H]^+$.

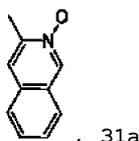
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,28 (уш.с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,72 (дд, $J=1,6, 8,8$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 2,53-2,52 (м, 3H).

Пример 31.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 9

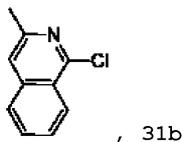


А. 3-Метилизохинолин 2-оксид, 31a



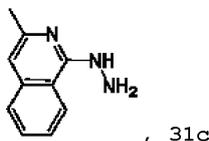
3-Хлорпероксибензойную кислоту (2,53 г, 14,7 ммоль) добавляли порциями к смеси, состоящей из 3-метилизохинолина (1,91 г, 13,3 ммоль) и ДХМ (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, затем разводили ДХМ (100 мл), промывали водным $NaHCO_3$ (70 мл \times 2) и соевым раствором (70 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 31a (1,4 г, 66%) в виде твердого вещества желтого цвета, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_9NO$ - 159,2, полученное m/z - 160,0 $[M+H]^+$.

В. 1-Хлор-3-метилизохинолин, 31b



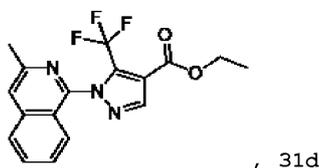
К перемешиваемому раствору 3-метилизохинолин 2-оксида, 31a (1,40 г, 8,80 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C добавляли оксихлорид фосфора (0,902 мл, 9,67 ммоль), а затем добавляли по каплям ДМФА (0,338 мл, 4,40 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Насыщенный водный раствор карбоната натрия медленно добавляли к реакционной смеси для доведения pH до 7-8. Полученную смесь разделяли и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Органические экстракты объединяли и промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 31b, которое очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (этилацетат:петролейный эфир=20:80) с получением соединения 31b (670 мг, 43%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8ClN$ - 177,6, полученное m/z - 177,9 $[M+H]^+$.

С. 1-Гидразинил-3-метилизохинолин, 31c



Смесь 1-хлор-3-метилизохинолина, 31b (670 мг, 3,77 ммоль), гидрата гидразина (4,44 г, 75,4 ммоль) и EtOH (5 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета, которое растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (100 мл \times 2), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 31c (715 мг, 98%) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт использовали напрямую без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{11}N_3$ - 173,2, полученное m/z - 174,0 $[M+H]^+$.

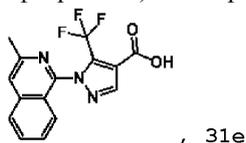
Д. Этил 1-(3-метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 31d



Смесь 1-гидразинил-3-метилизохинолина, 31с (710 мг, 4,10 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (1,27 г, 4,51 ммоль) и EtOH (15 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением твердого вещества желтого цвета, которое обрабатывали MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали MeOH (3 мл×2) и высушивали под пониженным давлением при комнатной температуре с получением соединения 31d (823,2 мг, 56%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₇H₁₄F₃N₃O₂₋₃₄₉, 3, полученное m/z - 350,0 [M+H]⁺.

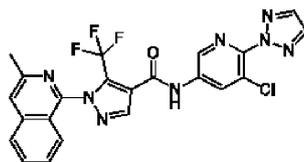
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,59-7,48 (м, 2H), 4,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Е. 1-(3-Метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 31е



Смесь этил 1-(3-метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 31d (220 мг, 0,630 ммоль), гидроксида лития (45,2 мг, 1,89 ммоль), MeOH (1 мл), ТГФ (1 мл) и воды (1 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. pH смеси доводили до 2 при помощи 6N водн. HCl. Органические растворители удаляли под пониженным давлением. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×2). Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 31е (140 мг, 69%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₅H₁₀F₃N₃O₂₋₃₂₁, 2, полученное m/z - 322,0 [M+H]⁺.

Ф. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 9

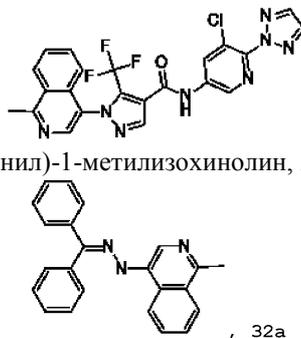


Оксихлорид фосфора (0,049 мл, 0,52 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(3-метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 31е (140 мг, 0,436 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (93,8 мг, 0,479 ммоль) и пиридина (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Gemini C18 150×25 мм×5 мкм (50-80% (об./об.) CH₃CN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 9. Соединение суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 9 (96,10 мг, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₄ClF₃N₈O - 498,8, полученное m/z - 498,9 [M+H]⁺.

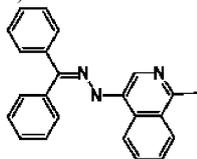
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,28 (уш.с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

Пример 32.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 66



А. 4-(2-(Дифенилметил)гидразинил)-1-метилизохинолин, 32а

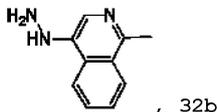


Смесь, состоящую из 4-бром-1-метилизохинолина (800 мг, 3,60 ммоль), (дифенилметил)гидразина (707 мг, 3,60 ммоль), BINAP (224 мг, 0,360 ммоль), ацетата палладия(II) (80,9 мг, 0,360 ммоль), t-BuONa (1,04 г, 10,8 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (30 мл). Фильтрат концентрировали досуха под пониженным

давлением с получением неочищенного продукта, который добавляли в воду (15 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 32а, которое очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением соединения 32а (500 мг, 41%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$, 337,16, полученное m/z - 337,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

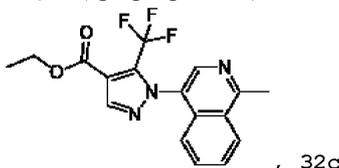
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 8,74 (с, 1Н), 8,11-8,05 (м, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,70-7,64 (м, 4Н), 7,63-7,59 (м, 1Н), 7,58-7,53 (м, 2Н), 7,49-7,43 (м, 2Н), 7,41-7,31 (м, 4Н), 2,91 (с, 3Н).

В. 4-Гидразинил-1-метилизохинолин, 32b



Конц. HCl (5 мл) добавляли к раствору, состоящему из 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)-1-метилизохинолина, 32а (500 мг, 1,48 ммоль) и EtOH (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь добавляли в дихлорметан (20 мл), фильтровали и промывали слой с помощью дихлорметана (10 мл). Органический раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 32b (940 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$, 173,10, полученное m/z - 174,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

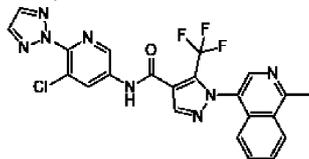
С. Этил 1-(1-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 32с



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (984 мг, 4,10 ммоль), 4-гидразинил-1-метилизохинолина, 32b (840 мг, 3,41 ммоль), триэтиламина (0,950 мл, 6,83 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который добавляли в воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 32с, которое очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением соединения 32с (250 мг, 21%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 349,10, полученное m/z - 349,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 8,45 (с, 1Н), 8,29-8,21 (м, 2Н), 7,77-7,68 (м, 2Н), 7,28-7,23 (м, 1Н), 4,42 (к, $J=7,2$ Гц, 2Н), 3,07 (с, 3Н), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

Д. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 66

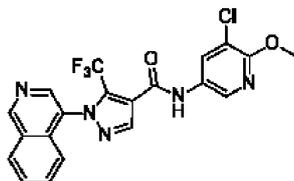


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (193 мг, 0,988 ммоль) и ТГФ (1 мл) и раствор, состоящий из этил 1-(1-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 32с (230 мг, 0,658 ммоль) и ТГФ (1 мл) добавляли к раствору, состоящему из трет-бутоксид калия (1,98 мл, 1,98 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь добавляли к воде (5 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150×25 мм×10 мкм (35-65% (об./об.) CH_3CN и вода с 0,05% NH_3) с получением чистого соединения 66. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 66 (126,40 мг, 38%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}$ - 444,12, полученное m/z - 449,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

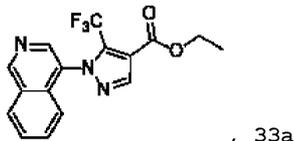
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 11,29 (с, 1Н), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 8,68 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 8,62 (д, $J=9,2$ Гц, 2Н), 8,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 8,20 (с, 2Н), 7,94-7,83 (м, 2Н), 7,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 3,04 (с, 3Н).

Пример 33.

N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 23



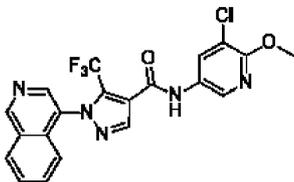
А. Этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 33а



, 33а

Во флакон на 20 мл с мешальником помещали 4-хлоризохинолин (103,6 мг, 0,633 ммоль), димер хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (9,1 мг, 0,0176 ммоль), н-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолин (22 мг, 0,0475 ммоль), трет-бутоксид натрия (110 мг, 1,145 ммоль), гидрат гидразина (0,0614 мл, 1,032 г/мл, 1,266 ммоль) и толуол (6,3 мл) в атмосфере воздуха при комнатной температуре. Темно-желтую смесь быстро барботировали газообразным аргоном в течение 1 мин, впоследствии флакон герметично закрывали и перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение ночи (14 ч). Реакционную смесь далее охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали этил 2-(этоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом, 1f (0,123 мл, 1,235 г/мл, 0,633 ммоль) и перемешивали при 100°C в атмосфере воздуха (в закрытом состоянии). После 20 мин при 100°C, реакцию смесь концентрировали при 46°C под пониженным давлением с получением светло-зеленого остатка. Остаток помещали в ТГФ (3 мл) и перемешивали при 60°C в течение 5 мин для максимального растворения соединения 33а из реакционной смеси и реакцию смесь впоследствии охлаждали до комнатной температуры. Раствор янтарного цвета в ТГФ (предполагается 0,2 М) разделяли на два флакона (4 мл) и сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или охарактеризования.

В. N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 23

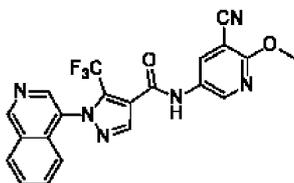


Неочищенный раствор этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 33а в ТГФ (стадия А, предполагается 106 мг, 0,316 ммоль) обрабатывали 5-хлор-6-метоксипиридин-3-амином (52,7 мг, 0,332 ммоль) и перемешивали смесь до гомогенного состояния. Смесь впоследствии обрабатывали КОtBu (56 мг, 0,499 ммоль) в один прием и полученную темно-красноватую реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре на воздухе (в закрытом состоянии) в течение 45 мин. Далее добавляли около 100 мг функционализованного тиолом силикагеля (1,2 ммоль/г, ~ 3 экв.) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре еще 45 мин. Смесь впоследствии фильтровали и концентрировали с образованием темного остатка (136 мг), который растворяли в сорбентителе (0,14 мл DMSO/0,2 мл ДХМ) и очищали колоночной флеш-хроматографией (10-100% EtOAc в гептане на 24 объемах колонки). За счет концентрирования из MeOH обеспечивали соединение 23 в виде белой пены (11,6 мг, 8% всего из 3 стадий).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,43 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,08-8,26 (м, 5H), 7,77 (quind, 2H), 7,34 (уш.д, J=7,58 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H); MS m/e 448,0 (M+H).

Пример 34.

N-(5-Циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 24



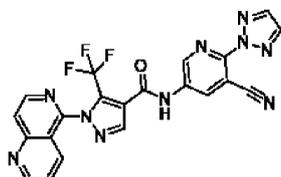
Раствор неочищенного этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 33а в ТГФ, (предполагается 106 мг, 0,316 ммоль) обрабатывали как описано в примере 33, стадия В, замещая

5-хлор-6-метоксипиридин-3-амин 5-амино-2-метоксиникотинонитрилом (47,4 мг, 0,318 ммоль), и гасили реакционную смесь твердым NH_4Cl , а не функционализированным тиолом силикагелем. Обеспечивали очистку следующей концентрации из MeOH , соединения 24 (18 мг, 13% всего из 3 стадий).

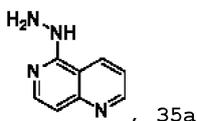
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 9,45 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,74-7,83 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,28-7,37 (м, 1H), 4,08 (с, 3H). MS m/e 439,2 (M+H).

Пример 35.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,6-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 100

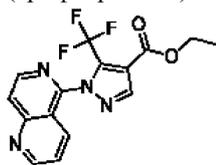


A. 5-Гидразинил-1,6-нафтиридин, 35a



Раствор 5-хлор-1,6-нафтиридина (150 мг, 0,91 ммоль) добавляли к гидрату гидразина (3 мл), смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь обеспечивала соединение 35a в виде твердого вещества, собранного фильтрацией. (100 мг, 42%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 161,1.

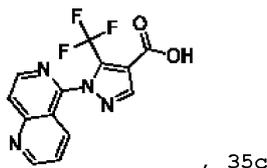
B. Этил 1-(1,6-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 35b



Раствор, состоящий из 5-гидразинил-1,6-нафтиридина, 35a (100 мг, 0,38 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (119,5 мг, 0,50 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 35b.

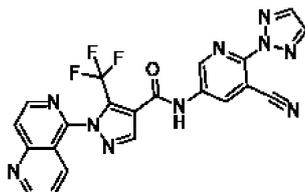
Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 35b в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, 85,5%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 337,1.

C. 1-(1,6-Нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 35c



К раствору этил 1-(1,6-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 35b (90 мг, 0,27 ммоль) в воде (1 мл) и этаноле (1 мл) добавляли NaOH (12,85 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч. 2N HCl (водн.) добавляли к смеси до доведения до pH 2. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 35c в виде твердого вещества белого цвета (82,5 мг, 100%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 308,8.

D. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,6-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 100

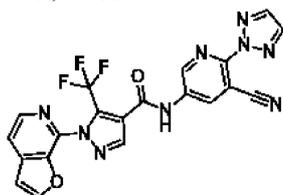


Трихлорид фосфила (49,4 мг, 0,32 ммоль) добавляли к смеси 1-(1,6-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 35c (82 мг, 0,27 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрила, 7b (59,4 мг, 0,32 ммоль) и пиридина (107 мкл, 1,33 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NH_4Cl (водн.) (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием

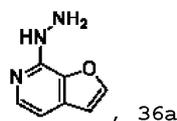
дихлорметана (30 мл). Органические экстракты промывали водой (5 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - этилацетат/метанол=90:10). Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением соединения 100 в виде твердого вещества белого цвета (56,4 мг, 43%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 447,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,63 (дд, $J=8,60$, 4,19 Гц, 1H), 8,03 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,16-8,22 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,73 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,21 (дд, $J=4,30$, 1, 65 Гц, 1H).

Пример 36 N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 99

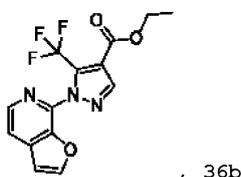


А. 7-Гидразинилфуоро[2,3-с]пиридин, 36а



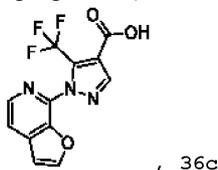
7-Хлорфуоро[2,3-с]пиридин (300 мг, 1,95 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли гидрат гидразина (345 мг, 5,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 36а в виде твердого вещества желтого цвета. Соединение 36а очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/MeOH от 100/0 до 80/20) с получением соединения 36а в виде твердого вещества желтого цвета (250 мг, 83,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 150,1.

В. Этил 1-(фуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 36б



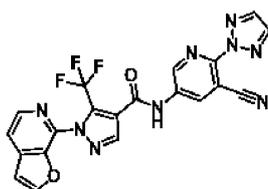
7-Гидразинилфуоро[2,3-с]пиридин, 36а (250 мг, 1,64 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (788 мг, 3,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного желтого масла. Масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20) с получением соединения 36б в виде желтого масла (360 мг, 68%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 325,9.

С. 1-(Фуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 36с



Концентрированный HCl (4,7 мл) добавляли к этил 1-(фуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилату, 36б (170 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 36с в виде твердого вещества желтого цвета (160 мг, 98%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 297,9.

D. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 99

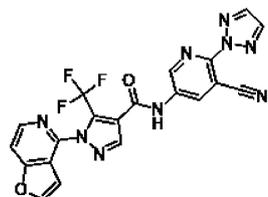


1-(Фуро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновую кислоту, 36с (160 мг, 0,51 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, 7b (63,8 мг, 0,34 ммоль) и пиридин (122 мг, 1,54 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли трихлорид фосфора (78,8 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 99 в виде желтого масла. Масло очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (65%/35% - 40%/60%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 99 в виде твердого вещества желтого цвета (65 мг, 41%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 465,9;

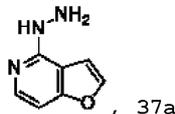
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,41 (с, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,95 (дд, J=0,9, 5,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=0,9, 2,2 Гц, 1H).

Пример 37.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 94

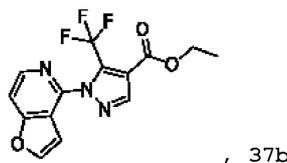


А. 4-Гидразинилфуро[3,2-с]пиридин, 37а



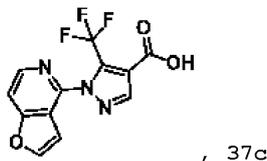
Смесь 4-хлорфуро[3,2-с]пиридина (200 мг, 1,30 ммоль) в гидразине (6,52 г, 130 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл×2). Отделяли органический слой и концентрировали с получением соединения 37а в виде твердого вещества желтого цвета (0,15 г, 77%).

В. Этил 1-(фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксилат, 37b



Раствор, состоящий из 4-гидразинилфуро[3,2-с]пиридина, 37а (150 мг, 1,01 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (314 мг, 1,31 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением неочищенного соединения 37b в виде твердого вещества желтого цвета (170 мг, 51%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 325,9.

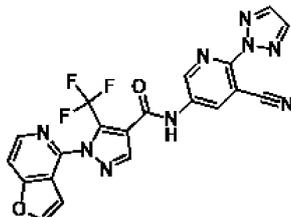
С. 1-(Фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновая кислота, 37с



Смесь этил 1-(фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксилата, 37b (170 мг, 0,52 ммоль) в концентрированной HCl (4,4 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением соединения 37с в виде твердого вещества желтого

цвета (155 мг, 100%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 297,9.

D. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 94

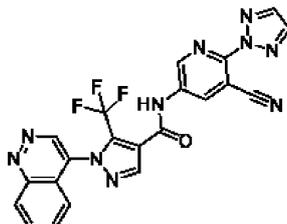


Трихлорид фосфора (61,6 мкл, 0,67 ммоль) добавляли к смеси 1-(фуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 37с (100 мг, 0,34 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7b (75,2 мг, 0,40 ммоль) и пиридина (135 мкл, 1,68 ммоль) в дихлорметане при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. водный раствор NH_4Cl (водн.) (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл). Органические экстракты промывали водой (5 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN ; впоследствии: А/В (65%/35% - 35%/65%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 94 в виде твердого вещества белого цвета (73,6 мг, 46%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 447,0;

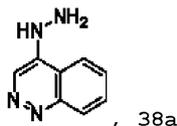
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,13 (д, $J=1,32$ Гц, 1H), 7,94-7,99 (м, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,33 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,85 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,07 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,45 (с, 1H).

Пример 38.

1-(Циннолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 93

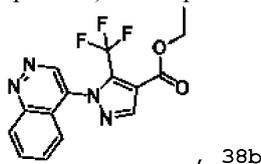


A. 4-Гидразинилциннолин, 38a



Во флакон с мешалником помещали 4-хлорциннолин (212 мг, 1,288 ммоль) и гидразин (0,4 мл, 1,021 г/мл, 12,745 ммоль) и смесь подвергали удалению воздуха и продувке аргоном (4х). В течение 1-2 мин при комнатной температуре реакционная смесь превращалась в однородный раствор янтарного цвета и спонтанно нагревалась, превратившись в оранжевую пасту. Реакционную смесь впоследствии нагревали при 110°C в течение 5 мин. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, к полученной пасте добавляли воду (8 мл) и смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (4 мл×2) и высушивали под пониженным давлением с получением соединения 38a в виде желтого порошка (142, 1 мг, 69%).

B. Этил 1-(циннолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 38b



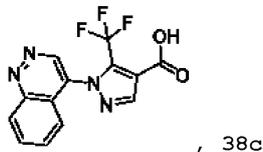
Раствор, состоящий из 4-гидразинилциннолина, 38a (100 мг, 0,51 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (244 мг, 1,02 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 38b.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением неочищенного соединения 38b в виде твердого веществ-

ва желтого цвета (90 мг, 53%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 336,9.

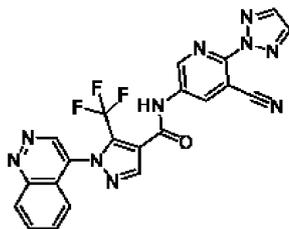
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 1,42 (т, $J=7,17$ Гц, 3H), 4,43 (к, $J=7,28$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=7,61$ Гц, 1H), 7,99 (тд, $J=7,72$, 1,10 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,74 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 9,33 (с, 1H).

С. 1-(Циннолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 38с



Смесь этил 1-(циннолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 38b (90 мг, 0,27 ммоль) в концентрированной HCl (2,23 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением соединения 38с в виде твердого вещества желтого цвета (82 мг, 100%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 308,9.

Д. 1-(Циннолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 93

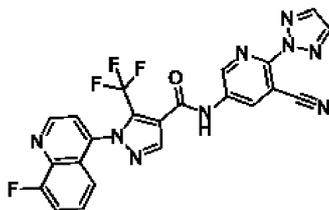


Трихлорид фосфорил (163,2 мг, 1,01 ммоль) добавляли к смеси 1-(циннолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 38с (82 мг, 0,27 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7b (59,4 мг, 0,32 ммоль) и пиридина (126 мг, 1,60 ммоль) в дихлорметане при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. NH_4Cl (водн) (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл \times 2). Органические экстракты промывали водой (5 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (62%/38% - 32%/68%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 93 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (20 мг, 16%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 477,0;

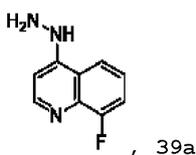
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,58 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,01-8,10 (м, 1H), 8,15 (т, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,74 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,77 (с, 1H), 11,37 (с, 1H).

Пример 39.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 92

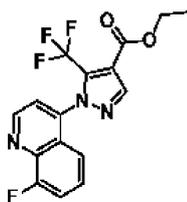


А. 8-Фтор-4-гидразинилхинолин, 39а



4-Хлор-8-фторхинолин (300 мг, 1,65 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли гидразин гидрат (292 мг, 5,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 39а в виде твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/MeOH от 100/0 до 80/20) с получением соединения 39а в виде твердого вещества желтого цвета (350 мг, 82%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 178,1.

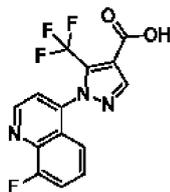
В. Этил 1-(8-фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 39b



, 39b

Раствор, состоящий из 8-фтор-4-гидразинилхинолина, 39a (350 мг, 1,35 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (648 мг, 2,70 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-80:20). Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением соединения 39b в виде твердого вещества желтого цвета (780 мг, 61%).

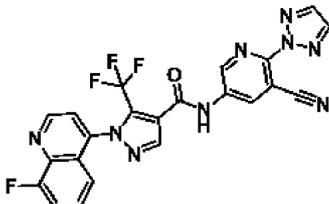
С. 1-(8-Фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 39с



, 39с

Смесь этил 1-(8-фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 39b (150 мг, 0,43 ммоль) в концентрированной HCl (10 мл) перемешивали при 130°C в течение 4 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 39с в виде твердого вещества желтого цвета (140 мг, 100%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 325,9.

D. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 92

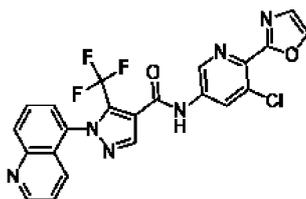


Трихлорид фосфора (81,2 мг, 0,53 ммоль) добавляли к смеси 1-(8-фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 39с (150 мг, 0,46 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7b (65,7 мг, 0,35 ммоль) и пиридина (126 мг, 1,60 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. NH₄Cl (водн) (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл×2). Органический слой промывали водой (5 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (57%/43% - 27%/73%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 92 в виде твердого вещества желтого цвета (54 мг, 31%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 493,9;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,41 (с, 1H), 9,21 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,01 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,82-7,67 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Пример 40.

N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 91



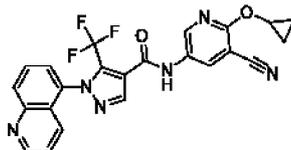
Трихлорид фосфора (38,5 мг, 0,25 ммоль) добавляли к смеси 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 3b (51,4 мг, 0,17 ммоль), 5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-амин, 6b (60 мг, 0,25 ммоль) и пиридина (60 мг, 0,75 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К смеси добавляли насыщ. NaHCO_3 (водн) (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (20 мл×2). Органический слой промывали водой (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN ; впоследствии: А/В (64%/36% - 34%/66%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 91 в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг, 49%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 484,9;

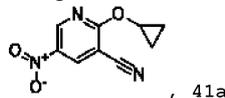
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,40 (с, 1H), 9,11 (дд, $J=2,1, 3,6$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,59 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,05-7,94 (м, 2H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,49 (с, 1H).

Пример 41.

N-(5-Циано-6-циклопропоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 88



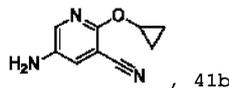
А. 2-Циклопропокси-5-нитроникотинонитрил, 41a



2-Хлор-5-нитроникотинонитрил (300 мг, 1,64 ммоль) и циклопропанол (380 мг, 6,54 ммоль) добавляли к карбонату калия (339 мг, 2,45 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и разводили в этилацетате (5 мл). В реакционную смесь добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного соединения 41a. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/40) с получением соединения 41a в виде твердого вещества желтого цвета (310 мг, 92%).

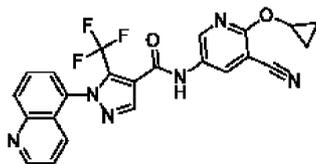
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 0,85-0,90 (м, 4H), 4,52-4,58 (м, 1H), 9,18 (д, $J=2,76$ Гц, 1H), 9,35 (д, $J=2,76$ Гц, 1H).

В. 5-Амино-2-циклопропоксиникотинонитрил, 41b



$\text{Fe}(0)$ (422 мг, 7,56 ммоль) и NH_4Cl (404 мг, 7,56 ммоль) добавляли к раствору 2-циклопропокси-5-нитроникотинонитрила, 41a (310 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (10 мл), метаноле (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали. Добавляли насыщ. водный раствор NaHCO_3 для доведения pH реакционной смеси до 7-8. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3). Органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 41b в виде твердого вещества желтого цвета (280 мг, 87%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 175,8.

С. N-(5-Циано-6-циклопропоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 88



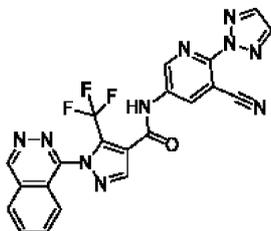
2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (186 мг, 0,49 ммоль) добавляли к раствору 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 3b (100 мг, 0,325 ммоль), 5-амино-2-циклопропоксиникотинонитрила, 41b (97,1 мг, 0,46 ммоль) и триэтиламина (142 мкл, 0,81 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Водную часть экстрагировали с использованием дихлорметана (5 мл×3). Отделенный органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN ; впоследствии: А/В (74%/26% - 44%/56%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с по-

лучением соединения 88 в виде твердого вещества белого цвета (90 мг, 43%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 465,0;

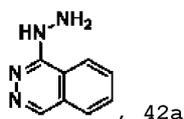
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 0,75-0,80 (м, 2H), 0,81-0,87 (м, 2H), 4,39 (тт, $J=6,12, 3,14$ Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,91-7,95 (м, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,34 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,52-8,58 (м, 2H), 8,75 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,08 (дд, $J=4,08, 1,65$ Гц, 1H), 11,01 (уш.с, 1H).

Пример 42.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 102

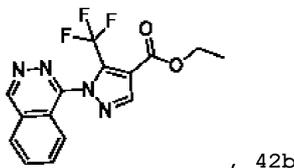


A. 1-Гидразинилфталазин, 42a



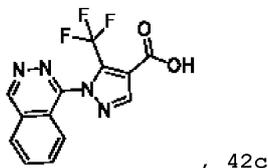
Смесь 1-хлорфталазина (350 мг, 2,13 ммоль) в гидразине (5,32 г, 106,3 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (50 мл×2). Органический слой концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-0:100) с получением неочищенного соединения 42a в виде твердого вещества желтого цвета (0,25 г, 73,3%).

B. Этил 1-(фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 42b



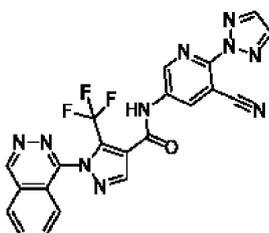
Раствор, состоящий из 1-гидразинилфталазина, 42a (250 мг, 1,56 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (750 мг, 3,12 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением неочищенного соединения 42b в виде твердого вещества желтого цвета (160 мг, 27,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 336,9.

C. 1-(Фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 42c



Смесь этил 1-(фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 42b (160 мг, 0,43 ммоль) в концентрированной HCl (3,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением соединения 42c в виде твердого вещества желтого цвета (140 мг, 100%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 308,9.

D. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 102

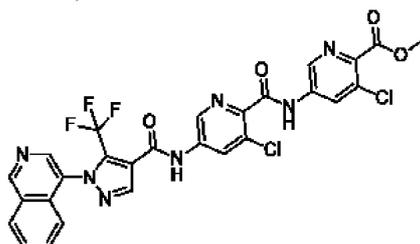


Трихлорид фосфора (218,2 мг, 1,42 ммоль) добавляли к смеси 1-(фалазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 42с (130 мг, 0,36 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7b (79,5 мг, 0,43 ммоль), пиридина (170 мг, 2,14 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (20 мл×2). Органическую часть концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (65%/35% - 35%/65%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 102 в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 9%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 477,0;

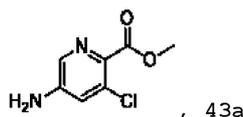
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,81 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,14-8,25 (м, 2H), 8,44 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,12 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,98 (с, 1H), 11,45 (с, 1H).

Пример 43.

Метил 3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамидо)пиколинат, соединение 44



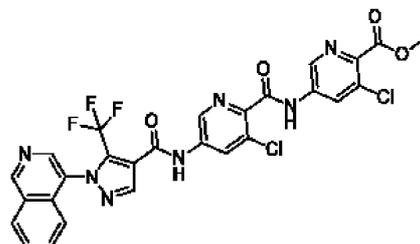
А. Метил 5-амино-3-хлорпиколинат, 43а



Смесь 6-бром-5-хлорпиридин-3-амин (500 мг, 2,41 ммоль), 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцена (134 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (732 мг, 7,23 ммоль) в MeOH (3 мл) и толуоле (15 мл) нагревали при 70°C в атмосфере CO (35 фунтов на кв. дюйм) с аддуктом дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена]дихлорметана палладия(II) (катализатор, 197 мг, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. После поглощения CO (1 экв) катализатор удаляли фильтрацией, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50) с получением соединения 43а в виде твердого вещества красного цвета (300 мг, 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 3,96 (с, 3H), 4,14-4,24 (м, 2H), 7,03 (д, J=2,26 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,51 Гц, 1H).

В. Метил 3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамидо)пиколинат, соединение 44



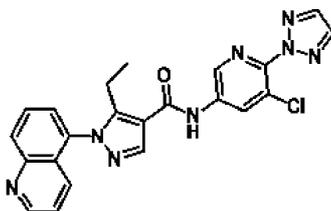
Трихлорид фосфора (29,8 мг, 0,32 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 4с (50 мг, 0,16 ммоль), метил 5-амино-3-хлорпиколината, 43а (38,8 мг, 0,21 ммоль) и пиридина (64,7 мг, 0,80 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Водную часть экстрагировали с использованием дихлорметана (5 мл×3). Отделенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (55%/45% - 25%/75%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 44 в виде твердого вещества белого цвета (22 мг, 21%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 629,8;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 3,90 (с, 3H), 7,30 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,84-8,00 (м, 2H), 8,39 (д, J=8,16 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=10,69, 1,87 Гц, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,01 (дд, J=10,03, 1,87 Гц, 2H),

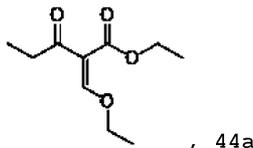
9,64 (с, 1H), 11,36 (д, J=19,40 Гц, 2H).

Пример 44.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 17



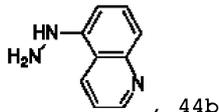
А. 3-(Этоксиметил)-1-метоксигексан-2,4-дион, 44а



Раствор, состоящий из этил 3-оксопентаноата (1,0 г, 6,9 ммоль), триэтоксиметана (3,1 г, 21 ммоль) и уксусного ангидрида (20 мл) перемешивали при 135°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 44а (1,8 г, неочищ.), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,69-7,54 (м, 1H), 4,33-4,15 (м, 4H), 2,70 (дд, J=7,6, 13,2 Гц, 2H), 1,41-1,26 (м, 6H), 1,13-1,05 (м, 3H).

В. 5-Гидразинилхинолин, 44b

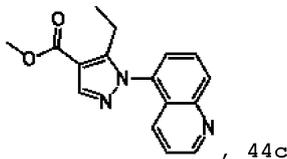


Раствор, состоящий из 5-аминохинолина (1,0 г, 6,9 ммоль) и концентрированной хлороводородной кислоты (5 мл), перемешивали при 0°C (лед/вода) в течение 10 мин. Раствор, состоящий из нитрита натрия (0,57 г, 8,3 ммоль) и воды (0,5 мл), добавляли к холодной реакционной смеси в течение 10 мин и перемешивали при 0°C (лед/вода) в течение 1 ч. L-аскорбиновую кислоту (1,3 г, 7,3 ммоль) добавляли к реакционной смеси в течение 10 мин. Полученную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Реакционную смесь впоследствии нагревали при 80°C в течение 20 мин и добавляли воду (4 мл).

Суспензию снова охлаждали до 0°C (лед/вода) и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали метанолом с получением соединения 44b (870 мг, 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,01 (уш.с, 1H), 9,28-9,13 (м, 2H), 8,06-7,86 (м, 3H), 7,33-7,20 (м, 1H).

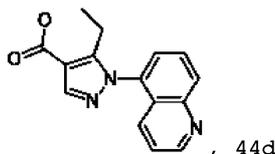
С. Этил 5-этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 44с



Раствор, состоящий из 3-(этоксиметил)-1-метоксигексан-2,4-диона, 44а (755 мг, 3,77 ммоль), 5-гидразинилхинолина, 44b (500 мг, 3,14 ммоль) и этанола (15 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (дихлорметан :метанол=10:1) с получением соединения 44с (700 мг, 75%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (95% воды, содержащей 0,038% ТФУ (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,02% ТФУ (растворитель В), а затем градиент до 5% растворителя А и 95% растворителя В).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,17-9,11 (м, 1H), 8,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 4,30 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,78-2,68 (м, 2H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,6 Гц, 3H).

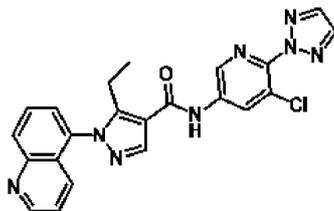
Д. 5-Этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 44d



Раствор, состоящий из гидрата гидроксида лития (298 мг, 7,11 ммоль) и воды (5 мл) добавляли к раствору, состоящему из этил 5-этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 44с (700 мг, 2,37 ммоль) и этанола (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который выливали в воду (3 мл) и подкисляли с помощью 3N HCl до pH 5. Осадок удаляли фильтрацией, остаток на фильтре промывали водой (3 мл) и впоследствии высушивали под пониженным давлением с получением соединения 44d (400 мг, 63%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР): $R_1=0,54$ мин, масса, рассчитанная для $C_{15}H_{13}N_3O_{2,267}$, 10, полученное m/z - 268,0 $[M+H]^+$. Очистка методом обращенно-фазной ВЭЖХ (95% воды, содержащей 0,038% ТФУ (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,02% ТФУ (растворитель В), а затем градиент до 5% растворителя А и 95% растворителя В) позволила получить соединение 44d.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 12,55 (уш.с, 1H), 9,02 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 2,77-2,65 (м, 2H), 0,88 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Е. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 17

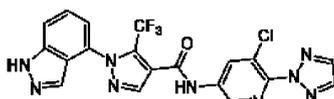


$POCl_3$ (172 мг, 1,12 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 5-этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 44d (250 мг, 0,935 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (201 мг, 1,03 ммоль) и пиридина (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли насыщ. водный $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (15 мл \times 3). Органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (40-50% (об./об.) CH_3CN и вода с 0,05% NH_3) с получением соединения 17 (100 мг). Соединение 17 дополнительно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH_3CN и вода с 10 mM NH_4HCO_3) с получением чистого соединения 17, которое суспендировали в воде (10 мл), замораживали с использованием сухого льда/ацетона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 17 (56,50 мг, 13%). ЖХМС (ИЭР): $R_1=4,51$ мин, масса, рассчитанная для $C_{22}H_{17}ClN_8O$ - 444,12, полученное m/z - 445,0 $[M+H]^+$.

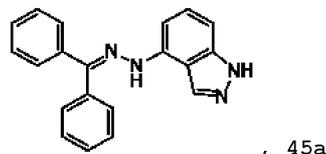
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 9,02 (дд, $J=1,6, 4,4$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,46 (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 2,88 (уш.с, 2H), 1,07 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 45.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 68



А. 4-(2-(Дифенилметил)гидразинил)-1H-индазол, 45а

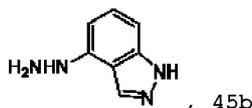


Смесь, состоящую из 4-бром-1H-индазола (1,50 г, 0,760 ммоль), (дифенилметил)гидразина (1,49 г, 7,61 ммоль), $t-BuONa$ (2,19 г, 22,8 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (697 мг, 0,760 ммоль), Xantphos (440 мг, 0,760 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 24 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давле-

нием с получением остатка, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=1:2) с получением соединения 45а (1 г, 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 10,37 (уш.с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67-7,56 (м, 5H), 7,42-7,33 (м, 5H), 7,25-7,21 (м, 1H), 6,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

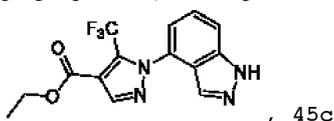
В. 4-Гидразинил-1H-индазол, 45b



Смесь, состоящую из 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)-1H-индазола, 45а (800 мг, 2,56 ммоль), конц. HCl (10 мл) и этанола (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Этанол удаляли под пониженным давлением и экстрагировали водную фазу с использованием этилацетата (20 мл \times 2). Экстракты концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 45b (450 мг, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,50 (уш.с, 3H), 8,17 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,09 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=7,3$ Гц, 1H).

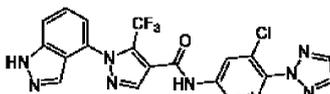
С. Этил 1-(1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 45с



Смесь, состоящую из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, соединение 1f (39,0 мг, 0,160 ммоль), 4-гидразинил-1H-индазола, 45b (30,0 мг, 0,160 ммоль), триэтиламина (18,0 мг, 0,180 ммоль) и этанола (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением неочищенного соединения 45с (550 мг). Продукт после хроматографии (550 мг) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (32-62% (об./об.) CH_3CN и вода с 0,05% NH_3) с получением соединения 45с, которое суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 45с (260 мг, 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 11,01 (уш.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,23 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,42 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Д. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 68

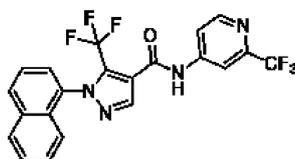


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (79,6 мг, 0,410 ммоль) и ТГФ (1 мл) добавляли по каплям к раствору t-BuOK (1,02 мл, 1,02 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0°C. Впоследствии добавляли по каплям раствор, состоящий из этил 1-(1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 45с (20,0 мг, 0,0600 ммоль) и ТГФ (1 мл). Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч, а затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (26-56% (об./об.) CH_3CN и вода с 0,05% NH_3) с получением чистого соединения 68. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 68 (70 мг, 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 13,63 (уш.с, 1H), 11,29 (уш.с, 1H), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,32 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

Пример 46.

1-(Нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 3



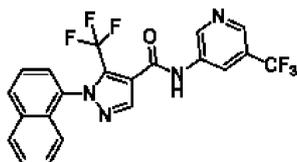
POCl_3 (90,1 мг, 0,588 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 2b (150 мг, 0,490 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-

4-амина (87,3 мг, 0,539 ммоль) и пиридина (3 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием колонки Kromasil 150×25 мм×10 мкм (55-55% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 3. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали с получением соединения 3 (76,90 мг, 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,28 (уш.с, 1H), 8,72 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,25 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,75-7,60 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Пример 47.

1-(Нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 4

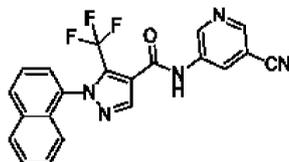


POCl₃ (120 мг, 0,784 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 2b (200 мг, 0,653 ммоль), 5-(трифторметил)пиридин-3-амина (116 мг, 0,718 ммоль) и пиридина (3 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (54-84% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 4. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 4 (81,70 мг, 28%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,32 мин, масса, рассчитанная для C₂₁H₁₂F₆N₄O - 450,337, полученное m/z - 451,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,15 (уш.с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,75-7,61 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Пример 48.

N-(5-Цианопиридин-3-ил)-1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 5

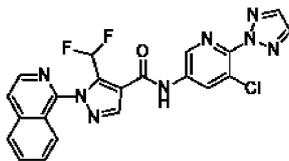


POCl₃ (22,9 мг, 0,149 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(нафтаден-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 48b (200 мг, 0,653 ммоль), 5-аминоникотинитрила (85,6 мг, 0,718 ммоль) и пиридина (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь промывали водой (20 мл), экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (46-76% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 5 (74,90 мг, 28%). ЖХМС (ИЭР): R_T=5, 12 мин, масса, рассчитанная для C₂₁H₁₂F₃N₅O - 407,348, полученное m/z - 408,1[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,15 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,65 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17-8,12 (м, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,75-7,61 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Пример 49.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1-(изохинолин-1-ил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 56



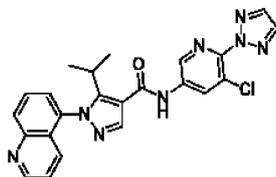
Во флакон 4 мл с мешалником помещали 1-гидразинилизохинолин, 10a (44,9 мг, 0,282 ммоль), ТГФ (0,56 мл, 0,5 М, 0,28 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4-дифтор-3-оксобутаноат/ТГФ (0,56 мл, 0,5 М, 0,28 ммоль) и полученный янтарный гомогенный раствор перемешивали при комнатной температуре

(в закрытом состоянии) в течение 10 мин, с последующим перемешиванием при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь впоследствии охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали сульфатом кальция (184 мг, 1,352 ммоль) и перемешивали (в закрытом состоянии) в течение 10 мин. Реакционную смесь далее охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, 1j (55,7 мг, 0,284 ммоль) и 1,01 М KOtBu/ТГФ (0,42 мл, 0,424 ммоль) и полученную темную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разделяли между 5 М NH₄Cl (1 мл) и этилацетатом (1 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали с образованием прозрачного красного/янтарного масла (119 мг). Данное масло очищали колоночной флеш-хроматографией на колонке 12 г Silicycle HP (50-100% EtOAc в гептане с использованием 10 объемов колонки, впоследствии изократический) с образованием неочищенного соединения 56 (43 мг) в виде твердого вещества бежевого цвета. Твердое вещество кристаллизовали из MeOH (1 мл) с образованием после отмывки кристаллов MeOH (2×0,5 мл) соединения в виде грязно-белого порошка (31,3 мг, 24%).

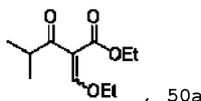
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,72-8,75 (м, 1H), 8,55-8,57 (м, 1H), 8,51 (д, J=5,56 Гц, 1H), 8,39-8,44 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97-8,02 (м, 2H), 7,96 (с, 2H), 7,88-7,91 (м, 1H), 7,80-7,87 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,40 (т, J=53,1 Гц, 1H); MS m/e 467,1 (M+H).

Пример 50.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-изопропил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 26

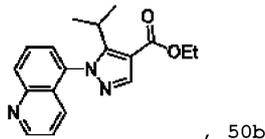


А. Этил 2-(этоксиметил)-4-метил-3-оксопентаноат, 50a



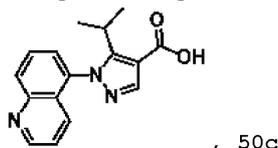
Раствор, состоящий из этил 4-метил-3-оксопентаноата (500 мг, 3,16 ммоль), триэтоксиметана (1,41 мг, 9,48 ммоль) и Ac₂O (5 мл), перемешивали при 130°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 50a (550 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

В. Этил 5-изопропил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 50b



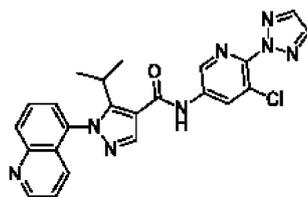
Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4-метил-3-оксопентаноата, 50a (550 мг, 2,57 ммоль), 5-гидразинилхинолина, 13a (408 мг, 2,57 ммоль) и этанола (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (дихлорметан:метанол=100:0-90:10) с получением соединения 50b (450 мг, 57%). ЖХМС (ИЭР): R_T=0,75 мин, масса, рассчитанная для C₁₈H₁₉N₃O_{2.309}, 362, полученное m/z - 310,0 [M+H]⁺. Соединение дополнительно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (95% воды, содержащей 0,038% ТФУ (растворитель А) и 5% ацетонитрила, содержащего 0,02% ТФУ (растворитель В), и затем градиентом до 5% растворителя А и 95% растворителя В).

С. 5-Изопропил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 50c



Раствор, состоящий из этил 5-изопропил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 50b (450 мг, 1,46 ммоль), LiOH (183 мг, 4,36 ммоль) и смеси вода:EtOH (6 мл, 1:2) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор нейтрализовали до pH 7 при помощи 4M водн. HCl и твердое вещество собирали фильтрацией с получением соединения 50c (280 мг, неочищ.), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР): R_T=0,62 мин, масса, рассчитанная для C₁₆H₁₅N₃O_{2.281}, 309, полученное m/z - 282,0 [M+H]⁺.

Д. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-изопропил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 26



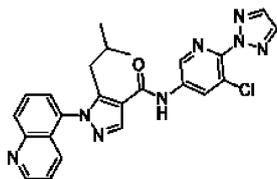
POCl_3 (183 мг, 1,19 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 5-изопропил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 50с (280 мг, 0,995 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (389 мг, 1,99 ммоль) и пиридина (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

Полученную смесь выливали в насыщ. водный NaHCO_3 (10 мл), экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) ACN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением чистого соединения 26. Соединение 26 суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 26 (48,60 мг, 10%). ЖХМС (ИЭР): $R_T=4,79$ мин, масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_8\text{O}$ - 458,903, полученное m/z - 459,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

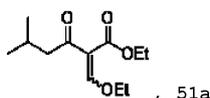
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,70 (с, 1H), 9,04 (дд, $J=1,6, 4,4$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,83-7,82 (м, 1H), 7,64 (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 1,28-1,13 (м, 6H).

Пример 51.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-изобутил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 16

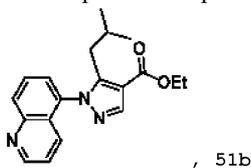


А. Этил 2-(этоксиметил)-5-метил-3-оксогексаноат, 51a



Раствор, состоящий из этил 5-метил-3-оксогексаноата (500 мг, 2,90 ммоль), триэтоксиметана (1,29 мг, 8,71 ммоль) и As_2O (5 мл), перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 51a (580 мг, 88%), которое использовали на следующей стадии без очистки.

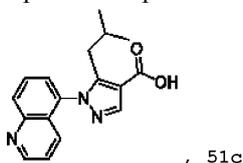
В. Этил 5-изобутил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 51b



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-5-метил-3-оксогексаноата, 51a (430 мг, 1,89 ммоль), 5-гидразинилхинолина, 13a (300 мг, 1,89 ммоль) и этанола (10 мл), нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 51b, которое очищали при помощи FCC (дихлорметан:метанол=100:0-95:5) с получением соединения 51b (330 мг, 54%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 9,22-9,15 (м, 1H), 8,49-8,41 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,97 (д, $J=6, 8$ Гц, 2H), 7,85-7,77 (м, 1H), 4,29 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,74 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,61-1,48 (м, 1H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,70-0,50 (м, 6H).

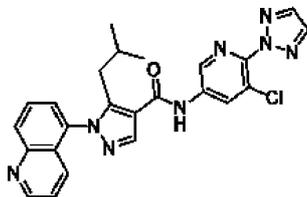
С. 5-Изобутил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 51c



Раствор, состоящий из этил 5-изобутил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 51b (200 мг,

0,618 ммоль), LiOH (77,9 мг, 1,86 ммоль) и смеси вода:EtOH (6 мл, 1:2) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 при помощи 4N водн. HCl, экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 51с (160 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

D. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-5-изобутил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 16

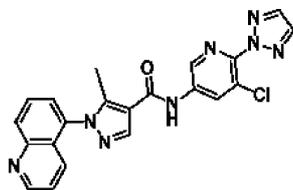


POCl₃ (74,8 мг, 0,488 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 5-изобутил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 51с (140 мг, 0,474 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (87,4 мг, 0,447 ммоль) и пиридина (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь промывали водой (20 мл), экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 16. Соединение 16 суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 16 (24,30 мг, 11%). ЖХМС (ИЭР): R_T=3,66 мин, масса, рассчитанная для C₂₄H₂₁ClN₈O - 472,93, полученное m/z - 473,0 [M+H]⁺.

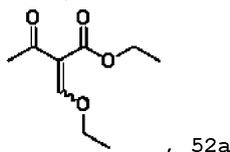
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,63 (уш.с, 1H), 9,05-9,02 (м, 1H), 8,91-8,89 (м, 1H), 8,72-8,71 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 2,85-2,78 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 1H), 0,62 (д, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 52.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 39



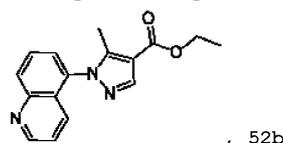
A. Этил 2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноат, 52a



Раствор, состоящий из этил 3-оксобутаноата (10,0 г, 76,8 ммоль), триэтилортоформиата (38,3 г, 230 ммоль) и уксусного ангидрида (100 мл), перемешивали при 135°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 52a (21 г, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,64, 7,61 (с, 1H), 4,30-4,18 (м, 4H), 2,32, 3,38 (с, 3H), 1,40-1,27 (м, 6H).

B. Этил 5-метил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 52b

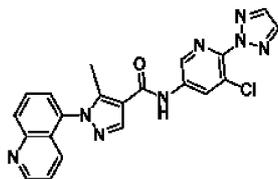


Смесь, состоящую из этил 2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноата, 52a (1,50 г, 8,06 ммоль), 5-гидразинилхинолина, 13a (1,28 г, 8,06 ммоль), триэтиламина (0,89 г, 8,86 ммоль) и этанола (15 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир : этилацетат=2:1-1:2) с получением соединения 52b (520 мг, 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,02-8,97 (м, 1H), 8,32-8,27 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,83 (дд, J=7,2,

8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,40-4,34 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,43-1,39 (м, 3H).

С. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-3-ил)-5-метил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 39

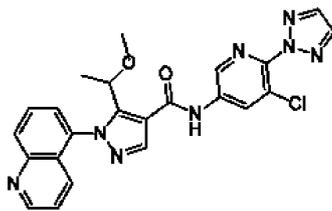


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-3-амина, 1j (194 мг, 0,990 ммоль) и ТГФ (2 мл) добавляли по каплям к раствору t-BuOK (3,3 мл, 3,3 ммоль, 1M в ТГФ) при 0°C. Раствор, состоящий из этил 5-метил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 52b (186 мг, 0,660 ммоль) и ТГФ (2 мл) добавляли по каплям. Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч, а затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 39, который очищали при помощи обращенно-фазной хроматографии (33-43% (об./об.) CH₃CN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 39. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 39 (61,3 мг, 22%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,16 мин, масса, рассчитанная для C₂₁H₁₅ClN₈O - 430,850, полученное m/z - 431,0 (M+H)⁺.

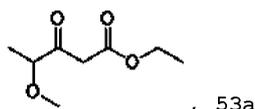
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,02 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H).

Пример 53.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-3-ил)-5-(1-метоксиэтил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 35



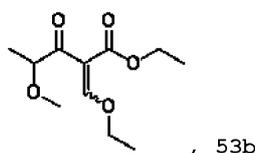
А. Этил 4-метокси-3-оксопентаноат, 53a



Бис(1H-имидазол-1-ил)метанон (8,57 г, 52,8 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 2-метоксипропановой кислоты (5,00 г, 48,0 ммоль) и ТГФ (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. В отдельной колбе хлорид изопропилмагния (110 мл, 144 ммоль, 1,3 M в ТГФ) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 3-этокси-3-оксопропановой кислоты (9,52 г, 72,0 ммоль) и ТГФ (90 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Данный раствор добавляли по каплям к раствору ацилимидазола при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором лимонной кислоты (25 мл, 10 мас.%) и экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. водным NaHCO₃, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением соединения 53a (3,6 г, 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 4,21-4,19 (м, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,39-3,38 (м, 3H), 3,36 (с, 2H), 1,29-1,26 (м, 6H).

В. Этил 2-(этоксиметил)-4-метокси-3-оксопентаноат, 53b

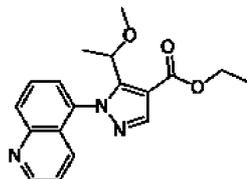


Раствор, состоящий из этил 4-метокси-3-оксопентаноата, 53a (3,60 г, 20,6 ммоль), триэтилортофосфата (9,19 г, 1,72 ммоль) и уксусного ангидрида (30 мл), перемешивали при 135°C в течение 18 ч. Смесь

охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 53b (5,4 г), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 7,70 (с, 0,5H), 7,58 (с, 0,5H), 4,30-4,21 (м, 4H), 3,60 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,35, 3,32 (с, 3H), 1,38-1,29 (м, 9H).

С. Этил 5-(1-метоксиэтил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 53с

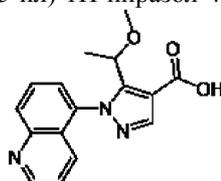


, 53с

Смесь, состоящую из этил 2-(этоксиметил)-4-метокси-3-оксопентаноата, 53b (600 мг, 2,61 ммоль), 5-гидразинилхинолина, 13a (414 мг, 2,61 ммоль), триэтиламина (290 мг, 2,87 ммоль) и этанола (12 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи FCC (дихлорметан: метанол=10:1) с получением соединения 53с (300 мг, 35%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 9,00-8,93 (м, 1H), 8,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=7,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,65 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,41 (дд, $J=4,0, 8,4$ Гц, 1H), 5,29-5,14 (м, 1H), 4,44-4,32 (м, 2H), 3,33-2,91 (м, 3H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,36-1,27 (м, 3H).

Д. 5-(1-Метоксиэтил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 53d

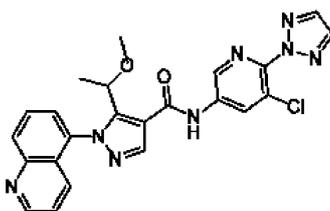


, 53d

Смесь, состоящую из этил 5-(1-метоксиэтил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 53с (265 мг, 0,840 ммоль), водн. NaOH (2,44 мл, 2,44 ммоль, 1 М) и этанола (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали 1 М HCl и экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением соединения 53d (120 мг, 50%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч./млн 8,97 (дд, $J=1,6, 4,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=7,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 5,36-5,24 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,37-1,29 (м, 3H).

Е. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(1-метоксиэтил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 35



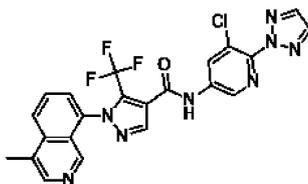
POCl_3 (0,1 мл) добавляли к смеси, состоящей из 5-(1-метоксиэтил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 53d (120 мг, 0,40 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (78,95 мг, 0,40 ммоль) и пиридина (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем гасили водн. NaHCO_3 . Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×3) и объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением осадка, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (16-46% (об./об.) CH_3CN и вода с 0,05% NH_4HCO_3) с получением чистого соединения 35.

Соединение 35 суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 35 (29,1 мг, 15%). ЖХМС (ИЭР): $R_T=4,61$ мин, масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_8\text{O}_{2-474}$, 902, полученное m/z - 475,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

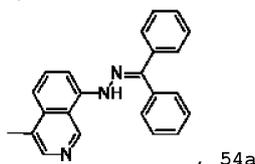
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 10,72 (с, 0,5H), 10,68 (с, 0,5H), 9,08-9,01 (м, 1H), 8,79-8,78 (м, 1H), 8,50 (дд, $J=2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,39 (с, 0,5H), 8,37 (с, 0,5H), 7,94 (с, 2H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 0,5H), 7,67 (д, $J=7,2$ Гц, 0,5H), 7,55-7,46 (м, 2H), 4,41 (к, $J=6,4$ Гц, 0,5H), 4,30 (к, $J=6,4$ Гц, 0,6H), 3,54 (с, 1,4H), 3,25 (с, 1,7H), 1,68 (д, $J=6,8$ Гц, 1,6H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 1,4H).

Пример 54.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилизохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 33



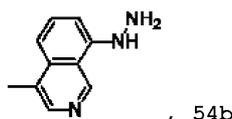
А. 8-(2-(Дифенилметилен)гидразинил)-4-метилизохинолин, 54а



Диацетат палладия (30,3 мг, 0,135 ммоль) и Винар (84,1 мг, 0,135 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 8-бром-4-метилизохинолина (300 мг, 1,35 ммоль), (дифенилметилен)гидразина (265 мг, 1,35 ммоль), трет-бутоксид натрия (389 мг, 4,05 ммоль) и 1,4-диоксана (5 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 54а, которое очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 54а (250 мг, 55%).

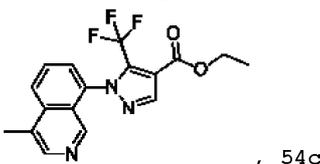
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,99 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,14-8,08 (м, 1H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 4H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,44-7,42 (м, 3H), 2,67 (с, 3H).

В. 8-Гидразинил-4-метилизохинолин, 54b



Раствор, состоящий из 8-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-4-метилизохинолина, 54а (250 мг, 0,741 ммоль), конц. HCl (4 мл) и EtOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, разбавляли водой (10 мл) и промывали дихлорметаном (20 мл). Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 54b (180 мг, неочищ.), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

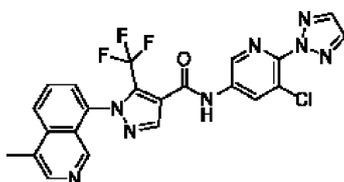
С. Этил 1-(4-метилизохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 54с



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (150 мг, 0,650 ммоль), 8-гидразинил-4-метилизохинолина, 54b (160 мг, 0,650 ммоль), триэтиламина (132 мг, 1,30 ммоль) и этанола (5 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 54с, которое очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 54с (110 мг, 48%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 8,54 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Д. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилизохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 33



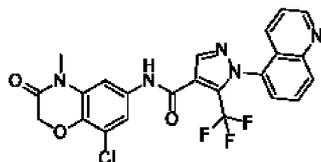
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (56,0 мг, 0,286 ммоль)

и ТГФ (1 мл), добавляли к трет-бутоксиду калия (0,8 мл, 0,8 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(4-метилизохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксилата, 54с (100 мг, 0,286 ммоль) и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке Phenomenex Gemini 150×25 мм×5 мкм (45-75% (об./об.) ACN и вода с 0,05% NH₃) с получением чистого соединения 33. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и впоследствии лиофилизировали досуха с получением соединения 33 (31,50 мг, 22%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,46 мин, масса, рассчитанная для C₂₂H₁₄ClF₃N₈O - 498,848, полученное m/z - 499,0 [M+H]⁺.

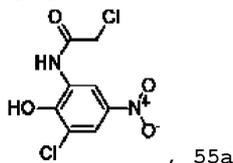
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,06-7,96 (м, 2H), 2,71 (с, 3H).

Пример 55.

N-(8-Хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 95

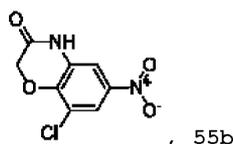


А. 2-Хлор-N-(3-хлор-2-гидрокси-5-нитрофенил)ацетамид, 55а



Хлорацетил хлорид (1,98 г, 17,5 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-хлор-4-нитрофенола (3,0 г, 15,9 ммоль), триэтиламина (3,2 г, 31,8 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и дихлорметан (50 мл). Органический слой разделяли и промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 55а в виде желтого масла (4,0 г, 94,9%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

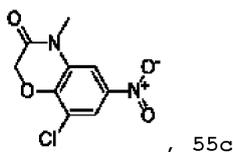
В. 8-Хлор-6-нитро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он, 55b



Метоксид натрия (896,8 мг, 16,6 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-N-(3-хлор-2-гидрокси-5-нитрофенил) ацетамида, 55а (4,0 г, 15,1 ммоль) в метаноле (40 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (150 мл) и дихлорметан (100 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 55b в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением соединения 55b в виде твердого вещества желтого цвета (2,5 г, 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 4,84 (с, 2H), 7,72 (д, J=2,65 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,65 Гц, 1H).

С. 8-Хлор-4-метил-6-нитро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он, 55с

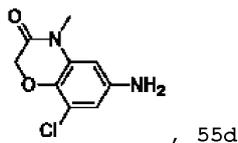


Йодметан (931 мг, 6,56 ммоль) добавляли к смеси 8-хлор-6-нитро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она, 55b (500 мг, 2,19 ммоль) и карбоната калия (1,51 г, 10,94 ммоль) в ДМФА (5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением соединения 55с в виде твердого вещества белого цвета (0,3 г, 56,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 3,44 (с, 3H), 4,85 (с, 2H), 7,78 (д, J=2,51 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,51

Гц, 1H).

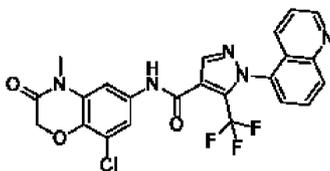
D. 6-Амино-8-хлор-4-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 55d



Цинк (804 мг, 12,37 ммоль) добавляли к раствору 8-хлор-4-метил-6-нитро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 55с (300 мг, 1,24 ммоль) в водном NH₄Cl (2 мл) и метаноле (2 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. К суспензии добавляли водный NaHCO₃ для доведения pH до 9-10 и смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Остаток на фильтре промывали с помощью дихлорметана (30 мл×3). Объединенные фильтраты промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 55d в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения 55d в виде твердого вещества желтого цвета (200 мг, 76,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 3,31 (с, 3H), 4,61 (с, 2H), 6,23 (д, J=2,43 Гц, 1H), 6,42 (д, J=2,43 Гц, 1H).

E. N-(8-Хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 95

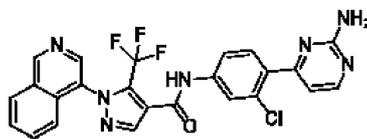


1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновая кислота, 3b (120 мг, 0,39 ммоль), 6-амино-8-хлор-4-метил-2H-бензо [b][1, 4]оксазин-3(4H)-он, 55d (100 мг, 0,47 ммоль) и HATU (223 мг, 0,59 ммоль) растворяли в DIPEA (253 мг, 1,96 ммоль) и ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 95 в виде неочищенного коричневого масла. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN; впоследствии: А/В (70%/30% - 40%/60%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 95 в виде твердого вещества бледного белого цвета (139 мг, 71%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 501,9 [M+H]⁺.

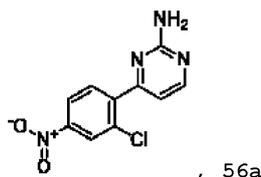
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 3,27 (с, 3H), 4,77 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,64-7,70 (м, 2H), 7,87-7,92 (м, 1H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,31 (д, J=8,60 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,04 (д, J=2,65 Гц, 1H), 10,74 (с, 1H).

Пример 56.

N-(4-(2-Аминопиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 58



A. 4-(2-Хлор-4-нитрофенил)пиримидин-2-амин, 56a

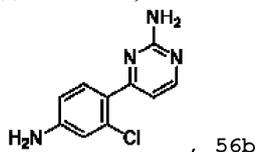


Смесь 2-(2-хлор-4-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (250 мг, 0,882 ммоль), 2-амино-4-хлорпиримидина (126 мг, 0,97 ммоль) и карбонат цезия (862 мг, 2,65 ммоль) в смеси диоксан/вода (4:1) перемешивали при кт. Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ в атмосфере N₂ при кт. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 80°C. Смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и остаток на фильтре промывали с помощью этилацетат (50 мл). Фильтрат промывали водой (10 мл). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100)

с получением соединения 56а в виде твердого вещества желтого цвета (155 мг, 70%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 250,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 5,17 (уш.с, 2H), 6,99 (д, $J=5,07$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=8,49, 2,09$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=5,07$ Гц, 1H).

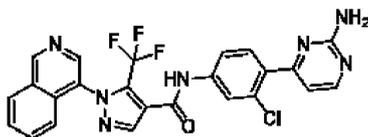
В. 4-(4-Амино-2-хлорфенил)пиримидин-2-амин, 56b



4-(2-Хлор-4-нитрофенил)пиримидин-2-амин, 56а (132 мг, 0,53 ммоль), Fe(0) (294 мг, 5,27 ммоль) и NH_4Cl (282, 5,27 ммоль) добавляли к смеси ТГФ (5 мл) и воды (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл×3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного соединения 56b в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенное соединение очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 50/50 до 0/100) с получением соединения 56b в виде твердого вещества желтого цвета (85 мг, 73%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 3,76-3,88 (м, 2H), 4,98 (уш.с, 2H), 6,57 (дд, $J=8,27, 2,32$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=5,07$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=5,29$ Гц, 1H).

С. N-(4-(2-Аминопиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 58

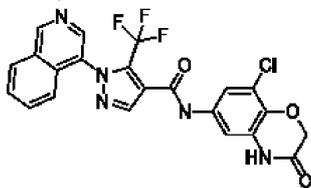


4-(4-Амино-2-хлорфенил)пиримидин-2-амин, 56b (80 мг, 0,36 ммоль), 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновую кислоту, 4с (111 мг, 0,36 ммоль) и $NATU$ (207 мг, 0,54 ммоль) растворяли в триэтилаmine (234 мг, 1,81 ммоль) и ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 58 в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: $MeCN$; впоследствии: А/В (82%/18% - 52%/48%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 58 в виде твердого вещества бледного белого цвета (20,1 мг, 11%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 510,0 $(M+H)^+$.

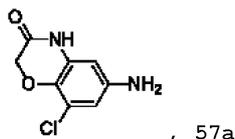
1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,46 (д, $J=6,61$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,83-7,89 (м, 2H), 8,02-8,07 (м, 1H), 8,12-8,19 (м, 2H), 8,39 (д, $J=6,62$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,55 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).

Пример 57.

N-(8-Хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 87



А. 6-Амино-8-хлор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 57а

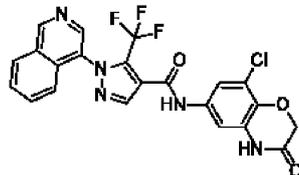


Цинк(0) (426,5 мг, 6,56 ммоль) добавляли к раствору 8-хлор-6-нитро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она, 55b (150 мг, 0,66 ммоль) в водном NH_4Cl (2 мл) и $MeOH$ (2 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. К суспензии добавляли водный $NaHCO_3$ для доведения pH до 9-10 и смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Остаток на фильтре промывали с помощью дихлорметана (30 мл×3). Объединенные фильтраты промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 57а в виде твер-

дого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением соединения 57a в виде твердого вещества желтого цвета (90 мг, 69,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 3,57 (уш.с, 2H), 4,61 (с, 2H), 6,05 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 7,90-8,05 (м, 1H).

В. N-(8-Хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 87

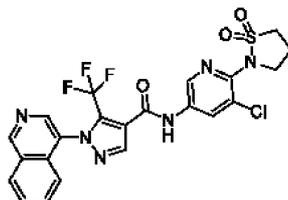


1-(Изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 4с (100 мг, 0,29 ммоль), 6-амино-8-хлор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 57a (57,1 мг, 0,29 ммоль), НАТУ (164,1 мг, 0,43 ммоль) и DIEA (185,9 мг, 1,44 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Добавляли насыщ. водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 87 в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (А: вода (0,05% HCl), В: MeCN ; впоследствии: А/В (95%/5% - 65%/35%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 87 в виде твердого вещества бледного белого цвета (54 мг, 38%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 487,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

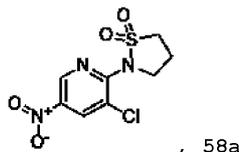
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 4,68 (с, 2H), 7,36 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,00-8,08 (м, 1H), 8,11-8,19 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,54 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,82 (с, 1H).

Пример 58.

N-(5-Хлор-6-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 42



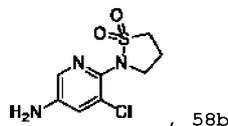
А. 2-(3-Хлор-5-нитропиридин-2-ил)изотиазолидин 1,1-диоксид, 58a



(1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (46,1 мг, 0,30 ммоль) и йодид меди (56,3 мг, 0,30 ммоль) добавляли к смеси 2,3-дихлор-5-нитропиридина (571 мг, 2,96 ммоль), изотиазолидин-1,1-диоксида (430 мг, 3,55 ммоль) и карбоната калия (817,5 мг, 5,92 ммоль) в диоксане (6 мл) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат экстрагировали с использованием этилацетата.

Органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=50:50) с получением соединения 58a в виде твердого вещества белого цвета (600 мг, 73%).

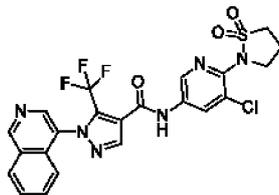
В. 2-(5-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)изотиазолидин 1,1-диоксид, 58b



2-(3-Хлор-5-нитропиридин-2-ил)изотиазолидин 1,1-диоксид, 58a (600 мг, 2,12 ммоль), $\text{Fe}(0)$ (967 мг, 17,29 ммоль) и NH_4Cl (925 мг, 17,29 ммоль) добавляли к смеси ТГФ (6 мл), MeOH (3 мл) и воды (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл \times 3). Объединенные фильтраты

концентрировали досуха с получением неочищенного соединения 58b в виде желтого масла (530 мг, 99%).

С. N-(5-Хлор-6-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 42

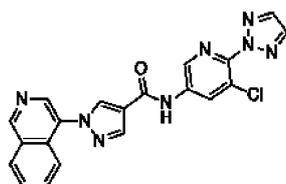


Трихлорид фосфорила (0,052 мл, 0,57 ммоль) добавляли к раствору 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 4с (60 мг, 0,19 ммоль), 2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)изотиазолидин 1,1-диоксида, 58b (60,6 мг, 0,245 ммоль) и пиридина (0,091 мл, 1,13 ммоль) в дихлорметане при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Отделенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (0,05% гидроксид аммония об./об.); В: MeCN; впоследствии: А/В (65%/35% - 35%/65%). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 42 в виде твердого вещества белого цвета (35,6 мг, 35%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 536,9 [M+H]⁺.

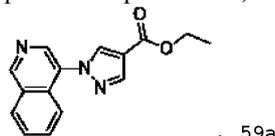
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 2,53-2,60 (м, 2Н), 3,19 (уш.т, J=7,50 Гц, 2Н), 4,05 (уш.т, J=6,84 Гц, 2Н), 7,29 (уш.д, J=7,94 Гц, 1Н), 7,73 (дт, J=13,40, 6,64 Гц, 2Н), 7,94 (уш.с, 1Н), 8,09 (уш.д, J=8,16 Гц, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,29 (уш.с, 1Н), 8,44 (уш.с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 9,38 (с, 1Н).

Пример 59.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 76



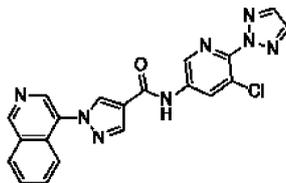
А. Этил 1-(изохинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 59а



, 59а

Раствор, состоящий из этил 2-формил-3-оксипропаноата (90,5 мг, 0,628 ммоль), 4-гидразинилизохинолина, 4а (100 мг, 0,628 ммоль) и 2-пропанола (2 мл), перемешивали при 80°С в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир: этилацетат=100:0-80:20) с получением соединения 59а (140 мг, 84%). ЖХМС (ИЭР): R_T=0,70 мин, масса, рассчитанная для C₁₅H₁₃N₃O₂₋₂₆₇, 283, полученное m/z - 268,0 [M+H]⁺.

В. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 76



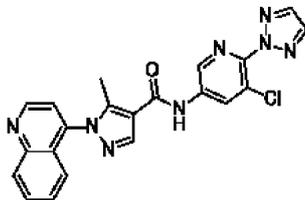
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (87,8 мг, 0,449 ммоль) и ТГФ (1 мл) добавляли к 1М трет-бутоксиду калия в ТГФ (1,35 мл, 1,35 ммоль) при 0°С, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(изохинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 59а (120 мг, 0,449 ммоль) и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) ACN и H₂O с 0,05% NH₃). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 76 (69,3 мг, 36%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,36 мин, масса, рассчитанная для C₂₄H₁₇N₇Cl, 441, полученное m/z - 441,0 [M+H]⁺.

танная для $C_{20}H_{13}ClN_8O$ - 416, 823, полученное m/z - 416,9 $[M+H]^+$.

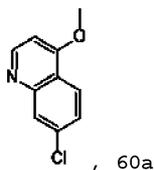
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,74 (уш.с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98-7,92 (м, 2H), 7,89-7,84 (м, 1H).

Пример 60.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 64



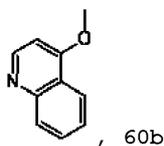
А. 7-Хлор-4-метоксихинолин, 60a



4,7-Дихлорхинолин (6,00 г, 30,3 ммоль) добавляли по частям к раствору, состоящему из метоксида натрия (1,80 г, 33,3 ммоль) и метанола (60 мл), при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч и затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир : этилацетат=2:1-1:2) с получением соединения 60a (4,1 г, 70%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 8,73 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=2,0, 8,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).

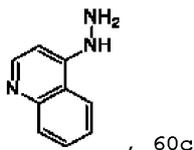
В. 4-Метоксихинолин, 60b



Смесь, состоящую из 7-хлор-4-метоксихинолина, 60a (4,10 г, 21,1 ммоль), безводного Pd/C (400 мг, 10% масс, 0,377 ммоль) и метанола (100 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который растворяли в водном $NaHCO_3$ (80 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=1:3) и дополнительно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-40% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 60b (1,1 г, 33%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,22-8,15 (м, 1H), 8,03 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 6,72 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).

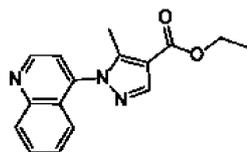
С. 4-Гидразинилхинолин, 60c



Смесь, состоящую из 4-метоксихинолина, 60b (1,00 г, 6,28 ммоль), гидрата гидразина (10 мл, 85 мас.%) и этанола (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Впоследствии этанол удаляли под пониженным давлением и полученную водную смесь фильтровали с получением соединения 60c (713 мг, 71%), которое высушивали под пониженным давлением.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 8,37 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 1H).

Д. Этил 5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 60d

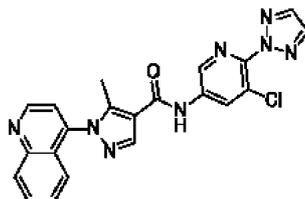


, 60d

Смесь, состоящую из этил 2-(этоксиметил)-3-оксобутаноата, 52a (418 мг, 2,25 ммоль), 4-гидразинилхинолина, 60с (220 мг, 1,12 ммоль) и этанола (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением соединения 60d (320 мг, 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,08 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Е. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 64

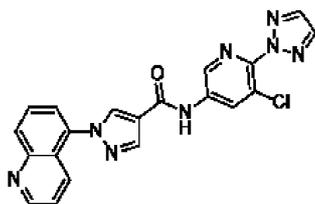


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (229 мг, 1,17 ммоль) и ТГФ (1 мл) добавляли по каплям к раствору t-BuOK (3,2 мл, 3,2 ммоль, 1M в ТГФ) при 0°C. Затем добавляли по каплям раствор, состоящий из этил 5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 60d (300 мг, 1,07 ммоль) и ТГФ (1 мл). Полученную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч и затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% NH₃). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 64 (153 мг, 33%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,52 мин, масса, рассчитанная для C₂₁H₁₅ClN₈O - 430,850, полученное m/z - 431,0 (M+H)⁺.

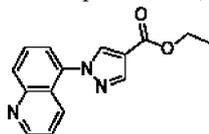
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (с, 1H), 9,14 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,78 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

Пример 61.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 60



А. Этил 1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 61a

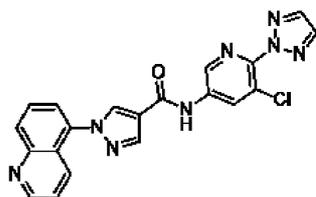


, 61a

Ацетат меди(II) (1,43 г, 7,88 ммоль) добавляли к смеси, состоящей из этил 1H-пиразол-4-карбоксилата (368 мг, 2,63 ммоль), хинолин-5-илбориновой кислоты (500 мг, 2,89 ммоль), молекулярного сита (4Å, 30 мг), пиридина (624 мг, 7,88 ммоль), пиридин-1-оксида (750 мг, 7,88 ммоль) и ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере O₂ (1 атм., баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (100 мл). Фильтрат промывали водой (100 мл×2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 61a (160 мг, 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,32-8,22 (м, 4H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,62 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

В. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 60



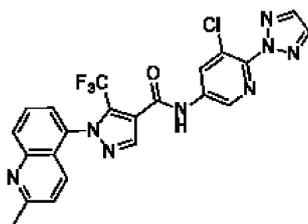
, Соед 60

Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (102 мг, 0,524 ммоль) и ТГФ (1 мл), добавляли к 1М трет-бутоксиду калия в ТГФ (1,57 мл, 1,57 ммоль) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 61a (140 мг, 0,524 ммоль) и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) ACN и H₂O с 0,05% NH₃). Неочищенные фракции концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением соединения 60 (104,50 мг, 49%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,01 мин, масса, рассчитанная для C₂₀H₁₃ClN₈O - 416,823, полученное m/z - 417,0 [M+H]⁺.

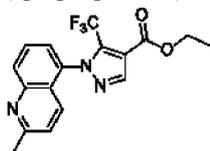
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33-8,28 (м, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H).

Пример 61.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 37



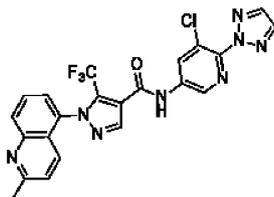
А. Этил 1-(2-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 61a



, 61a

Смесь 5-хлор-2-метилхинолина (200 мг, 1,12 ммоль), гидрата гидразина (0,111 мл, 98%, 2,25 ммоль), димера хлорида палладий(II)(пи-циннамил) (16 мг, 0,030 ммоль), N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолина (42 мг, 0,090 ммоль), трет-бутоксида натрия (216 мг, 2,25 ммоль) и толуола (11 мл, 0,1 М, 1,1 ммоль) барботировали аргоном в течение 1 мин, герметизировали и перемешивали при 100°C в течение 2,5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом (270 мг, 1,13 ммоль) в один прием на воздухе. Реакционную смесь впоследствии герметично закрывали на воздухе и перемешивали при 100°C в течение 40 мин, затем при 90°C еще 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением желтого масла, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=40:60) с получением соединения 61a (210 мг, 16%). ЖХМС (ИЭР): R_T=0,75 мин, масса, рассчитанная для C₁₇H₁₄F₃N₃O_{2,349}, 3, полученное m/z - 350,0 [M+H]⁺.

В. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 37



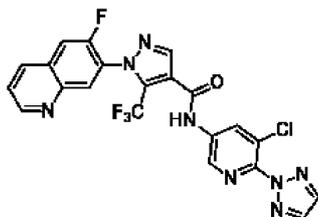
Этил 1-(2-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 61a (210 мг, 0,180 ммоль) в ТГФ (1 мл) и 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (117 мг, 0,601 ммоль) в ТГФ

(1 мл) добавляли в суспензию трет-бутоксид калия (101 мг, 0,902 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем концентрировали под пониженным давлением с получением твердого вещества желтого цвета, которое очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (42-72% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% NH₃) от 42% до 72%, об./об.) и лиофилизировали с получением соединения 37 (12,0 мг, 13%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,34 мин, масса, рассчитанная для C₂₂H₁₄ClF₃N₈O - 498,093, полученное m/z - 499,0 [M+H]⁺.

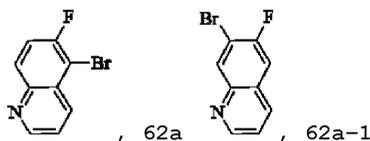
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (уш.с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,92 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 2,72 (с, 3H).

Пример 62.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторхинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 67



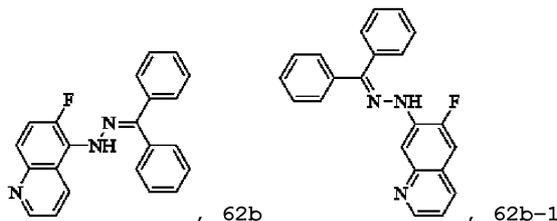
А. 5-Бром-6-фторхинолин, 62a и 7-бром-6-фторхинолин, 62a-1



Воду (11,38 мл) добавляли к раствору, состоящему из 3-бром-4-фторанилина (10 г, 53 ммоль), 3-нитробензолсульфоната натрия (21 г, 95 ммоль) и пропан-1,2,3-триол (14 г, 0,15 моль). Полученную смесь осторожно обрабатывали концентрированной H₂SO₄ (21,1 мл) и впоследствии нагревали до 150°C при перемешивании в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь осторожно нейтрализовали 5N гидроксидом натрия, фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой дихлорметаном (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (100 мл×3) и высушивали объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением соединений 62a и 62a-1 (9,5 г, 80%). ЖХМС (ИЭР): R_T=0,64, 0,68 мин, масса, рассчитанная для C₉H₅BrFN - 224,96, полученное m/z - 227,6 [M+H]⁺.

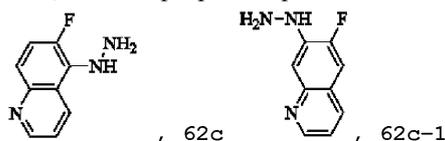
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96-8,87 (м, 2H), 8,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,15-8,07 (м, 2H), 7,60-7,42 (м, 4H).

В. 5-(2-(Дифенилметил)ен)гидразинил)-6-фторхинолин, 62b и 7-(2-(дифенилметил)ен)гидразинил)-6-фторхинолин, 62b-1



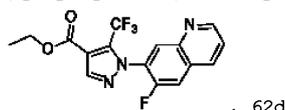
Смесь 5-бром-6-фторхинолина, 62a и 7-бром-6-фторхинолина, 62a-1 (10 г, 22 ммоль), (дифенилметил)енгидразина (4,3 г, 22 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (1,4 г, 2,2 ммоль), ацетата палладия(II) (0,50 г, 2,2 ммоль), t-BuONa (6,4 г, 66 ммоль) и 1,4-диоксана (150 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который добавляли в воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением соединений 62b и 62b-1 (5 г, 33%). ЖХМС (ИЭР): R_T=0,68 мин, масса, рассчитанная для C₂₂H₁₆FN₃ - 341,13, полученное m/z - 341,9 [M+H]⁺.

С. 6-Фтор-5-гидразинилхинолин, 62с и 6-фтор-7-гидразинилхинолин, 62с-1



Концентрированную HCl (10 мл) добавляли к раствору, состоящему из 5-(2-(дифенилметил)гидразинил)-6-фторхинолина, 62b и 7-(2-(дифенилметил)гидразинил)-6-фторхинолина, 62b-1 (5,0 г, 7,3 ммоль) и EtOH (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали с использованием дихлорметана (30 мл×3). Водную фазу подщелачивали с использованием 5M NaOH до pH 12. Суспензию фильтровали, и промывали собранные твердые вещества водой (20 мл), и высушивали под пониженным давлением с получением соединений 62с и 62с-1 (1,2 г, 46%). ЖХМС (ИЭР): $R_T=1,24$ мин, масса, рассчитанная для $C_9H_8FN_{3.177}$, 07, полученное m/z - 178,1 $[M+H]^+$.

D. Этил 1-(6-фторхинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 62d

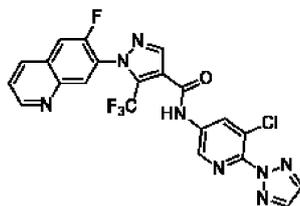


Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (1,79 г, 7,45 ммоль), 6-фтор-5-гидразинилхинолина и 6-фтор-7-гидразинилхинолина, 62с и 62с-1 (1,10 г, 6,21 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры.

Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Продукт очищали посредством FCC (элюент: петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 59%). ЖХМС (ИЭР): $R_T=3,90$ мин, масса, рассчитанная для $C_{16}H_{11}F_4N_3O_{2.353}$, 08, полученное m/z - 353,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,30-8,18 (м, 3H), 7,65 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=4,2, 8,4$ Гц, 1H), 4,41 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

E. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторхинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 67



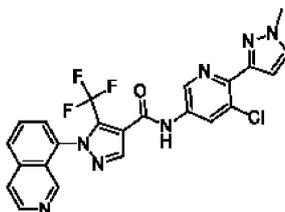
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (249 мг, 1,27 ммоль) и ТГФ (1 мл), и раствор, состоящий из этил 1-(6-фторхинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 62d (300 мг, 0,849 ммоль) и ТГФ (1 мл), добавляли в раствор, состоящий из трет-бутоксид калия (2,55 мл, 2,55 ммоль, 1M в ТГФ) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь добавляли к воде (5 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл×3).

Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (35-55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 mM NH_4HCO_3) и лиофилизировали с получением соединения 67 (70,7 мг, 17%). ЖХМС (ИЭР): $R_T=5,05$ мин, масса, рассчитанная для $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ - 502,07, полученное m/z - 502,9 $[M+H]^+$.

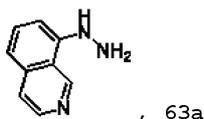
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,81 (уш.с, 1H), 9,06 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,25-8,17 (м, 3H), 7,76 (дд, $J=4,2, 8,4$ Гц, 1H).

Пример 63.

N-(5-Хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 21

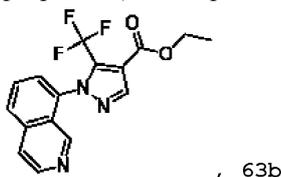


А. 8-Гидразинилизохинолин, 63а



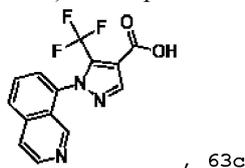
К перемешиваемому раствору изохинолин-8-амина (4,3 г, 29,8 ммоль) в концентрированной HCl (43 мл, 215 ммоль) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (3,1 г, 44,7 ммоль) в воде (5 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор хлорида олова (16,8 г, 74,6 ммоль) в концентрированной HCl (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20%-го водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=100:0 этилацетат/метанол=90:10) с получением соединения 63а (2,83 г, 60%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

В. Этил 1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 63б



Раствор, состоящий из 8-гидразинилизохинолина, 63а (2,83 г, 17,8 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (5,12 г, 21,3 ммоль) в этаноле (42 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который впоследствии очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением соединения 63б в виде твердого вещества желтого цвета (3,14 г, 53%). MS m/e 335,9 (M+H).

С. 1-(Изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 63с

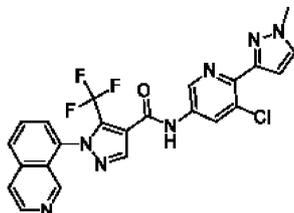


NaOH (375 мг, 9,4 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 63б (3,14 г, 9,4 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (15 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 ч.

Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 63с в виде твердого вещества желтого цвета (3,093 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,12 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53-8,37 (м, 3H), 8,23-8,16 (м, 1H), 8,11 (д, J=7,1 Гц, 1H).

Д. N-(5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 21



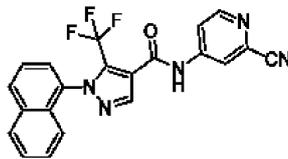
К раствору 1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 63с (95 мг, 0,29 ммоль), 5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амина, 8а (60 мг, 0,29 ммоль) и пиридина (132,7 мг, 1,7 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям POCl₃ (102,9 мг, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали фильтраты под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 21 в виде твердого вещества белого цвета (55 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,02 (с, 1H), 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,60

(с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 8,00-7,93 (м, 2H), 7,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H). MS m/e 498,1 (M+H).

Пример 64.

N-(2-Цианопиридин-4-ил)-1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 1

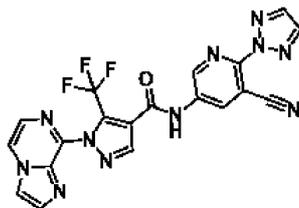


POCl₃ (0,3 мл) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты 2b (150 мг, 0,490 ммоль), 4-аминопиколинитрила (64,2 мг, 0,539 ммоль) и пиридина (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) ACN и H₂O с 0,05% NH₃) с получением соединения 1. Соединение 1 концентрировали досуха под пониженным давлением (101,30 мг, 51%). ЖХМС (ИЭР): R_T=5,45 мин, масса, рассчитанная для C₂₁H₁₂F₃N₅O - 407,348, полученное m/z - 408,0 [M+H]⁺.

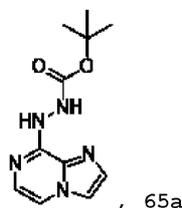
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,76-7,62 (м, 3H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Пример 65.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 103

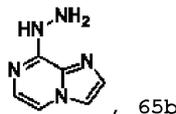


А. трет-Бутил 2-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)гидразин-1-карбоксилат, 65а



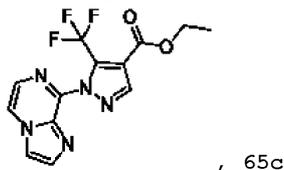
8-Хлоримидазо[1,2-а]пиазин (400 мг, 2,6 ммоль) и трет-бутил гидразинкарбоксилат (516,4 г, 3,9 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл), добавляли гидрид натрия (312,5 мг, 7,8 ммоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (10 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде черного масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 30/70). Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 65а в виде твердого вещества желтого цвета (220 мг, 28%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 250,1 [M+H]⁺.

В. 8-Гидразинилимидазо[1,2-а]пиазин, 65b



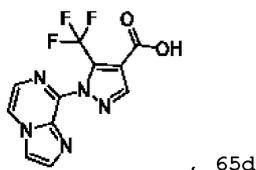
трет-Бутил 2-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)гидразин-1-карбоксилат, 65а (220 мг, 0,72 ммоль) суспендировали в дихлорметане (5 мл) и добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, впоследствии концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 65b в виде твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

С. Этил 1-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксилат, 65с



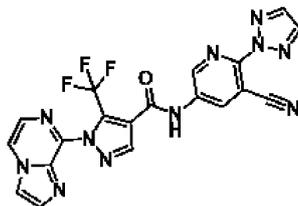
8-Гидразинилимидазо[1,2-а]пиазин, 65b (160 мг, 1,1 ммоль) и триэтиламин (325,6 мг, 3,2 ммоль) растворяли в этаноле (3 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (515,3 мг, 2,15 ммоль) и перемешивали смесь при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80). Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 65с в виде желтого масла (160 мг, 41%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 326,0 [M+H]⁺.

Д. 1-(Имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоновая кислота, 65d



Моногидрат гидроксида лития (183,4 мг, 4,4 ммоль) добавляли к этил 1-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксилату, 65с (160 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали смесь при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (160 мг).

Е. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, соединение 103

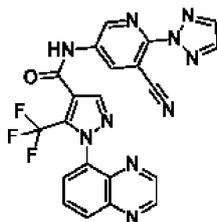


К раствору 1-(имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоновой кислоты, 65d (115 мг, 0,39 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7b (47,9 мг, 0,26 ммоль) и пиридина (91,5 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли по каплям POCl₃ (59,1 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали фильтраты под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 103 в виде твердого вещества белого цвета (5 мг, 4%).

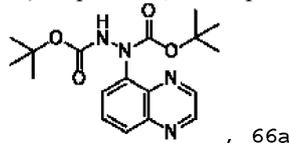
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 9,04 (уш.с, 1H), 8,89 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,86 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,50-8,43 (м, 2H), 8,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 465,9 [M+H]⁺.

Пример 66.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, соединение 105



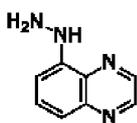
А. Ди-трет-бутил 1-(хиноксалин-5-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат, 66а



, 66а

5-Бромхиноксалин (300 мг, 1,44 ммоль) и ди-трет-бутил гидразин-1,2-дикарбоксилат (500 мг, 2,15 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл). Добавляли CuI (27,5 мг, 0,14 ммоль) и K₃PO₄ (609,3 мг, 2,87 ммоль) и продували N₂, затем добавляли циклогексан-1, 3-диамин (32,8 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл×3). Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=50:50) и удаляли растворители под пониженным давлением с получением соединения 66а в виде коричневого масла (0,3 г, 58%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 383,0 [M+H]⁺.

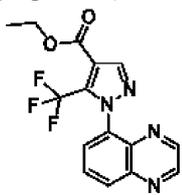
В. 5-Гидразинилхиноксалин, 66б



, 66б

Ди-трет-бутил 1-(хиноксалин-5-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат, 66а (300 мг, 0,48 ммоль) в HCl в диоксане (10 мл) перемешивали при 28°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 66б.

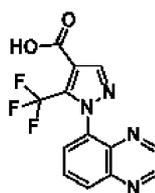
С. Этил 1-(хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 66с



, 66с

5-Гидразинилхиноксалин, 66б (200 мг, 1,0 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (336,4 мг, 1,53 ммоль) и перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50) и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением соединения 66с в виде желтого масла (155 мг, 26%). ЖХМС (ИЭР): m/z - 336,9 [M+H]⁺.

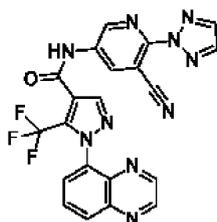
D. 1-(Хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 66d



, 66d

Моногидрат гидроксида лития (92 мг, 2,2 ммоль) добавляли к этил 1-(хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилату, 66с (125 мг, 0,37 ммоль) и перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (95 мг).

Е. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 105



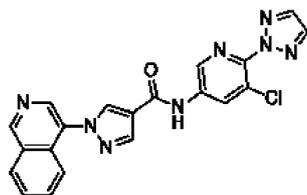
К раствору 1-(хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 66d (56,2 мг,

0,30 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрила, 7b (100 мг, 0,30 ммоль) и пиридина (119 мг, 1,5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям POCl_3 (92,5 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×2). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и концентрировали фильтраты под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 105 в виде твердого вещества белого цвета (21 мг, 15%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 8,04-8,11 (м, 1H), 8,19-8,23 (м, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,39 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=1,54$ Гц, 1H), 9,05-9,12 (м, 2H), 11,29 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 67.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 76

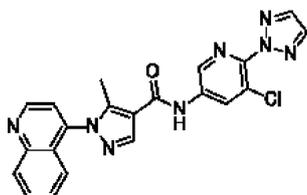


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (87,8 мг, 0,449 ммоль) и ТГФ (1 мл) добавляли к 1М трет-бутоксиду калия в ТГФ (1,35 мл, 1,35 ммоль) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(изохинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 59a (120 мг, 0,449 ммоль) и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) ACN и H_2O с 0,05% NH_3) и лиофилизировали с получением соединения 76 (69,3 мг, 36%). ЖХМС (ИЭР): $R_T=4,36$ мин, масса, рассчитанная для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_8\text{O}$ - 416,823, полученное m/z -416,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,74 (уш.с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98-7,92 (м, 2H), 7,89-7,84 (м, 1H)

Пример 68.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 64

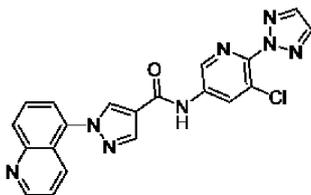


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (229 мг, 1,17 ммоль) и ТГФ (1 мл) добавляли по каплям к раствору $t\text{-BuOK}$ (3,2 мл, 3,2 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C. Затем добавляли по каплям раствор, состоящий из этил 5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 60d (300 мг, 1,07 ммоль) и ТГФ (1 мл). Полученную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч и затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением остатка, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) и лиофилизировали с получением соединения 64 (153 мг, 33%). ЖХМС (ИЭР): $R_T=4,52$ мин, масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_8\text{O}$ - 430,850, полученное m/z - 431,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,66 (с, 1H), 9,14 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,92 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,78 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

Пример 69.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 60

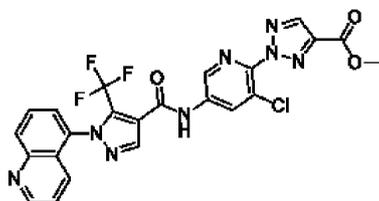


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 1j (102 мг, 0,524 ммоль) и ТГФ (1 мл), добавляли к 1М трет-бутоксиду калия в ТГФ (1,57 мл, 1,57 ммоль) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 61a (140 мг, 0,524 ммоль) и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) ACN и H₂O с 0,05% NH₃) с получением соединения 60 (104,50 мг, 49%). ЖХМС (ИЭР): R_T=4,01 мин, масса, рассчитанная для C₂₀H₁₃ClN₈O - 416,823, полученное m/z - 417,0 [M+H]⁺.

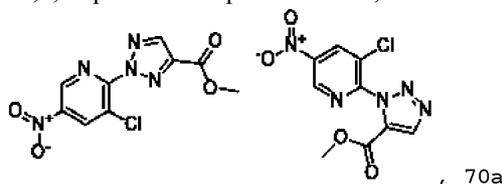
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33-8,28 (м, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H).

Пример 70.

Метил 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, соединение 108

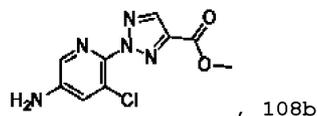


А. Смесь метил 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата с метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилатом, 70a



Карбонат калия (7249,14 мг, 52,45 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дихлор-5-нитропиридина (7249,14 мг, 17,48 ммоль) и метил 1h-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (2000 мг, 15,76 ммоль) в MeCN (20 мл). Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, которое очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=40:60). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

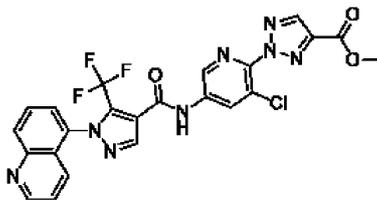
В. Метил 2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 108b



Смесь метил 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата и метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (2500 мг, 4,41 ммоль) добавляли к раствору Fe (1230 мг, 22,04 ммоль) и NH₄Cl (1178 мг, 22,04 ммоль) в ТГФ (10 мл)/вода (5 мл). Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (50 мл×2). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, которое очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=50:50 - петролейный эфир/этилацетат=0:100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 3,98 (с, 3H), 4,17 (уш.с, 2H), 7,17 (д, J=2,43 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,65 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H).

С. Метил 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, соединение 108

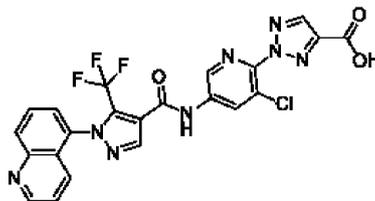


1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (240,87 мг, 0,77 ммоль), метил 2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (200 мг, 0,79 ммоль), POCl_3 (142,24 мг, 0,93 ммоль) растворяли в ДХМ (8 мл) и добавляли пиридин (183,44 мг, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением коричневого масла, которое очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=50:50 - петролейный эфир/этилацетат=0:100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 3,90 (с, 3H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,90-7,99 (м, 2H), 8,32 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,71 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,05 (дд, $J=3,97, 1,54$ Гц, 1H), 11,32 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 543,2.

Пример 109.

2-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота, соединение 109

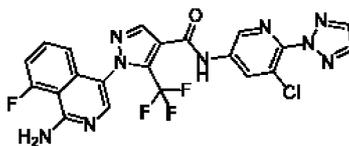


NaOH (63,528 мг, 1,588 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата, соединение 108 (445 мг, 0,794 ммоль) в смеси $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}=1:1$ (5 мл) вводили в реакцию при 18°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением, к смеси добавляли 1M раствор HCl для доведения pH до ~ 5, и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали с получением продукта.

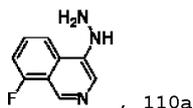
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,58-7,62 (м, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,90-7,99 (м, 2H), 8,32 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=11,47$ Гц, 2H), 8,70 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,05 (дд, $J=3,97, 1,54$ Гц, 1H), 11,34 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 542,9.

Пример 110.

1-(1-Амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 110

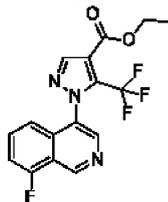


А. 8-Фтор-4-гидразинилизохинолин, 110а



Смесь димера хлорида палладия (II) (пи-циннамил) (103,14 мг, 0,20 ммоль) и N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолина (184,6 мг, 0,40 ммоль) в диоксане (20 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 4-Бром-8-фторизохинолин (900 мг, 3,98 ммоль) и $t\text{BuONa}$ (765,27 мг, 7,96 ммоль) и продували аргоном (4×). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидразином (398,63 мг, 7,96 ммоль) посредством шприца и продували аргоном (4×). Впоследствии смесь перемешивали при 55°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета.

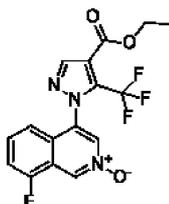
В. Этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 110b



, 110b

8-Фтор-4-гидразинилизохинолин (700 мг, 3,95 ммоль) добавляли к раствору этил этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1423,34 мг, 5,93 ммоль) в EtOH (15 мл) вводили в реакцию при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, впоследствии очищали FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=80:20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 353,9.

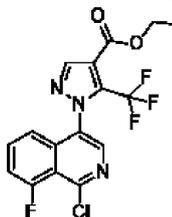
С. 4-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-8-фторизохинолин 2-оксид, 110с



, 110с

m-CPBA (700 мг, 3,95 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (800 мг, 2,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) и вводили в реакцию при 30°C в течение 2 ч. Смесь добавляли к 40 мл насыщ. раствора Na₂CO₃, экстрагировали с использованием 50 мл CH₂Cl₂, органический слой концентрировали под пониженным давлением и очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=50:50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 370,0.

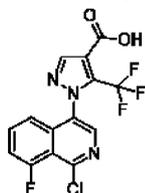
D. Этил 1-(1-хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 110d



, 110d

POCl₃ (5 мл) добавляли к раствору 4-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-8-фторизохинолин 2-оксида (720 мг, 1,95 ммоль) в CHCl₃ (15 мл) и вводили в реакцию при 70°C в течение 2 ч. Смесь добавляли к 30 мл насыщ. раствора Na₂CO₃, экстрагировали с использованием 30 мл CH₂Cl₂, органический слой концентрировали под пониженным давлением, впоследствии очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0 петролейный эфир/этилацетат=85:15). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 388,0.

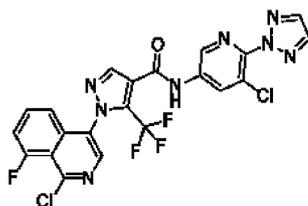
E. 1-(1-Хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 110e



, 110e

LiOH (70,415 мг, 2,940 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (240 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ/Н₂O=1:1 (10 мл) и вводили в реакцию при 23°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением, добавляли к смеси 1М раствор HCl для доведения pH до ~ 5 и добавляли EtOAc к смеси (30 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 359,9.

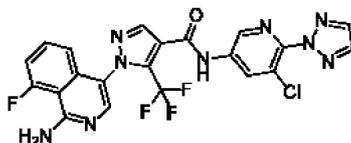
F. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 110f



, 110f

1-(1-Хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (210 мг, 0,22 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (107,93 мг, 0,55 ммоль), POCl_3 (96,69 мг, 0,63 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли пиридин (124,7 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (15 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 536,9.

Г. 1-(1-Амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 110

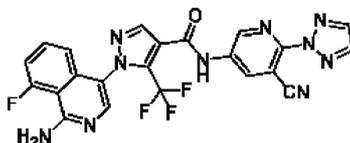


N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (200 мг, 0,18 ммоль) в $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12 мл) вводили в реакцию при 80°C в течение 16 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (77-57% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 31,5%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 518,0.

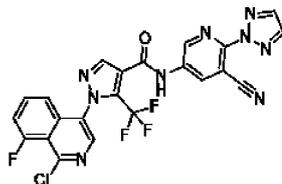
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 6,77 (д, $J=8,53$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=12,92, 7,91$ Гц, 1H), 7,81-7,91 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 11,36 (с, 1H).

Пример 111.

1-(1-Амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 111



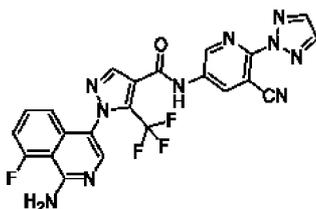
А. 1-(1-Хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 111a



, 111a

1-(1-Хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 110e (230 мг, 0,588 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (109,474 мг, 0,588 ммоль), POCl_3 (108,195 мг, 0,706 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли пиридин (139,537 мг, 1,764 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (15 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения в виде коричневого масла, которое очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - этилацетат). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 528,1.

В. 1-(1-Амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 111

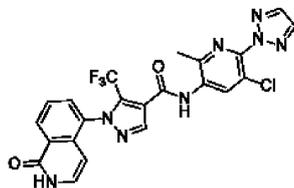


1-(1-Хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (140 мг, 0,262 ммоль) в $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (83-53% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, 37,6%).

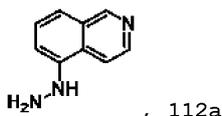
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 6,79 (д, $J=8,28$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=12,92, 7,91$ Гц, 1H), 7,90 (тд, $J=8,16, 5,27$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,91 (д, $J=2,51$ Гц, 1H), 9,15 (д, $J=2,26$ Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 508,9. 11,51 (с, 1H).

Пример 112.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 112

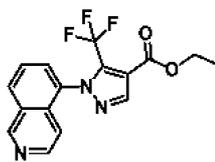


А. 5-Гидразинилизохинолин, 112а



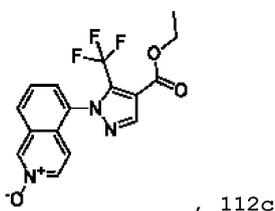
К перемешиваемому раствору изохинолин-5-амина (30 г, 208,1 ммоль) в концентрированной HCl (300 мл) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (21,5 г, 312,1 ммоль) в H_2O (85 мл) при температуре ниже 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор дегидрата хлорида олова(II) (117,4 г, 520,2 ммоль), растворенного в концентрированной HCl (55 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20%-го водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (27 г, 81,5% выход).

В. Этил 1-(изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 112б



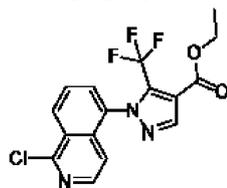
Раствор, состоящий из 5-гидразинилизохинолина (27 г, 169,6 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (40,7 г, 169,6 ммоль) в EtOH (300 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30). Растворитель концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (22 г, 38,7% выход). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 336,0.

С. 5-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)изохинолин 2-оксид, 112с



К охлажденному (0°C) раствору этил 1-(изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (3 г, 8,95 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли мСРВА (4,63 г, 26,8 ммоль) в течение 10 мин. Смесь подогревали до кт и позволяли перемешиваться в течение ночи. Раствор дважды промывали полунасыщенным водным раствором бисульфита натрия (100 мл) для разрушения избыточного окислителя. Смесь затем дважды промывали полунасыщенным водным раствором карбоната калия (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Экстракты высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2 г, 63,6% выход). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 351,9.

D. Этил 1-(1-хлоризохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 112d



, 112d

Раствор, состоящий из POCl₃ (16,6 г, 108,2 ммоль) и 5-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)изохинолин 2-оксида (19 г, 54,1 ммоль) в CHCl₃ (40 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30). Растворитель концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (12 г, 60,0% выход). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 369,9.

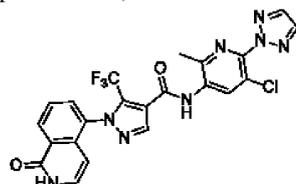
E. 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 112e



, 112e

Смесь этил 1-(1-хлоризохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (12 г, 32,546 ммоль) в концентрированной HCl (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (11 г, 83% выход). ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 324,1.

F. N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 112



POCl₃ (5,26 г, 30,3 ммоль) добавляли к раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (7,0 г, 17,2 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (3,96 г, 18,9 ммоль) в пиридине (20 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, к смеси добавляли 50 мл насыщ. NaHCO₃ (500 мл), экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (500 мл×2). Органический слой промывали соевым раствором (200 мл), высушивали над MgSO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (5-60% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 64,4% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 515,2.

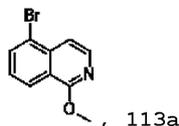
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,54 (с, 3H), 5,67 (д, J=7,50 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,17, 5,84 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=7,61, 0,99 Гц, 1H), 8,14-8,20 (м, 2H), 8,43 (т, J=3,97 Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 11,61 (уш.д, J=5,29 Гц, 1H).

Пример 113.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 113

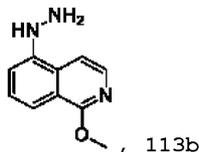


А. 5-Бром-1-метоксиизохинолин, 113а



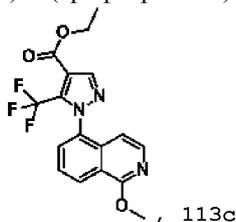
Йодметан (9,50 г, 66,95 ммоль) добавляли к раствору 5-бромизохинолин-1(2H)-она (5 г, 22,32 ммоль), Ag_2CO_3 (18,46 г, 66,95 ммоль) в CH_3CN (100 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (100 мл×3). Фильтрат собирали и концентрировали под пониженным давлением и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 10:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 113а (2 г, 37,6% выход) в виде белого масла.

В. 5-Гидразинил-1-метоксиизохинолин, 113б



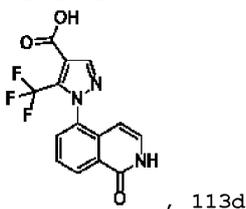
Смесь $\{\text{Pd}(\text{циннамил})\text{Cl}\}_2$ (217,607 мг, 0,420 ммоль) и Mor-DalPhos (389,476 мг, 0,840 ммоль) в диоксане (60 мл) продували аргоном (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комн. темп, в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли соединение 113а (2 г, 8,401 ммоль) и $t\text{-BuONa}$ (1612,896 мг, 16,801 ммоль) и продували смесь аргоном (4×). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидратом гидразина (858,230 мг, 16,801 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь продували аргоном (4×). Впоследствии смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 4 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (50 мл×3). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного соединения 113б (1,6 г) в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

С. Этил 1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 113с



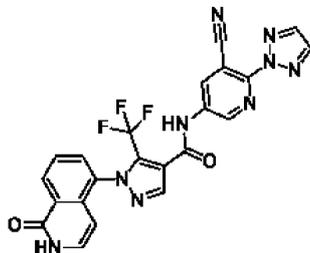
Раствор 5-гидразинил-1-метоксиизохинолина, соединение 113б (1,6 г, 8,46 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (3,05 г, 12,68 ммоль), триэтиламина (2,562 г, 25,368 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:0 до 10:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением соединения 113с (2,2 г, 71,2% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 365,9.

D. 1-(1-Гидроксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 113d



Этил 1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 113с (1 г, 2,74 ммоль), добавляли к HCl (10 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 113d (530 мг, 55,5% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 323,9.

Е. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 113

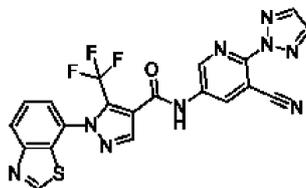


1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 113d (170 мг, 0,37 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, (69,15 мг, 0,37 ммоль) и пиридин (0,15 мл, 1,86 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,14 мл, 1,49 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (30 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 24,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 491,9.

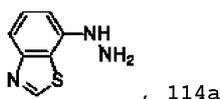
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 11,62 (1H, уш.д, $J=5,51$ Гц), 11,30 (1H, с), 9,06 (1H, д, $J=2,65$ Гц), 8,85 (1H, д, $J=2,43$ Гц), 8,53 (1H, с), 8,42 (1H, д, $J=7,94$ Гц), 8,29 (2H, с), 7,89-7,98 (1H, м), 7,66 (1H, т, $J=7,94$ Гц), 7,28 (1H, дд, $J=7,28, 6,17$ Гц), 5,64 (1H, д, $J=7,28$ Гц).

Пример 114.

1-(Бензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 114

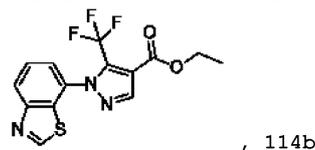


А. 7-Гидразинилбензо[d]тиазол, 114а



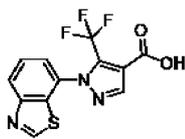
7-Бромбензо[d]тиазол (300 мг, 1,40 ммоль), димер хлорида палладий(ii)(пи-циннамил) (36,3 мг, 0,07 ммоль), N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолин (64,97 мг, 0,14 ммоль) и трет-бутоксид натрия (269,35 мг, 2,80 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл) в атмосфере N_2 . Добавляли гидрат гидразина (140,30 мг, 2,80 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Объединенную смесь фильтровали и промывали твердое вещество 10 мл этилацетата. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 86,4%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

В. Этил 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 114б



7-Гидразинилбензо[d]тиазол (200 мг, 1,21 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (436,11 мг, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, которое очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30) с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, 43,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 342,0.

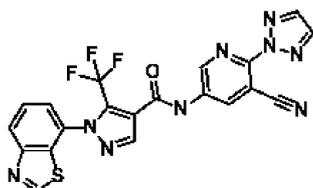
С. 1-(Бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 114с



, 114с

Этил 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (195 мг, 0,53 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли водный (10 мл) гидроксид натрия (31,64 мг, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью HCl (2N), экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (140 мг, 81,8%), в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 313,9.

D. 1-(Бензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 114

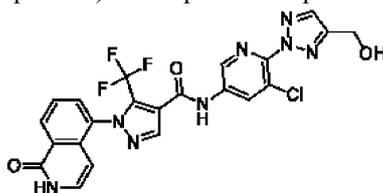


1-(Бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (140 мг, 0,37 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (81,71 мг, 0,44 ммоль), пиридин (173,59 мг, 2,20 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (224,33 мг, 1,46 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. добавляли насыщ. NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (40 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (25-55% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (49,0 мг, 27,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 481,9.

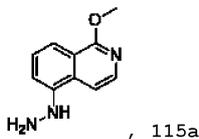
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,52 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,37 (дд, J=1,4, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,28 (дд, J=1,3, 4,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=2,6, 4,4 Гц, 1H).

Пример 115.

N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 115



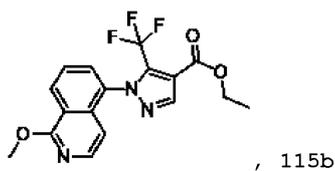
A. 5-Гидразинил-1-метоксиизохинолин, 115а



, 115а

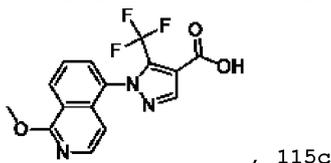
Смесь {Pd(циннамил)Cl}₂ (457 мг, 0,88 ммоль) и Mog-DalPhos (818 мг, 1,76 ммоль) в диоксане (50 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 5-бром-1-метоксиизохинолин (4,2 г, 17,6 ммоль) и трет-бутоксид натрия (3,39 г, 35,3 ммоль) и подвергали смесь удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидразином (1,77 г, 35,3 ммоль) посредством шприца. Далее смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Осадок фильтровали, промывали этилацетатом (200 мл) и высушивали под пониженным давлением с получением продукта (3,4 г).

В. Этил 1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 115b



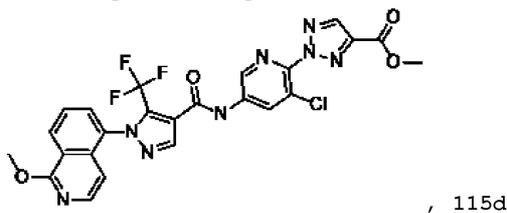
Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (8,89 г, 37,0 ммоль), 5-гидразинил-1-метоксиизохинолина (3,4 г, 18,5 ммоль) и этанола (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением и впоследствии очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (5,4 г, 80%).

С. 1-(1-Метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 115c



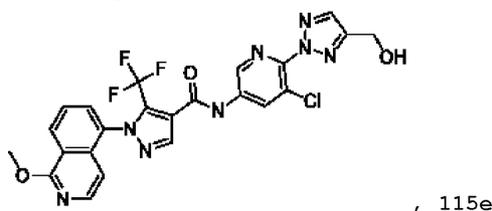
Гидроксид натрия (1,15 г, 28,7 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,0 г, 8,2 ммоль) в ТГФ/Н₂O (2:1, 15 мл) и смесь нагревали при 23°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением, к смеси добавляли раствор 1M HCl для доведения pH до ~ 5 и смесь экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2,5 г, 90,3% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 338,0.

Д. Метил 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 115d



1-(1-Метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (1000 мг, 2,97 ммоль), метил 2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (827,30 мг, 3,26 ммоль), POCl₃ (545,58 мг, 3,56 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл) и добавляли пиридин (703,63 мг, 8,90 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (15 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, которое очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=50:50 - петролейный эфир/этилацетат=0:100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 573,1.

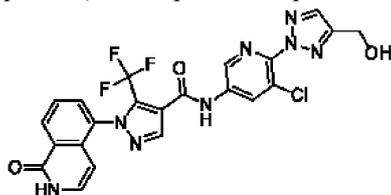
Е. N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 115e



Метил 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (250 мг, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) при 0°C, медленно добавляли LiAlH₄ (49,85 мг, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (80 мкл) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10 мин. К смеси добавляли NaOH (80 мкл, 15% в воде) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10 мин. К смеси добавляли воду (240 мкл) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10 мин. К смеси добавляли MgSO₄ и фильтровали смесь. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (200 мг, 86,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 545,0.

С. N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 115

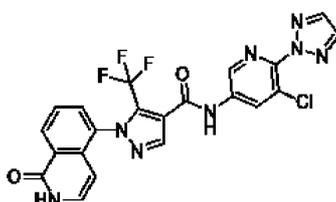


К N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиду (200 мг, 0,33 ммоль) и конц. HCl (4 мл) добавляли i-PrOH (8 мл), перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (75-45% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 62,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 530,9.

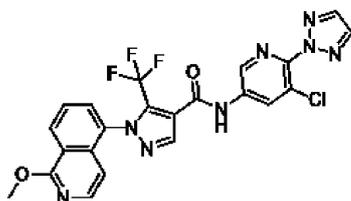
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 4,63 (с, 2H), 5,63 (д, J=7,06 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,39, 5,84 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,50 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,22 (с, 1H), 11,62 (уш.д, J=5,95 Гц, 1H).

Пример 116.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 116



А. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 116а

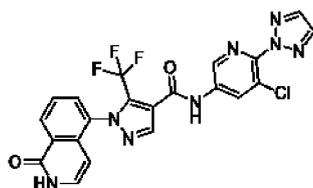


, 116а

1-(1-Метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (200 мг, 0,587 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (117,16 мг, 0,60 ммоль), POCl₃ (108,05 мг, 0,71 ммоль) растворяли в ДХМ (8 мл) и добавляли пиридин (139,35 мг, 1,76 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (50-20% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 46,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 514,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 4,10 (с, 3H), 6,56 (д, J=6,17 Гц, 1H), 7,78-7,85 (м, 1H), 8,06 (д, J=6,39 Гц, 1H), 8,10 (д, J=5,95 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,45 (д, J=8,16 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,25 (с, 1H).

В. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 116



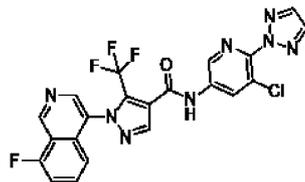
К N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиду (70 мг, 0,14 ммоль) и конц. HCl (4 мл) добавляли i-PrOH (8 мл), перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (84-54% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного

в заголовке соединения (47 мг, 69,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 500,9.

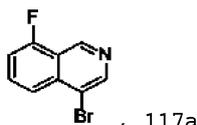
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 5,63 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=7,17, 6,06$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=7,06$ Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,41 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,64 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 11,25 (с, 1H), 11,62 (уш.д, $J=5,73$ Гц, 1H).

Пример 117.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 117



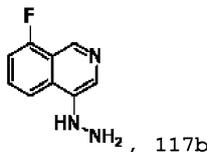
А. 4-Бром-8-фторизохинолин, 117а



К раствору 8-фторизохинолина (0,5 г, 3,40 ммоль) в CCl_4 (15 мл) добавляли 1-бромпиirroлидин-2,5-дион (604,78 мг, 3,40 ммоль) и (E)-3,3'-(дiazen-1,2-диил)бис(2-метилпропаннитрил) (55,8 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат=1:0 - петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 27,1%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 225,9.

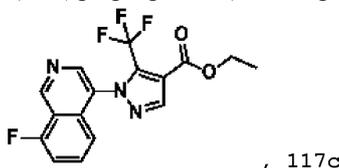
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 9,44 (1H, с), 8,78 (1H, с), 7,93 (1H, уш.д, $J=8,38$ Гц), 7,74 (1H, тд, $J=7,94, 5,51$ Гц), 7,27-7,36 (1H, м).

В. 8-Фтор-4-гидразинилизохинолин, 117б



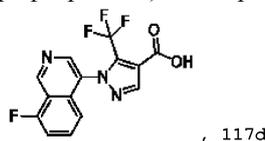
Димер хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (23,81 мг, 0,046 ммоль) и 4-(2-(ди((3S,5S,7S)-адамantan-1-ил)фосфино)фенил)морфолин (42,62 мг, 0,092 ммоль) добавляли к диоксану (8 мл) и сразу же удаляли воздух с использованием N_2 . Полученный раствор перемешивали при комн. темп, в атмосфере N_2 в течение 10 мин. Впоследствии вносили 2-метилпропан-2-олат натрия (176,69 мг, 1,84 ммоль) и 4-бром-8-фторизохинолин (210 мг, 0,92 ммоль), герметично закрывали и удаляли воздух с использованием N_2 . Полученную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидратом гидразина (92,04 мг, 1,84 ммоль) посредством шприца. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч, фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (260 мг). Смесь непосредственно использовали в следующей стадии.

С. Этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 117с



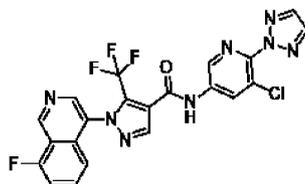
Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1,762 г, 7,34 ммоль), 8-фтор-4-гидразинилизохинолина (260 мг, 1,47 ммоль) и этанола (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100/0-70/30) с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 42,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 354,0.

Д. 1-(8-Фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 117д



Гидроксид натрия (37,36 мг, 0,93 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (220 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ/Н₂О=3:1 (12 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением и добавляли к смеси 20 мл Н₂О. Смесь подкисляли, используя 1М хлороводород, до рН 5 и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (160 мг, 79,0%).

Е. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 117

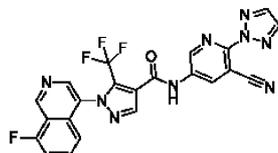


1-(8-Фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (80 мг, 0,25 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (48,12 мг, 0,25 ммоль), пиридин (0,10 мл, 1,23 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,090 мл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (43-73% (об./об.) CH₃CN и Н₂О с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 28,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 502,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,33 (1H, с), 9,73 (1H, с), 8,93 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=1,98 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,21 Гц), 8,65 (1H, с), 8,17 (2H, с), 7,90-7,98 (1H, м), 7,69 (1H, дд, J=10,36, 8,38 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,60 Гц).

Пример 118.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 118

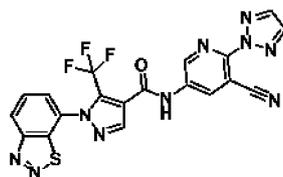


1-(8-Фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (80 мг, 0,25 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, (45,8 мг, 0,25 ммоль), пиридин (0,10 мл, 1,23 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,090 мл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (43-63% (об./об.) CH₃CN и Н₂О с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 29,1%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 493,9.

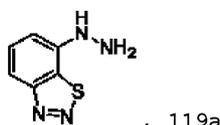
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,40 (1H, с), 9,73 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,93 (1H, с), 8,87 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,65 (1H, с), 8,29 (2H, с), 7,89-7,99 (1H, м), 7,64-7,72 (1H, м), 7,12 (1H, д, J=8,38 Гц).

Пример 119.

1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 119

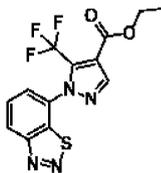


А. 7-Гидразинилбензо[d][1,2,3]тиадиазол, 119а



К перемешиваемому раствору бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-амина (2 г, 13,23 ммоль) в HCl (6 N, 50 мл) при -10°C добавляли раствор нитрита натрия (1,37 г, 19,85 ммоль) в H₂O (20 мл) при температуре ниже -20°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 0,5 ч. Впоследствии охлаждали до -20°C, к смеси порциями добавляли дигидрат хлорида олова(ii) (5,97 г, 26,45 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали с использованием 3 M NaOH и водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта (2,5 г) в виде твердого вещества коричневого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 167,1.

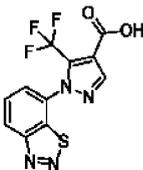
В. Этил 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 119b



, 119b

7-Гидразинилбензо[d][1,2,3]тиадиазол (2,5 г, 5,71 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (3,28 г, 13,64 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Объединенную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 61,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 342,9.

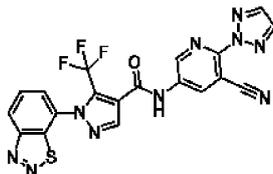
С. 1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 119c



, 119c

Этил 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (1,2 г, 3,51 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл) и воде (8 мл). Добавляли гидроксид лития (251,87 мг, 10,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5, используя HCl (2N), экстрагировали с использованием CH₂Cl₂/MeOH (10/1, 60 мл×5). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (900 мг, 81,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 315,1.

Д. 1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 119

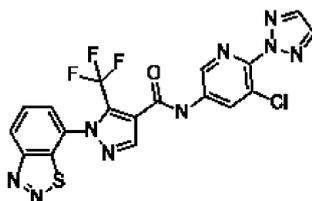


1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (300 мг, 0,95 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, (229,0 мг, 1,23 ммоль) и пиридин (449,05 мг, 5,68 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (30 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (435,23, 2,84 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (50 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 43,1%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 483,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,47 (с, 1H), 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,15-8,10 (м, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H).

Пример 120.

1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 120

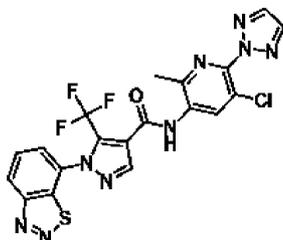


1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0,28 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, (53,95 мг, 0,28 ммоль), пиридин (130,9 мг, 1,66 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (126,87, 0,83 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (50 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 13,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 492,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,43 (с, 1H), 8,99 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,15-8,10 (м, 1H), 8,06-8,00 (м, 1H).

Пример 121.

1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 121

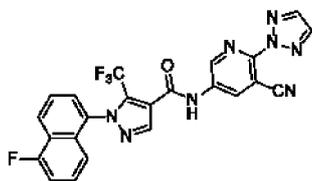


1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (149,93 мг, 0,47 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, (109,09 мг, 0,52 ммоль), пиридин (224,52 мг, 2,84 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (217,62 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (50 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, 42,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 505,9.

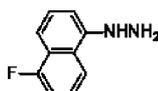
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =10,73 (с, 1H), 8,98 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,13-8,09 (м, 1H), 8,06-8,01 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).

Пример 122.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 122



А. (5-Фторнафтален-1-ил)гидразин, 122а

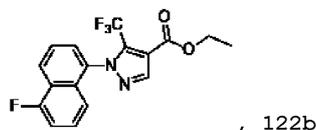


, 122а

Смесь $\{\text{Pd}(\text{циннамил})\text{Cl}\}_2$ (11,51 мг, 0,022 ммоль) и Mor-DalPhos (20,60 мг, 0,044 ммоль) в диоксане (2 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комн. темп. в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 1-бром-5-фторнафтален (100 мг, 0,44 ммоль) и $t\text{-BuONa}$ (85,31 мг, 0,89 ммоль) и подвергали смесь удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученную желтую смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидратом гидразина (45,40 мг, 0,889 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Впоследствии смесь

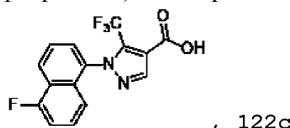
перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 4 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (5 мл×3). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта (100 мг, > 100% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета которое непосредственно использовали в следующей стадии.

В. Этил 1-(5-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 122b



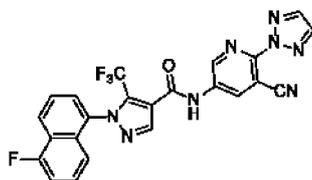
Раствор (5-фторнафтален-1-ил)гидразина, 122a (100 мг, 0,57 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (204,48 мг, 0,85 ммоль), триэтиламина (171,97 мг, 1,70 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали неочищенный продукт посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 122b (100 мг, 46,7% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 352,9.

С. 1-(5-Фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 122с



Раствор этил 1-(5-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 122b (100 мг, 0,27 ммоль), LiOH (22,23 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали при кт в течение 3 ч. К смеси добавляли 5%-ый KHSO₄ для доведения pH до 3 ~ 4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 122с (90 мг, 94,1% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 324,8.

Д. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 122

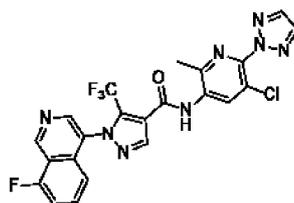


POCl₃ (76,46 мг, 0,50 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 122с (90 мг, 0,25 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (46,42 мг, 0,25 ммоль), пиридина (49,30 мг, 0,62 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, и к смеси добавляли 50 мл воды и 50 мл CH₂Cl₂. Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (47-77% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (33,5 мг, 26,5% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 492,9.

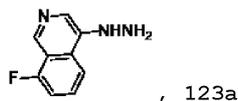
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,28 (с, 2H), 7,90 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,74-7,83 (м, 1H), 7,60 (тд, J=8,10, 5,62 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=10,47, 7,61 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,38 Гц, 1H).

Пример 123.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 123

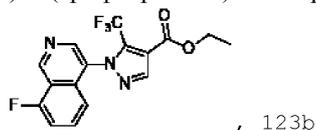


А. 8-Фтор-4-гидразинилизохинолин, 123а



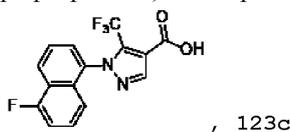
Смесь {Pd(циннамил)Cl}₂ (68,76 мг, 0,13 ммоль) и Mor-DalPhos (123,06 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (10 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комн. темп, в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 4-бром-8-фторизохинолин (600 мг, 2,65 ммоль) и t-BuONa (509,63 мг, 5,31 ммоль) и подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидратом гидразина (271,18 мг, 5,31 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Впоследствии смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (50 мл×3), фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного соединения 123а (510 мг, > 100% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии.

В. Этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 123b



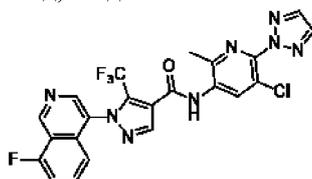
Раствор 8-фтор-4-гидразинилизохинолина, 123а (510 мг, 2,88 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1037,0 мг, 4,32 ммоль), триэтиламина (872,17 мг, 8,64 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, очищали неочищенный продукт посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 123b (510 мг, 40,7% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 353,9.

С. 1-(8-Фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 123с



Раствор этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 123b (510 мг, 1,17 ммоль), LiOH (98,21 мг, 2,34 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл) перемешивали при кт в течение 2 ч. К смеси добавляли 5%-ый KHSO₄ для доведения pH до 3 ~ 4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением 123с (420 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 325,9.

Д. N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 123



POCl₃ (198,02 мг, 1,29 ммоль) добавляли к раствору 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 123с (210 мг, 0,65 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (162,44 мг, 0,78 ммоль), пиридина (127,69 мг, 1,61 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, к смеси добавляли 50 мл H₂O и 50 мл CH₂Cl₂.

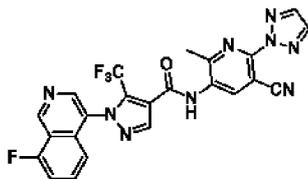
Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (37-67% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (86,0 мг, 25,8% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 516,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,66 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,94 (тд, J=8,10, 5,62 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=10,36, 7,94 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,38 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H).

Пример 124.

N-(5-Циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 124

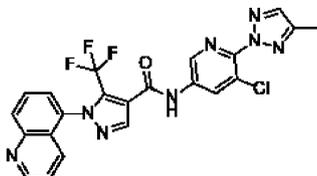


POCl_3 (94,27 мг, 0,62 ммоль) добавляли к раствору 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль), 5-амино-6-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (73,87 мг, 0,37 ммоль), пиридина (60,81 мг, 0,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, к смеси добавляли 50 мл H_2O и 50 мл CH_2Cl_2 . Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (37,6 мг, 24,1% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 507,9.

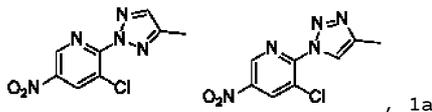
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,71 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,64 (д, $J=15,88$ Гц, 2H), 8,29 (с, 2H), 7,90-7,98 (м, 1H), 7,64-7,72 (м, 1H), 7,13 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

Пример 125.

N-(5-Хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 125

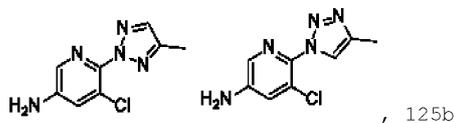


А. Смесь 3-хлор-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридина и 3-хлор-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-нитропиридина, 125а



Раствор 4-метил-1H-1,2,3-триазола (500 мг, 6,02 ммоль), 2,3-дихлор-5-нитропиридина (1277,42 мг, 6,62 ммоль), K_2CO_3 (2491,22 мг, 18,05 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, неочищенный продукт посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 125а (1,1 г, 76,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 239,7.

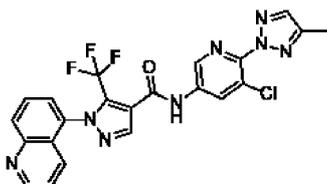
В. Смесь 5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин и 5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин, 125b



Zn (1491,96 мг, 22,95 ммоль) добавляли к раствору смеси 3-хлор-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-нитропиридина и 3-хлор-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-нитропиридина, 125а (1,1 г, 2,30 ммоль) в водн. NH_4Cl (30 мл) и H_2O (30 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. К суспензии добавляли водн.

NaHCO_3 для доведения до pH 9 ~ 10 и смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Остаток на фильтре промывали с помощью CH_2Cl_2 (100 мл×3). Объединенные фильтраты промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением смеси 5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин и 5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-амин, 125b (1 г) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое напрямую использовали для следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+H$: 209,7.

С. N-(5-Хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 125

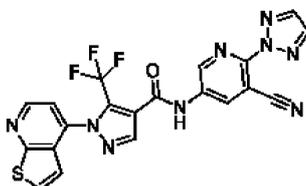


POCl_3 (182,86 мг, 1,19 ммоль) добавляли к раствору 125b (300 мг, 0,72 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (183,19 мг, 0,60 ммоль), пиридина (117,91 мг, 1,49 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, к смеси добавляли 50 мл H_2O и 50 мл CH_2Cl_2 . Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65 (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (208 мг, 69,8% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 499,0.

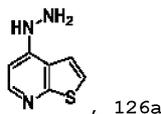
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,45 (с, 1H), 9,06 (т, $J=2,54$ Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,60-8,75 (м, 2H), 8,33 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,88-8,03 (м, 3H), 7,68 (д, $J=2,65$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H).

Пример 126.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 126

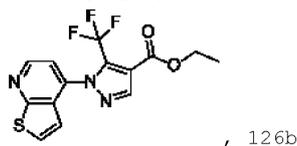


А. 4-Гидразинилтиено[2,3-b]пиридин, 126а



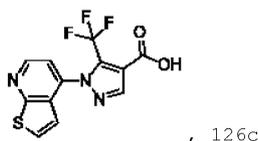
Раствор 4-хлортиено[2,3-b]пиридина (600 мг, 3,54 ммоль) в гидразине (5 мл, 98%) перемешивали при 100°C в течение ночи. Твердое вещество фильтровали и промывали 2 мл воды. Твердое вещество собирали и высушивали с получением 126а (550 мг, 88,2% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 165,9.

В. Этил 1-(тиено[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 126b



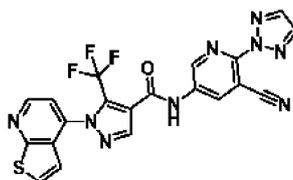
Раствор 4-гидразинилтиено[2,3-b]пиридина (300 мг, 1,70 ммоль), этил 2-(этоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (613,23 мг, 2,55 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 126b (500 мг, 86,1% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

С. 1-(Тиено[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 126с



Раствор этил 1-(тиено[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 126b (150 мг, 0,44 ммоль), LiOH (18,44 мг, 0,44 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2/1, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1N раствор HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (5 мл \times 3). Отделенный органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 126с (137 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 313,9.

Д. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 126

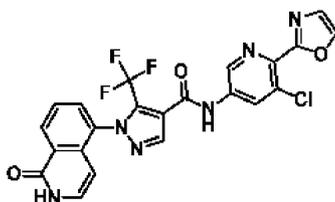


Оксихлорид фосфора (41,66 мкл, 0,45 ммоль) добавляли к раствору 1-(тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 126с (70 мг, 0,22 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (62,40 мг, 0,34 ммоль), пиридина (180,73 мкл, 2,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли 5 мл H_2O к смеси. Добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (42-72% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 46,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 481,9.

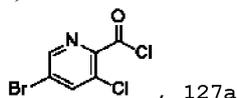
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,17 (д, $J=6,17$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=5,07$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=6,17$ Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,84 (д, $J=4,85$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,08 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,36 (с, 1H).

Пример 127.

N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 127

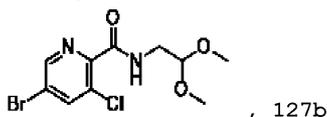


А. Хлорид 5-бром-3-хлорпиколиноила, 127а



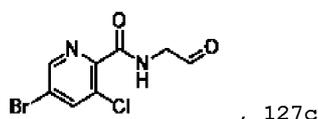
5-Бром-3-хлорпиколиновую кислоту (15 г, 63,44 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (250 мл) и перемешивали при 0°C. Добавляли по каплям хлорид оксалила (15 мл, 176,09 ммоль), а затем ДМФА (по каплям). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Желтый раствор концентрировали под пониженным давлением с получением соединения (17 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

В. 5-бром-3-хлор-N-(2,2-диметоксиэтил)пиколинамид, 127б



Хлорид 5-бром-3-хлорпиколиноила (17 г, 66,69 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (250 мл) и добавляли по каплям к смеси 2,2-диметоксиэтанамина (14,02 г, 133,39 ммоль) и ТЕА (13,50 г, 133,39 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли H_2O (300 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (300 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /этилацетат от 100/0 до 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (16 г, 74,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

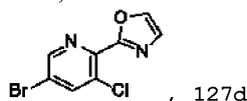
С. 5-Бром-3-хлор-N-(2-оксоэтил)пиколинамид, 127с



К раствору 5-бром-3-хлор-N-(2,2-диметоксиэтил)пиколинамида (16 г, 49,45 ммоль) в MeCN (160 мл) добавляли 2 N HCl (160 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 7,5, используя насыщ. NaHCO_3 , экстрагировали с использованием EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концен-

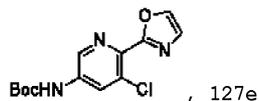
трировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта (12 г, 87,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 278,8.

D. 2-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)оксазол, 127d



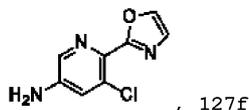
5-Бром-3-хлор-N-(2-оксоэтил)пиколинамид (12 г, 43,24 ммоль) растворяли в диоксане (200 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (19,89 г, 129,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду (800 мл), перемешивали при кт в течение 0,5 ч, впоследствии экстрагировали с использованием EtOAc (400 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением черного масла. Черное масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 13,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 258,9.

E. трет-Бутил (5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат, 127e



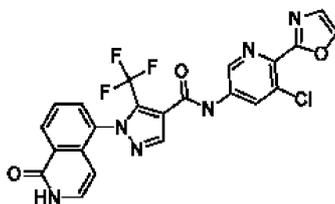
2-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)оксазол (1,5 г, 5,78 ммоль) и трет-бутил карбамат (1,35 г, 11,56 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл), добавляли Pd₂(dba)₃ (264,67 мг, 0,29 ммоль), Xantphos (333,48 мг, 0,58 ммоль) и карбонат цезия (3,77 г, 11,56 ммоль) и продували N₂ в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Объединенную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (50 мл×3). Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60). Собирали нужную фракцию и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (970 мг, 61,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 296,1.

F. 5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-амин, 127f



трет-Бутил (5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамат (970 мг, 3,28 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляли смесь HCl/диоксан (5,4 мл, 21,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, доводили до pH 8, используя насыщ. Na₂CO₃, экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (50 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта (650 мг, 95,4%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 196,1.

G. N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 127



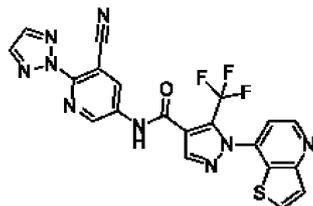
1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновую кислоту (876,66 мг, 2,25 ммоль), 5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-амин (400 мг, 2,05 ммоль) и пиридин (970,52 мг, 12,27 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (40 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (940,66 мг, 6,14 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (50 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (34-54% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 23,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 500,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,64 (уш.д, J=5,3 Гц, 1H), 11,29 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,63-8,53 (м, 2H), 8,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 (т,

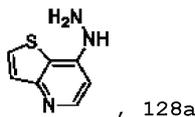
$J=6,6$ Гц, 1H), 5,66 (д, $J=7,3$ Гц, 1H).

Пример 128.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 128

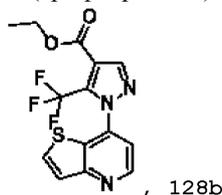


A. 7-Гидразинилтиено[3,2-b]пиридин, 128a



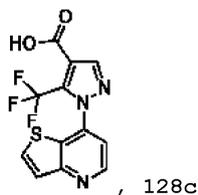
7-Хлортиено [3,2-b] пиридин (180 мг, 1,06 ммоль) в $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7 мл) вводили в реакцию при 26°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали с использованием 20×3 мл CH_2Cl_2 , растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением нужного соединения.

B. Этил 1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 128b



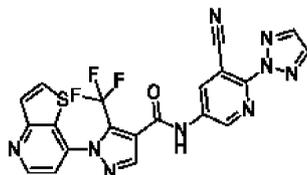
7-Гидразинилтиено[3,2-b]пиридин (90 мг, 0,55 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (196,25 мг, 0,82 ммоль) в EtOH (5 мл) и вводили в реакцию при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, впоследствии очищали FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=60:40). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 342,2.

C. 1-(Тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 128c



NaOH (25,23 мг, 0,63 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (75 мг, 0,21 ммоль) в EtOH/ H_2O =1:1 (3 мл) и вводили в реакцию при 28°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением нужного соединения. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 314,2.

D. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 128

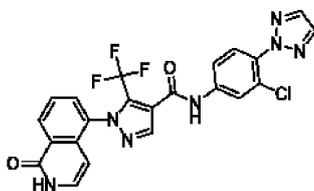


1-(Тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (65 мг, 0,19 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (42,76 мг, 0,23 ммоль), POCl_3 (35,21 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли пиридин (45,41 мг, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли насыщ. NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (20 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (73-43% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 49,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 481,9.

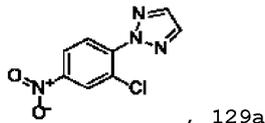
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,67 (уш.д, J=4,63 Гц, 1H), 7,75 (д, J=5,51 Гц, 1H), 8,21-8,38 (м, 1H), 8,23-8,37 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,87-8,96 (м, 2H), 9,14 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,66 (с, 1H).

Пример 129.

N-(3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 129



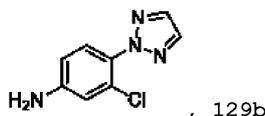
А. 2-(2-Хлор-4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазол, 129a



2-Хлор-1-фтор-4-нитробензол (3 г, 17,09 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (1,30 г, 18,80 ммоль) и карбонат калия (3,54 г, 25,63 ммоль) добавляли к ДМФА (50 мл) и перемешивали при 55°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Добавляли насыщ. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/40) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 49,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

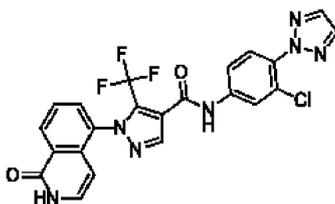
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ =8,49 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H).

В. 3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилин, 129b



2-(2-Хлор-4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазол (1,9 г, 8,46 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и добавляли Fe (2,83 г, 50,76 ммоль), NH_4Cl (2,72 г, 50,76 ммоль) и H_2O (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением (1,5 г, 89,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 194,8.

С. N-(3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 129



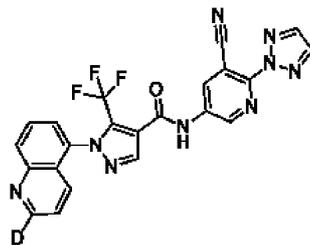
1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (300 мг, 0,77 ммоль), 3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилин (182,95 мг, 0,92 ммоль) и пиридин (608,89 мг, 7,70 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (354,09 мг, 2,31 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-40% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 34,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 499,9.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =11,64 (уш.д, J=5,5 Гц, 1H), 11,02 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8

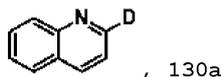
Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J=6,6 Гц, 1H), 5,67 (д, J=7,1 Гц, 1H).

Пример 130.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-D-хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 130

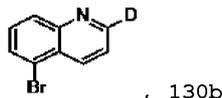


А. 2-D-хиолин, 130a



Раствор хиолин-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 8,66 ммоль), карбоната серебра(I) (238,85 мг, 0,87 ммоль) и дейтероксида (9 мл) в DMSO (45 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде бесцветного масла, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир: этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=0:100) с получением указанного в заголовке соединения (0,88 г, 78,049%) в виде бесцветного масла.

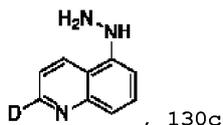
В. 5-Бром-2D-хиолин, 130b



1-Бромпирролидин-2,5-дион (1,203 г, 6,76 ммоль) добавляли к раствору 2-D-хиолин (0,88 г, 6,76 ммоль) в конц. H₂SO₄ (15 мл). Реакционную смесь выливали на 75 мл измельченного льда, доводили pH до 9,0, используя конц. водн NH₃, щелочную суспензию впоследствии экстрагировали с использованием этилацетата (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывали с использованием 1,0 М NaOH, впоследствии водой, высушивали (MgSO₄), фильтровали, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-0:100) с получением продукта относительно высокой чистоты, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (10-40% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, 27,6%).

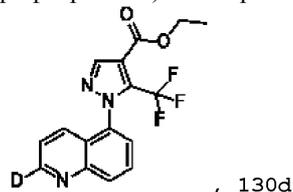
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 8,70 (1H, д, J=8,78 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,53 Гц), 8,09 (1H, д, J=7,53 Гц), 7,77-7,87 (2H, м).

С. 2-D-5-гидразинилхиолин, 130c



Димер хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (24,78 мг, 0,048 ммоль) и 4-(2-(ди((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)фосфино)фенил)морфолин (44,35 мг, 0,096 ммоль) добавляли к диоксану (10 мл), немедленно продували N₂. Полученный раствор перемешивали при комн. темп, в атмосфере N₂ в течение 10 мин и впоследствии добавляли к нему 2-метилпропан-2-олат натрия (183,88 мг, 1,91 ммоль) и 5-бром-2-D-хиолин (200 мг, 0,96 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и продували N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидратом гидразина (95,78 мг, 1,91 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N₂ в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (140 мг, 91,4%), который напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

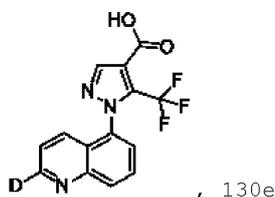
Д. Этил 1-(2-D-хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, 130d



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, (1,05 г, 4,37 ммоль), 2-D-5-гидразинилхиолин (140 мг, 0,87 ммоль) и этанол (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч.

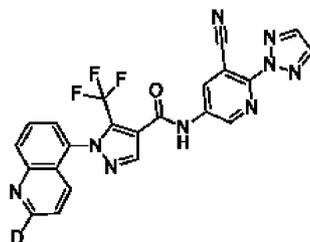
Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100/0-50/50) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 87,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 336,9.

Е. 1-(2-D-Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 130e



Гидроксид натрия (45,96 мг, 1,15 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(2-D-хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (260 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ/Н₂O 3:1 (12 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали растворитель под пониженным давлением и добавляли 20 мл Н₂O к смеси. Смесь подкисляли, используя 1М хлороводород, до pH 5 и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (200 мг, 84,695%).

Ф. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-D-хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 130

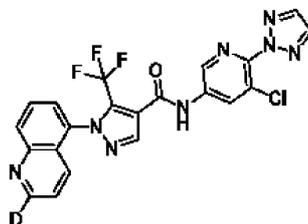


1-(2-D-хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (100 мг, 0,32 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил, (60,40 мг, 0,32 ммоль), пиридин (0,13 мл, 1,62 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,12 мл, 1,30 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (21-51% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 28,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 477,0.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 12,20 (1H, с), 9,93 (1H, д, J=2,51 Гц), 9,71 (1H, д, J=2,51 Гц), 9,43 (1H, с), 9,12-9,18 (3H, м), 8,73-8,84 (2H, м), 8,42-8,53 (2H, м).

Пример 131.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-D-хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 131



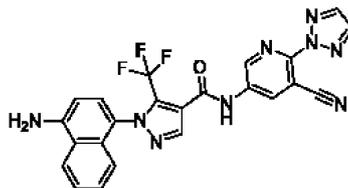
1-(2-D-хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (240,00 мг, 0,78 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, (152,31 мг, 0,78 ммоль), пиридин (0,31 мл, 3,89 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,285 мл, 3,12 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (25-55% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (183 мг, 48,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 485,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,40 (1H, с), 8,91 (1H, д, J=2,01 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,01 Гц),

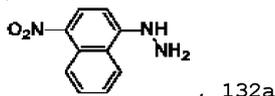
8,66 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=8,28 Гц), 8,21 (2H, с), 7,93-8,05 (2H, м), 7,64-7,74 (2H, м).

Пример 132.

1-(4-Аминонафтален-1-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 132

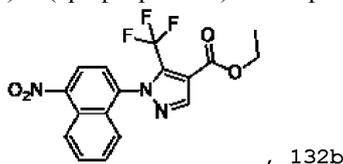


А. (4-Нитронафтален-1-ил)гидразин, 132а



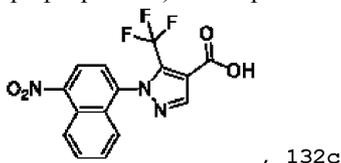
Раствор 1-фтор-4-нитронафтален (670 мг, 3,51 ммоль) в iPrOH (20 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (460 мг, 9,19 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ твердое вещество собирали, промывали H₂O (5 мл) и EtOH (5 мл) и впоследствии высушивали под вакуумом с получением продукта в виде твердого вещества желтоватого цвета (500 мг, 70,2%).

В. Этил 1-(4-нитронафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 132б



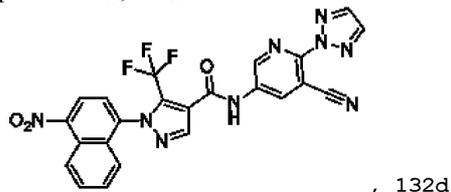
Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (827,39 мг, 3,445 ммоль), (4-нитронафтален-1-ил) гидразина (500 мг, 2,461 ммоль) и этанола (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100/0-0/100) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 85,7%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 380,0.

С. 1-(4-Нитронафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 132с



Гидроксид натрия (126,54 мг, 3,16 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(4-нитронафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (800 мг, 2,11 ммоль) в ТГФ/H₂O 1:1 (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, растворитель концентрировали под пониженным давлением и добавляли 20 мл H₂O к смеси. Смесь подкисляли, используя 1М хлороводород, до pH 5 и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали, концентрировали фильтраты под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (630 мг, 85,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 352,0.

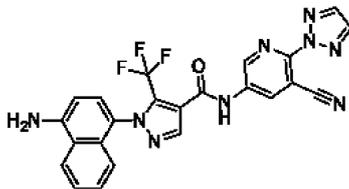
Д. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-нитронафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 132d



1-(4-Нитронафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (400 мг, 1,14 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, (212,02 мг, 1,14 ммоль), пиридин (0,46 мл, 5,69 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,42 мл, 4,56 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100/0-0/100) с полу-

чением указанного в заголовке соединения (0,41 г, 61,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 520,1.

Е. 1-(4-Аминонафтален-1-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 132

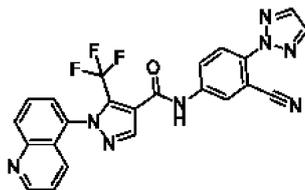


Fe (196,27 мг, 3,52 ммоль) и NH_4Cl (188,0 мг, 3,52 ммоль) добавляли к смеси N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-нитронафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (410 мг, 0,70 ммоль) в ТГФ (20 мл), H_2O (10 мл), MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл×2). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного твердого вещества коричневого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксидом аммония) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 63,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 490,0.

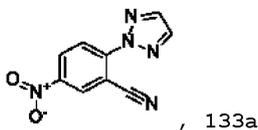
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,39 (1H, с), 9,10 (1H, д, $J=2,20$ Гц), 8,88 (1H, д, $J=2,43$ Гц), 8,49 (1H, с), 8,30 (2H, с), 8,15-8,24 (1H, м), 7,44-7,53 (2H, м), 7,40 (1H, д, $J=7,94$ Гц), 6,86-6,93 (1H, м), 6,78 (1H, д, $J=8,16$ Гц).

Пример 133.

N-(3-Циано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 133



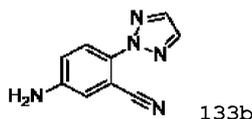
А. 5-Нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил, 133а



2-Фтор-5-нитробензонитрил (500 мг, 3,01 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (228,68 мг, 3,31 ммоль) и карбонат калия (832,02 мг, 6,02 ммоль) добавляли к MeCN (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали остаток с помощью EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 92,6%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta=8,72$ (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,55 (дд, $J=2,4, 9,0$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,03 (с, 2H).

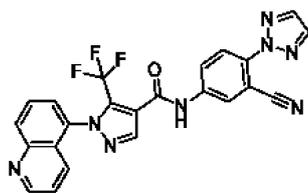
В. 5-Амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил, 133b



5-Нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил (600 мг, 2,79 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли Fe (1,25 г, 22,31 ммоль), NH_4Cl (1,19 г, 22,31 ммоль) и H_2O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч, фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл×3). Фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 82,1%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 186,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=8,08$ (с, 2H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=2,6, 8,8$ Гц, 1H), 5,98 (с, 2H).

С. N-(3-Циано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 133

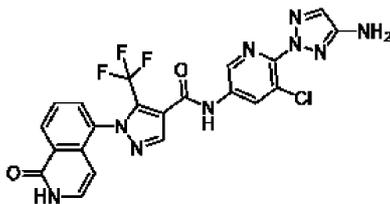


5-Амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил (110,98 мг, 0,58 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (120 мг, 0,39 ммоль) и пиридин (45,7 мг, 0,58 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (88,58 мг, 0,58 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (50 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 47,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 474,9.

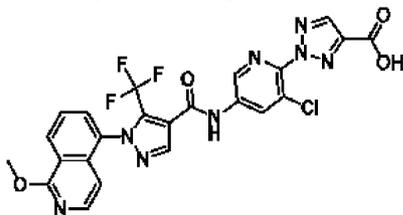
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,22 (с, 1H), 9,11 (дд, $J=1,9, 3,9$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,26-8,21 (м, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H).

Пример 134.

N-(6-(4-Амино-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 134



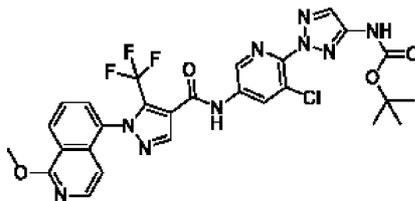
А. 2-(3-Хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота, 134a



, 134a

NaOH (72,62 мг, 1,82 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (600 мг, 0,91 ммоль) в ТГФ/ H_2O 1:1 (10 мл) и вводили в реакцию при 23°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением, к смеси добавляли 1M раствор HCl для доведения до pH 5, и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали с получением продукта. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 530,9.

В. Трет-бутил(2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат, 134b

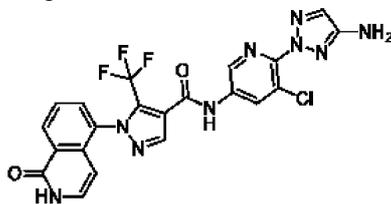


, 134b

К раствору 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 0,82 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (10 мл), добавляли DPPA (271,3 мг, 0,99 ммоль) и TEA (249,4 мкл, 2,47 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде ко-

ричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2:1 - петролейный эфир/этилацетат=1:2). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 630,0.

С. N-(6-(4-амино-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 134



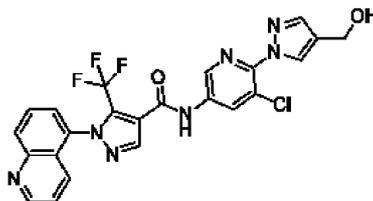
К трет-бутил (2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамату (180 мг, 0,27 ммоль) и конц. HCl (2 мл) добавляли *i*-PrOH (4 мл), перемешивали при 60°C в течение 2 ч.

Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (72-42% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксидом аммония) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 44,3%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 515,9.

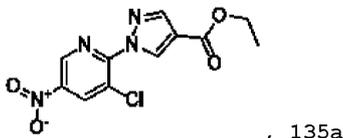
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 5,47 (с, 2H), 5,64 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,50 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,56 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,21 Гц, 1H).

Пример 135.

N-(3-Циано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 135

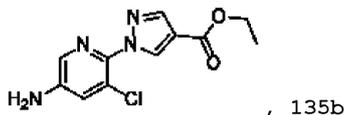


А. Этил 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 135а



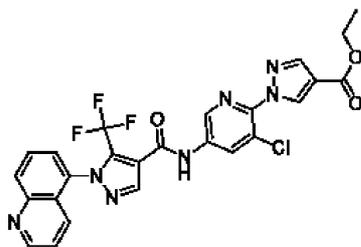
2,3-Дихлор-5-нитропиридин (500 мг, 2,59 ммоль), этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (435,7 мг, 3,11 ммоль) и карбонат цезия (1,01 г, 3,11 ммоль) добавляли к MeCN (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали остаток с использованием EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 84,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

В. Этил 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 135b



Этил 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (650 мг, 2,19 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли Fe (856,5 мг, 15,34 ммоль), NH₄Cl (820,4 мг, 15,34 ммоль) и H₂O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл×3). Фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 64,5%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 267,1.

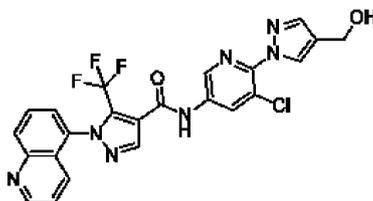
С. Этил 1-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 135с



, 135с

Этил 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (293,93 мг, 0,94 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (220 мг, 0,71 ммоль) и пиридин (83,77 мг, 1,06 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (162,39, 1,06 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 (40 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (40 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением (120 мг, 22,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 556,2.

D. N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 135

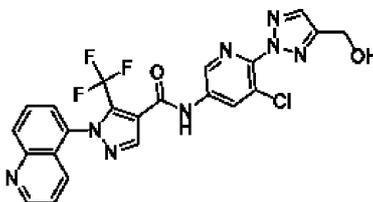


Этил 1-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (120 мг, 0,20 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и перемешивали при 0°C, добавляли порциями гидрид лития алюминия(III) (68,24 мг, 1,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (40 мл×2). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (22-52% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 33,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 513,9.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,56 (уш.с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 8,91 (уш.с, 1H), 8,73 (уш.с, 1H), 8,63 (уш.с, 1H), 8,35 (уш.д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,09 (уш.с, 1H), 7,96 (уш.д, $J=6,9, 18,2$ Гц, 2H), 7,81-7,62 (м, 3H), 4,43 (уш.с, 2H).

Пример 136.

N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 136

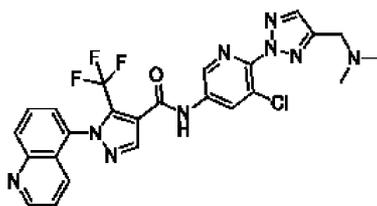


Метил 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (86 мг, 0,079 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) при 0°C, порциями добавляли LiAlH_4 (84 мг, 2,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч, впоследствии добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (76-46% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (17,3 мг, 5,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 514,9.

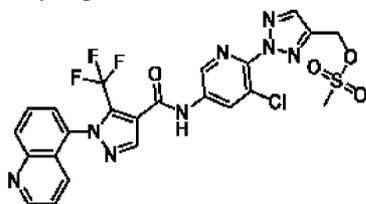
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 4,63 (с, 2H), 7,69-7,83 (м, 2H), 7,94-8,09 (м, 3H), 8,37 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,63-8,73 (м, 2H), 8,91 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,11 (дд, $J=3,97, 1,54$ Гц, 1H), 11,51 (с, 1H).

Пример 137.

N-(5-Хлор-6-(4-(диметиламино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 137



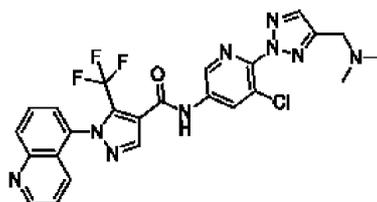
А. (2-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил метансульфонат, 137а



, 137а

Н-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (420 мг, 0,79 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) охлаждали до 0°C . Добавляли триэтиламин (239,84 мг, 2,37 ммоль), впоследствии добавляли по каплям метансульфонил хлорид (135,75 мг, 1,19 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, высушивали и напрямую использовали на следующей стадии.

В. Н-(5-Хлор-6-(4-(диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 137

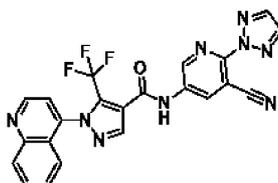


К (2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил метансульфонату (250 мг, 0,40 ммоль) добавляли Me_2NH в ТГФ (1М) (20 мл). Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (84-54% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (201 мг, 92,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 514,9.

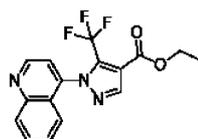
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,99 (с, 6H), 4,64 (с, 2H), 8,17-8,26 (м, 3H), 8,33-8,41 (м, 1H), 8,48-8,60 (м, 2H), 8,62-8,74 (м, 1H), 8,77 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,88 (уш.с, 1H), 9,29-9,48 (м, 1H).

Пример 138.

Н-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 138



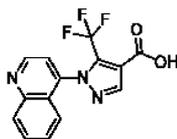
А. Этил 1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 138а



, 138а

Раствор 4-гидразинилхинолина, 60с (300 мг, 1,89 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (543,15 мг, 2,26 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением этил 1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (130 мг, 20,6% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 335,9.

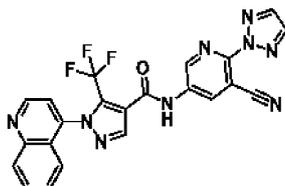
В. 1-(Хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 138b



, 138b

Раствор этил 1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 138a (130 мг, 0,61 ммоль), LiOH (16,27 мг, 0,39 ммоль) в EtOH/H₂O (2/1, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли 1N раствор HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (5 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали, а растворитель концентрировали с получением 1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 138b (119 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 308,0.

С. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксаид, соединение 138

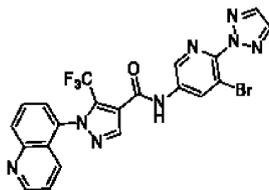


Оксихлорид фосфора (39,44 мкл, 0,42 ммоль) добавляли к раствору 1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 138b (67,35 мг, 0,21 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (59,08 мг, 0,32 ммоль) и пиридина (171,12 мкл, 2,12 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, к смеси добавляли 5 мл H₂O и добавляли насыщ. NaHCO₃ для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 56,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 475,9.

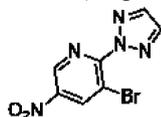
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,33 (д, J=8,16 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,61 Гц, 1H), 7,91-7,98 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,60 Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,19 (д, J=4,41 Гц, 1H), 11,47 (с, 1H).

Пример 139.

N-(5-Бром-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксаид, соединение 139



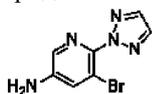
А. 3-Бром-5-нитро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, 139a



, 139a

Раствор 3-бром-2-хлор-5-нитропиридина (1 г, 4,21 ммоль), 1Н-1,2,3-триазола (582 мг, 8,42 ммоль), K₂CO₃ (1,74 г, 12,64 ммоль) в CH₃CN (30 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 3-бром-5-нитро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина, 139a (520 мг, 45,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 272,1.

В. 5-Бром-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 139b

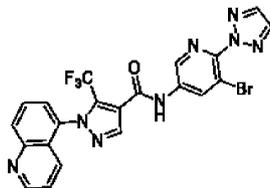


, 139b

Fe (323,50 мг, 5,78 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-5-нитро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-

ил)пиридина, 139a (520 мг, 1,93 ммоль) и NH_4Cl (515,10 мг, 9,63 ммоль) в MeOH (20 мл), ТГФ (20 мл) и H_2O (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч и впоследствии к суспензии добавляли водн. NaHCO_3 для доведения pH смеси до 9-10. Полученную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали остаток на фильтре с помощью CH_2Cl_2 (100 мл \times 3). Объединенные фильтраты промывали соевым раствором (200 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением 1b (310 мг, 67,1%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое напрямую использовали в следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 242,1.

С. N-(5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 139

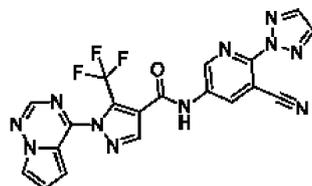


POCl_3 (232,263 мг, 1,515 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, 139b (200 мг, 0,83 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (232,69 мг, 0,76 ммоль) и пиридина (149,77 мг, 1,89 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, впоследствии к смеси добавляли 50 мл H_2O и 50 мл CH_2Cl_2 . Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO_4 фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl). Нужные фракции лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (86,8 мг, 20,8% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 528,9.

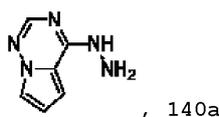
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,45 (с, 1H), 9,01-9,12 (м, 1H), 8,89-8,99 (м, 1H), 8,78-8,86 (м, 1H), 8,64-8,72 (м, 1H), 8,29-8,38 (м, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,90-8,02 (м, 2H), 7,69 (д, $J=3,09$ Гц, 2H).

Пример 140.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 140

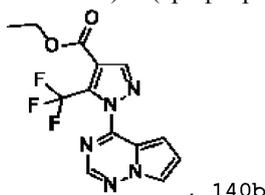


А. 4-Гидразинилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин, 140а



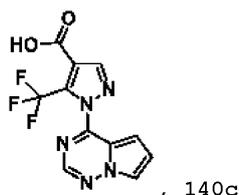
4-Хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (200 мг, 1,302 ммоль) растворяли в гидрате гидразина (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (200 мг, 100%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

В. Этил 1-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 140б



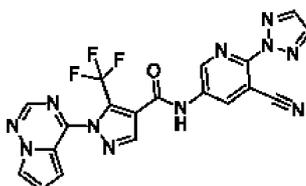
4-Гидразинилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (200 мг, 1,34 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (483,08 мг, 2,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества белого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петroleйный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/40) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 43,4%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 326,0.

С. 1-(Пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 140с



Этил 1-(пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (200 мг, 0,58 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Добавляли гидроксид натрия (46,51 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, доводили до pH 5 с использованием HCl (2N) и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (130 мг, 73,6%), в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) *m/z* M+1: 298,0.

D. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 140

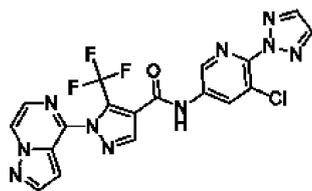


1-(Пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (130 мг, 0,43 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (95,57 мг, 0,51 ммоль) и пиридин (203,04 мг, 2,57 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (262,38, 1,71 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (87,1 мг, 43,5%). ЖХМС (ИЭР) *m/z* M+1: 465,9.

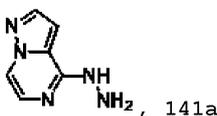
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ=11,52 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,37 (дд, J=1,4, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,28 (дд, J=1,3, 4,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=2,6, 4,4 Гц, 1H).

Пример 141.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 141

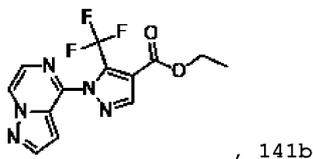


A. 4-Гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиазин, 141а



4-Хлорпиразоло[1,5-*a*]пиазин (300 мг, 1,95 ммоль) растворяли в гидрате гидразина (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, 100%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

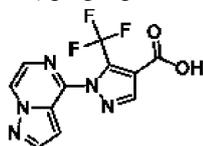
B. Этил 1-(пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 141б



4-Гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиазин (300 мг, 2,01 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (966,16 мг, 4,02 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, впоследствии концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/40) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 61,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 326,0.

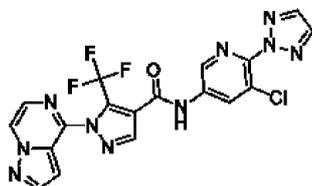
С. 1-(Пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоновая кислота, 141с



, 141с

Этил 1-(пиазоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксилат (500 мг, 1,23 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Добавляли гидроксид натрия (98,4 мг, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, впоследствии доводили до рН 5, используя НСl (2 N). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (400 мг, 89,2%), в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 298,2.

D. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиазидин-3-ил)-1-(пиазоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, соединение 141

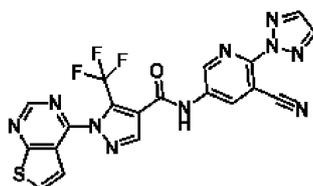


1-(Пиазоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоновую кислоту (250 мг, 0,69 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиазидин-3-амин (161,0 мг, 0,82 ммоль) и пиазидин (325,52 мг, 4,12 ммоль) растворяли в СН₂Сl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (420,67, 2,74 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч, впоследствии добавляли насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали смесь с использованием СН₂Сl₂ (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.) СН₃CN и H₂O с 0,05% НСl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (22,4 мг, 6,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 474,9.

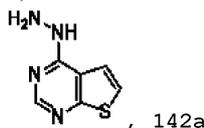
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,42 (с, 1Н), 9,05 (дд, J=4,85, 0,88 Гц, 1Н), 8,81 (д, J=2,21 Гц, 1Н), 8,63 (д, J=2,43 Гц, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,37 (д, J=2,43 Гц, 1Н), 8,17 (с, 2Н), 7,96 (д, J=4,63 Гц, 1Н), 7,11 (дд, J=2,32, 0,77 Гц, 1Н).

Пример 142.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиазидин-3-ил)-1-(тиено[2,3-д]пиазидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, соединение 142



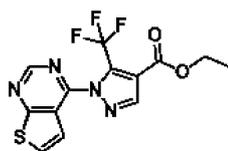
A. 4-Гидразинилтиено[2,3-д]пиазидин, 142а



, 142а

Раствор 4-хлортиено[2,3-д]пиазидина (450 мг, 2,64 ммоль) в гидразине (5 мл, 98%) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали с использованием 2 мл воды. Твердое вещество собирали и высушивали с получением 4-гидразинилтиено[2,3-д]пиазидин, 142а (400 мг, 91,3% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 166,9.

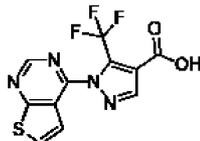
В. Этил 1-(тиено[2,3-д]пиазидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксилат, 142b



, 142b

Раствор 4-гидразинилтиено[2,3-d]пиримидина, 142a (400 мг, 2,41 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1040 мг, 4,33 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, очищали неочищенный продукт посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением этил 1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 142b (700 мг, 85,0% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 343,1.

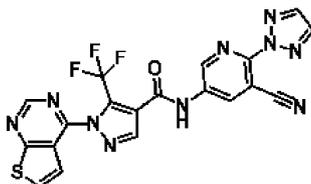
С. 1-(Тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 142с



, 142с

Раствор этил 1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 142b (120 мг, 0,35 ммоль), LiOH·H₂O (22,07 мг, 0,53 ммоль) в EtOH/H₂O (2/1, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1N раствор HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 142с (90 мг, 81,7% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 314,9.

Д. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 142

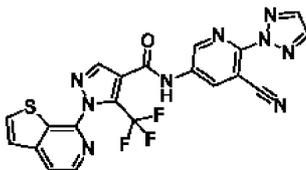


Оксихлорид фосфора (53,39 мкл, 0,57 ммоль) добавляли к раствору 1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 142с (90 мг, 0,29 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (58,65 мг, 0,32 ммоль) и пиридина (231,64 мкл, 2,86 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, к смеси добавляли 5 мл H₂O и насыщ. NaHCO₃ для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (5 мл×3), объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (36-66% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 27,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 482,9.

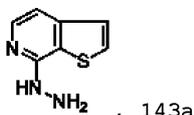
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,78 (д, J=6,17 Гц, 1H), 8,24 (д, J=6,17 Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,21 (с, 1H), 11,52 (с, 1H).

Пример 143.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-c]пиримидин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 143



А. 7-Гидразинилтиено[2,3-с]пиримидин, 143а

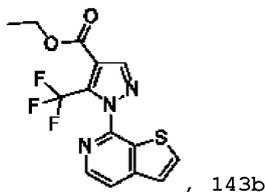


, 143а

7-Хлортиено [2,3-с] пиримидин (300 мг, 1,06 ммоль) в NH₂NH₂·H₂O (5 мл) перемешивали при 26°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (20×3 мл). Растворитель концентрировали

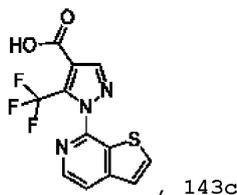
под пониженным давлением с получением нужного соединения, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

В. Этил 1-(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 143b



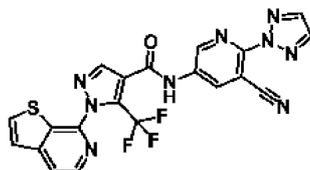
7-Гидразинилтиено[2,3-с]пиридин (200 мг, 1,21 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (436,11 мг, 1,82 ммоль) в EtOH (5 мл) и вводили в реакцию при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, впоследствии очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат 60:40). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 341,9.

С. 1-(Тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 143с



NaOH (20,56 мг, 0,51 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (120 мг, 0,34 ммоль) в EtOH/H₂O=1:1 (5 мл) и вводили в реакцию при 28°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением нужного соединения. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 313,9.

Д. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 143

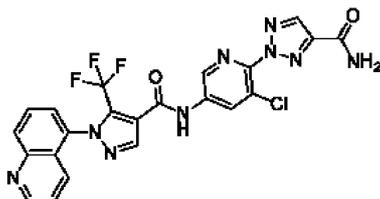


1-(Тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0,22 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил (50 мг, 0,27 ммоль) и POCl₃ (41,18 мг, 0,27 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли пиридин (53,11 мг, 0,67 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, впоследствии добавляли насыщ. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH₂Cl₂ (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (54-27% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 49,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 482,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,73 (д, J=5,29 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5,29 Гц, 1H), 8,25-8,35 (м, 3H), 8,49 (д, J=5,29 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,50 (с, 1H).

Пример 144.

2-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, соединение 144



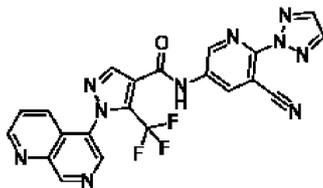
2-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (80 мг, 0,15 ммоль), NH₄Cl (23,23 мг, 0,43 ммоль), HATU (82,56 мг, 0,22 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и добавляли DIEA (93,54 мг, 0,72 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли насыщ. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концен-

трировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (66-36% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 47,5%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 529,2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,74-7,87 (м, 3H), 8,00-8,10 (м, 2H), 8,15 (уш.с, 1H), 8,42 (д, $J=8,53$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,73-8,81 (м, 2H), 9,01 (д, $J=2,26$ Гц, 1H), 9,16 (дд, $J=4,27, 1,51$ Гц, 1H), 11,64 (с, 1H).

Пример 145.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 145

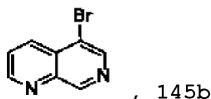


А. 5-Бром-8-гидразинил-1,7-нафтиридин, 145а



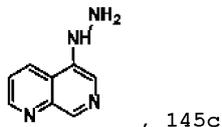
5-Бром-8-хлор-1,7-нафтиридин (800 мг, 3,29 ммоль) растворяли в гидрате гидразина (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли с получением нужного продукта в виде желтого масла (785 мг, 100%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

В. 5-Бром-1,7-нафтиридин, 145b



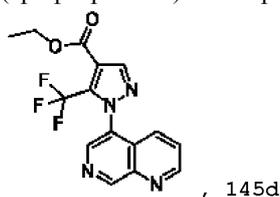
5-Бром-8-гидразинил-1,7-нафтиридин (785 мг, 3,29 ммоль) растворяли в воде (10 мл) и уксусной кислоте (30 мл). Добавляли сульфат меди(II) (524,48 мг, 3,29 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли, добавляли 30%-ый $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (50 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 59,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 208,8.

С. 5-Гидразинил-1,7-нафтиридин, 145с



5-Бром-1,7-нафтиридин (340 мг, 1,63 ммоль), димер хлорида палладия(ii)(пи-циннамил) (42,13 мг, 0,081 ммоль), N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолин (75,41 мг, 0,16 ммоль) и трет-бутоксид натрия (624,56 мг, 6,51 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) в атмосфере N_2 . Добавляли гидрат гидразина (162,84 мг, 3,25 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали и промывали твердое вещество с помощью 10 мл CH_2Cl_2 . Растворитель разделяли между H_2O (10 мл) и CH_2Cl_2 (50 \times 2 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 99,8%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 161,1.

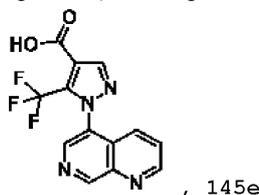
Д. Этил 1-(1,7-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 145d



5-Гидразинил-1,7-нафтиридин (260 мг, 1,62 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли этил 2-(этоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (467,8 мг, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

вали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 17,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 337,0.

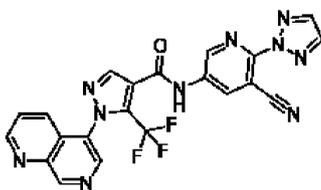
Е. 1-(1,7-Нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 145е



Этил-(1,7-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (100 мг, 0,27 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Добавляли гидроксид лития (64,1 мг, 2,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч.

Реакционную смесь доводили до pH 5, используя HCl (2 N), экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (75 мг, 90,9%), в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 309,0.

Ф. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 145

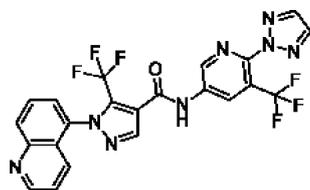


1-(1,7-Нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (75 мг, 0,24 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрил (54,36 мг, 0,29 ммоль), пиридин (115,49 мг, 1,46 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (149,25 мг, 0,97 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч, добавляли насыщ. NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (22-52% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 30,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 477,0.

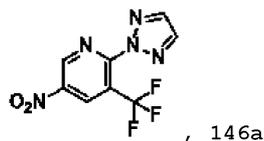
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,50 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,22 (дд, J=1,5, 4,2 Гц, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,94 (дд, J=4,2, 8,6 Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H).

Пример 146.

N-(6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 146



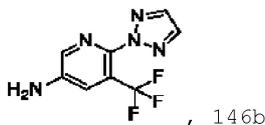
А. 5-Нитро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин, 146а



К раствору 3-хлор-4-фторнитробензола (1,2 г, 6,84 ммоль) и 2Н-1,2,3-триазола (0,567 г, 8,20 ммоль) в безводном ДМА (5 мл) добавляли K₂CO₃ (1,89 г, 13,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (10 мл×3). Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 2-хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина, 146а (600 мг, 65,6% выход) в виде твердого вещества

желтого цвета.

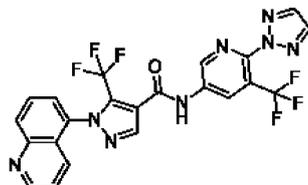
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 8,37 (с, 2H), 9,16 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 9,68 (д, $J=2,21$ Гц, 1H).
В. 6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин, 146b



К раствору 5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридина (550 мг, 1,78 ммоль) в $\text{MeOH/ТГФ/Н}_2\text{O}$ (5 мл/10 мл/5 мл) добавляли железо (593 мг, 10,61 ммоль) и хлорид аммония (568 мг, 10,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, к смеси добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH до 7 ~ 9. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали органический растворитель. Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (10 мл \times 3). Отделенный органический слой высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали растворитель с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением этил 6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин, 146b (400 мг, 82,2% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 230,0;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 6,38 (с, 2H), 7,43 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 8,08 (д, $J=2,43$ Гц, 1H).

С. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 146

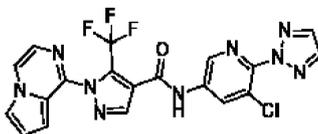


Оксихлорид фосфора (75,85 мкл, 0,39 ммоль) добавляли к раствору 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 3b (100 мг, 0,33 ммоль), 6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (89,51 мг, 0,39 ммоль) и пиридина (263,26 мкл, 3,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, к смеси добавляли 5 мл H_2O и добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (5 мл \times 3), объединенные органические экстракты высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (42-72% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 70,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 518,9.

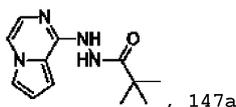
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,62-7,66 (м, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 2H), 8,22 (с, 2H), 8,35 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,91 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,08 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,19 (с, 1H), 11,45 (с, 1H).

Пример 147.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 147

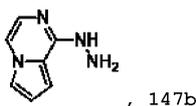


А. N'-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)пивалогидразид, 147a



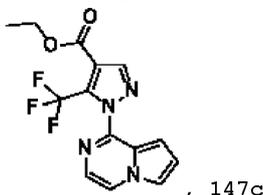
Смесь 1-хлорпирроло[1,2-а]пиазина (200 мг, 1,31 ммоль) и пивалогидразида (346,47 мг, 2,62 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали путем FCC (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30). Растворитель концентрировали с получением неочищенного продукта (200 мг, 61,5%).

В. 1-Гидразинилпирроло[1,2-а]пиазин, 147b



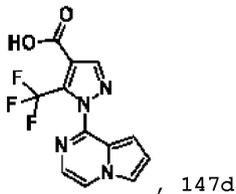
Смесь N¹-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)пивалогидазида (0,18 г, 0,73 ммоль) и HCl в диоксане (1 мл) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (133,85 мг, 100%).

С. Этил 1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксилат, 147с



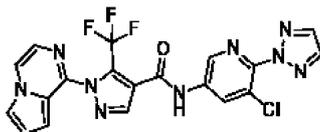
Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (348,25 мг, 1,45 ммоль), 1-гидразинилпирроло[1,2-а]пиазина (133,85 мг, 0,73 ммоль), DIEA (0,468 г, 3,63 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100/0-70/30) с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 58,7%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 325,0.

D. 1-(Пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоновая кислота, 147d



Гидроксид натрия (34,05 мг, 0,85 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксилата (160 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ/Н₂O=1:1 (10 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали растворитель под пониженным давлением и добавляли 20 мл Н₂O к смеси. Смесь подкисляли, используя 1М хлороводород, до pH 5 и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, 79,3%).

E. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиадин-3-ил)-1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, соединение 147

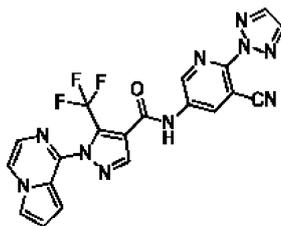


1-(Пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0,34 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиадин-3-амин, (66,04 мг, 0,34 ммоль) и пиадин (0,14 мл, 1,69 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,12 мл, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (38-68% (об./об.) CH₃CN и Н₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 40,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 473,9;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 8,78 (1H, с), 8,70 (1H, д, J=2,20 Гц), 8,34 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=4,85 Гц), 8,03 (2 H, с), 7,88 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=4,85 Гц), 6,99-7,07 (1H, м), 6,87 (1H, д, J=4,19 Гц).

Пример 148.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиадин-3-ил)-1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, соединение 148

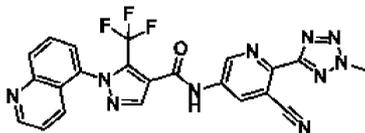


1-(Пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбовую кислоту (180 мг, 0,18 ммоль, 30% чистота), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (33,94 мг, 0,18 ммоль) и пиридин (43,26 мг, 0,55 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (41,93 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (43-63% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 12,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 454,9,0;

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,07 (уш.с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,31-8,39 (м, 2H), 8,15 (уш.с, 2H), 7,89 (д, $J=1,32$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=4,63$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=4,19, 2,65$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=4,19$ Гц, 1H).

Пример 149.

N-(5-Циано-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, соединение 149



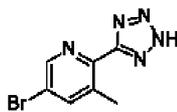
A. 1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбоксамид, 149а



, 149а

НАТУ (2,79 г, 7,32 ммоль) добавляли к раствору 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиазол-4-карбовой кислоты, 3b (1,5 г, 4,88 ммоль), NH_3 /диоксана (19,53 мл, 9,77 ммоль) и DIEA (1,26 г, 9,77 ммоль) в CH_2Cl_2 . Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч, к смеси добавляли 50 мл H_2O и 50 мл этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO_4 , а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат=100:5-100:50) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 63,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

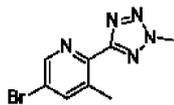
B. 5-Бром-3-метил-2-(2Н-тетразол-5-ил)пиридин, 149b



, 149b

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метилпиколионитрила (3,43 г, 17,39 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли хлорид цинка (II) (2,37 г, 17,39 ммоль) и азид натрия (1,47 г, 22,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Раствор напрямую использовали на следующей стадии.

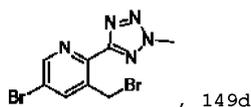
C. 5-Бром-3-метил-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиридин, 149c



, 149c

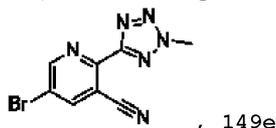
К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метил-2-(2Н-тетразол-5-ил)пиридина (2 г, 8,33 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли карбонат калия (5,76 г, 41,66 ммоль) и йодметан (5,20 г, 36,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-60:40) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 23,1%) в виде твердого вещества белого цвета.

D. 5-Бром-3-(бромметил)-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиридин, 149d



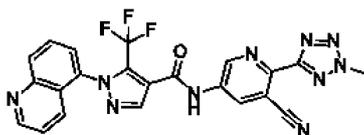
Бензойный пероксидангидрид (28,60 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-3-метил-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридина (0,3 г, 1,18 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (185,67 мг, 0,65 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением и экстрагировали с использованием ацетата (30 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением указанного в заголовке соединения (326 мг, 24,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 333,8.

Е. 5-Бром-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)никотинитрил, 149e



Дийод (333,84 мг, 1,32 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-3-(бромметил)-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридина (296,00 мг, 0,26 ммоль) в гидрате аммония (5 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением и экстрагировали с использованием ацетата (30 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 267,0.

Ф. N-(5-Циано-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 149

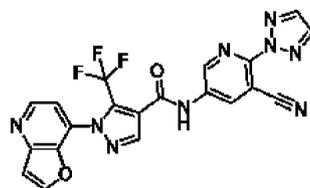


Смесь 5-бром-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)никотинитрила (160,0 мг, 0,31 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид (188,76 мг, 0,62 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата натрия (118,47 мг, 1,23 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и добавляли трис(дибензилиденактон)дипалладий(0) (56,44 мг, 0,062 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (35,67 мг, 0,062 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (26-46% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 17,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 490,9;

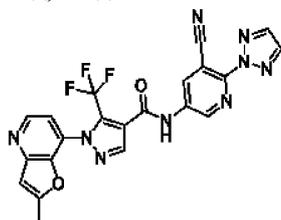
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,46 (1H, с), 9,27 (1H, д, J=2,43 Гц), 9,04 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,63 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=8,38 Гц), 7,93-7,99 (1H, м), 7,89-7,93 (1H, м), 7,64-7,69 (1H, м), 7,58-7,63 (1H, м), 4,50 (3H, с).

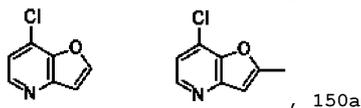
Пример 150 и пример 151.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 150

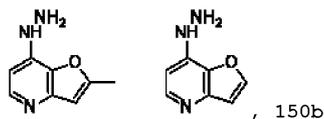


N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилфуоро[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 151

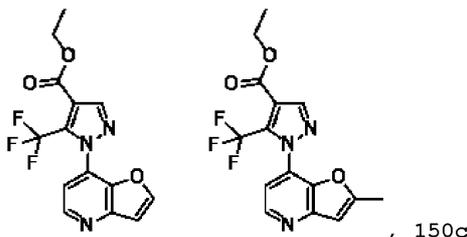


А. Смесь 7-хлор-2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридина с 7-хлорфуоро[3,2-*b*]пиридином, 150a

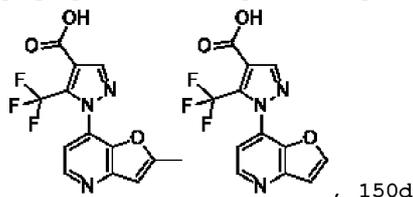
Смесь 7-хлор-2-йодфуоро[3,2-*b*]пиридина (180 мг, 0,66 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (30 мг, 0,064 ммоль), метилбориновой кислоты (50 мг, 0,84 ммоль) и K_3PO_4 (628 мг, 1,93 ммоль) в диоксане (6 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли диацетоксипалладий (7,23 мг, 0,032 ммоль) в атмосфере N_2 и нагревали при $100^\circ C$ в течение 10 ч. Смесь экстрагировали с использованием $EtOAc$ (10 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/ $EtOAc$ =100:0-50:50). Собирали нужную фракцию и удаляли растворитель с получением нужного продукта в виде коричневого масла. (80 мг, 35% выход).

В. Смесь 7-гидразинил-2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридина и 7-гидразинилфуоро[3,2-*b*]пиридина, соединения 150b

Смесь 7-хлор-2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридина и 7-хлорфуоро[3,2-*b*]пиридина (80 мг, 0,23 ммоль) и гидрата гидразина (95 мг, 1,9 ммоль) нагревали при $50^\circ C$ в течение ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением и продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

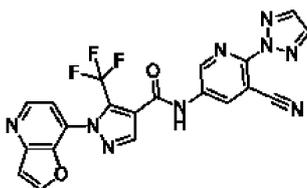
С. Смесь этил 1-(2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата и этил 1-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 150c

Смесь 7-гидразинил-2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридина и 7-гидразинилфуоро[3,2-*b*]пиридина (65 мг, 0,21 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (111,96 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи FCC (элюент:петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 35% выход) в виде коричневого масла.

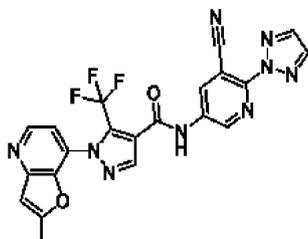
D. Смесь 1-(2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и 1-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 150d

Смесь этил 1-(2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата и этил 1-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (50 мг, 0,075 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и воде (1 мл). Добавляли гидроксид лития (62,95 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 1 ч. ТГФ удаляли и промывали полученный остаток эфиром (5 мл). К водному слою добавляли 3М HCl для доведения рН смеси до 1 и экстрагировали водную фазу с использованием $EtOAc$ (5 мл \times 3). Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтраты концентрировали с получением продукта в виде коричневого масла (50 мг).

Е. N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 150



N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 151



Смесь 1-(2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и 1-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,082 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрила (15,3 мг, 0,082 ммоль) и пиридина (19,5 мг, 0,25 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (18,9 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (30 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (22-52% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 150 (5 мг, 13%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 465,9.

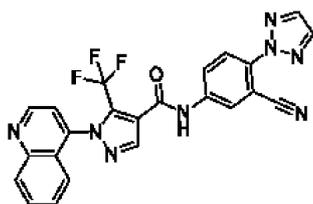
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,07 (уш.с, 1H) 8,89 (д, $J=2,43$ Гц, 1H) 8,79 (д, $J=5,51$ Гц, 1H) 8,47 (с, 1H) 8,34 (д, $J=2,43$ Гц, 1H) 8,14 (с, 2H) 7,71 (д, $J=5,29$ Гц, 1H) 7,28 (д, $J=2,43$ Гц, 1H); и

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилфуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 151 (4 мг, 10%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,06 (с, 1H), 8,90 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,68 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=1,10$ Гц, 1H), 2,61 (д, $J=0,88$ Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 480,0.

Пример 152.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 152

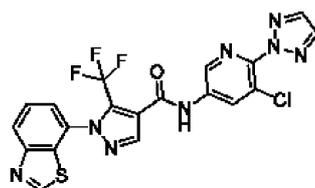


Оксихлорид фосфора (48,54 мкл, 0,52 ммоль) добавляли к раствору 1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, (80 мг, 0,26 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрила (53,04 мг, 0,29 ммоль) и пиридина (210,61 мкл, 2,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, впоследствии к смеси добавляли 5 мл H_2O . Добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (5 мл \times 3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 36,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 475,0.

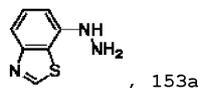
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн 7,34 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=4,41$ Гц, 1H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,11-8,16 (м, 1H), 8,22 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,26-8,28 (м, 2H), 8,43 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,18 (д, $J=4,63$ Гц, 1H), 11,22 (с, 1H).

Пример 153.

1-(Бензо[d]триазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 153



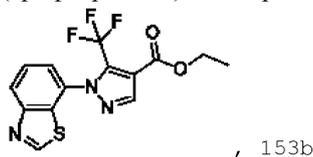
А. 7-Гидразинилбензо[d]тиазол, 153а



Смесь димера хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (24,2 мг, 0,047 ммоль) и N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолина (43,31 мг, 0,093 ммоль) в диоксане (2,5 мл) продували аргоном (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 7-бромбензо[d]тиазол (200 мг, 0,93 ммоль) и t-BuONa (179,56 мг, 1,87 ммоль) и продували аргоном (4×).

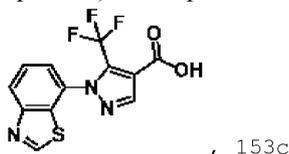
Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидразином (93,53 мг, 1,87 ммоль) посредством шприца и продували аргоном (4×). Далее смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 7-гидразинилбензо[d]тиазол (150 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества черного цвета.

В. Этил 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 153b



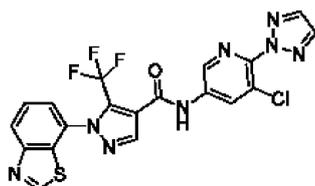
Раствор 7-гидразинилбензо[d]тиазола, 153а (150 мг, 0,91 ммоль) и этил 2-(этоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (327 мг, 1,36 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 42,0% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

С. 1-(Бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 153с



Раствор этил 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 153b (130 мг, 0,38 ммоль), LiOH·H₂O (23,98 мг, 0,57 ммоль) в EtOH/H₂O (2/1, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1N раствор HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 83,8% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

D. 1-(Бензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 153



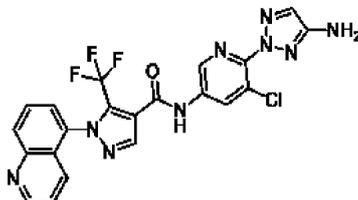
Оксихлорид фосфора (39,71 мкл, 0,43 ммоль) добавляли к раствору 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 153с (66,73 мг, 0,21 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (50 мг, 0,26 ммоль) и пиридина (172,28 мкл, 2,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли к смеси 5 мл H₂O. Добавляли насыщ. NaHCO₃ для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH₃CN и H₂O с

0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 60,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 490,9.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,69 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 8,06 (с, 2H), 8,32 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,72 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,36 (с, 1H).

Пример 154.

N-(6-(4-Амино-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 154

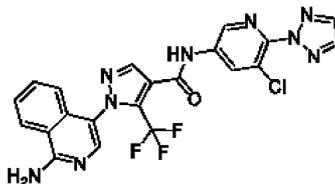


К раствору 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, соединение 109 (160 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (5 мл), добавляли DPPA (95,92 мг, 0,35 ммоль) и TEA (118,83 мкл, 0,87 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 30,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 499,9.

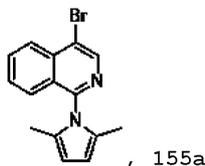
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 5,51 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,91-8,01 (м, 2H), 8,33 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,58-8,62 (м, 2H), 8,79 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,06 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,23 (уш.с, 1H).

Пример 155.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 155

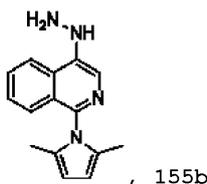


А. Этил 1-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 155a



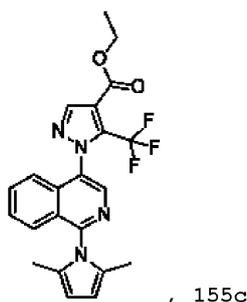
Раствор 4-бромизохинолин-1-амина (5,5 г, 24,656 ммоль), гексан-2,5-диона (3,377 г, 29,59 ммоль) и *p*-TSA (93,8 мг, 0,49 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 36 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 42,7% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 302,9.

В. 1-(2,5-Диметил-1H-пиррол-1-ил)-4-гидразинилизохинолин, 155b



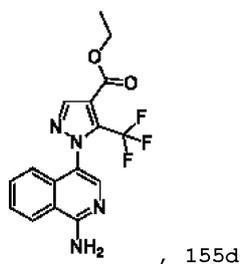
Смесь этил 1-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 155a (2,6 г, 8,63 ммоль), гидразина (864,30 мг, 17,27 ммоль), димера хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (134,17 мг, 0,26 ммоль) и N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолина (240,14 мг, 0,52 ммоль) и *t*-BuONa (2486,21 мг, 25,90 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 60°C в течение 10 ч. После фильтрации через слой диатомитовой земли смесь разделяли между H_2O (50 мл) и CH_2Cl_2 (100×3 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 253.

С. Этил 1-(1-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 155с



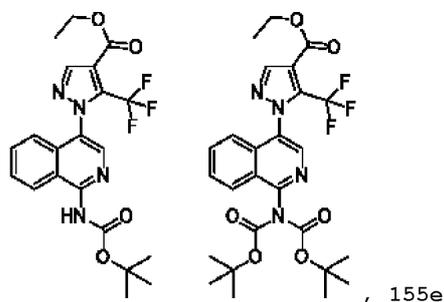
Раствор 1-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-4-гидразинилизохинолина, 155b (3,3 г, 8,63 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (2,90 г, 12,09 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта (3,5 г, 94,6% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 429.

Д. Этил 1-(1-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 155d



Раствор этил 1-(1-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 4с (3,4 г, 7,94 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (13,24 г, 190,47 ммоль) в EtOH (120 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Растворитель удаляли и подщелачивали остаток путем добавления насыщ. раствора NaHCO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои собирали, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 57,6% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 350,9.

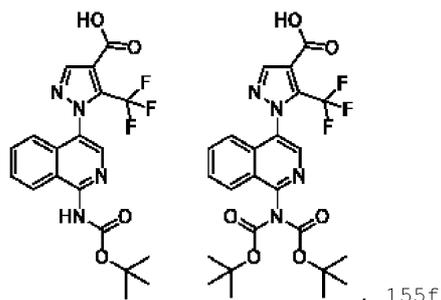
Е. Смесь этил 1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата и этил 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 155е



Раствор этил 1-(1-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 155d (600 мг, 1,71 ммоль) и Voc_2O (1121,47 мг, 5,14 ммоль), DMAP (10,46 мг, 0,086 ммоль) и TEA (715,22 мкл, 5,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 68,9% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

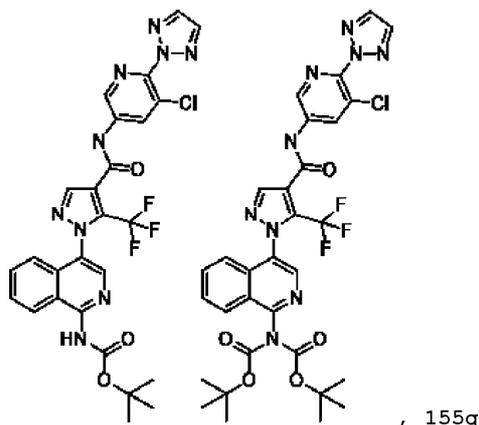
Ф. Смесь 1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты; 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-

пиразол-4-карбоновой кислоты, 155f



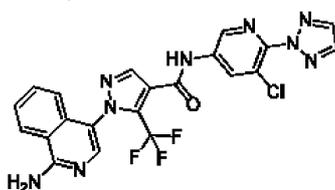
Раствор из смеси этил 1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата и этил 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 4e (420 мг, 0,42 ммоль) и LiOH (35,22 мг, 0,84 ммоль) в ТГФ/Н₂O (2/1, 0,75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1N раствор HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества белого цвета.

Г. Смесь трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата и ди-трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата, 155g



Оксихлорид фосфора (63,18 мкл, 0,68 ммоль) добавляли к раствору из смеси 1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты; 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 155f (150 мг, 0,15 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (86,18 мг, 0,44 ммоль) и пиридина (274,09 мкл, 3,39 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли 5 мл воды. Добавляли насыщ. NaHCO₃ для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 544,2.

Н. 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 155



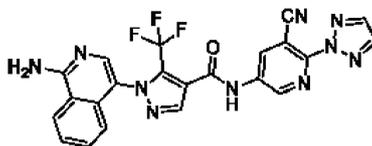
Смесь трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата и ди-трет-бутил(4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата, 155д (180 мг, 0,12 ммоль) и HCl в диоксане (4N, 1,3 мл) в CH₂Cl₂ (2,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ. NaHCO₃ для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали

досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (14-44% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 70,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 499,9.

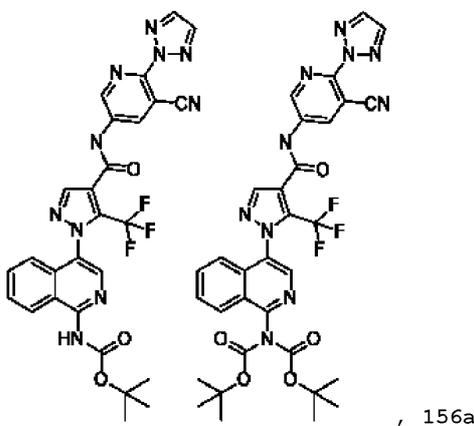
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,04 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=7,50$ Гц, 1H), 7,97-8,03 (м, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,64-8,75 (м, 3H), 8,90 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 9,57 (уш.с, 2H), 11,48 (с, 1H).

Пример 156.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 156

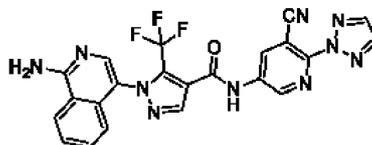


А. Смесь трет-бутил (4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата и ди-трет-бутил (4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата, 156a



Оксихлорид фосфора (97,104 мкл, 1,042 ммоль) добавляли к раствору из смеси 1-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 155f (220 мг, 0,22 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (145,46 мг, 0,71 ммоль) и пиридина (421,29 мкл, 5,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта (300 мг). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 535,1.

В. 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 156

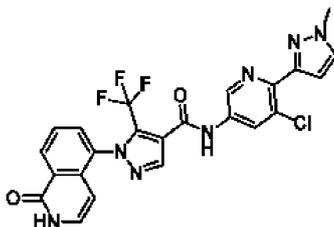


Смесь трет-бутил (4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата и ди-трет-бутил (4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)карбамата, 156a (300 мг, 0,20 ммоль) и HCl в диоксане (4N, 1,3 мл) в CH_2Cl_2 (2,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (25-55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 49,3%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 491,1;

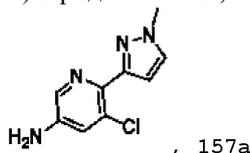
^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ ч./млн 9,06 (уш.с, 1H), 8,83 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,11 (уш.с, 2H), 7,98-8,05 (м, 2H), 7,86-7,95 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,21 (д, $J=8,38$ Гц, 1H).

Пример 157.

N-(5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 157

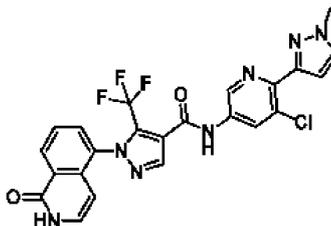


А. 5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин, 157а



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (176,56 мг, 0,19 ммоль) и Xphos (183,83 мг, 0,39 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-5-хлорпиридин-3-амин (800 мг, 3,86 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1203,52 мг, 5,78 ммоль) и K_3PO_4 (2,456 г, 11,57 ммоль) в диоксане/ H_2O (6/1, 20 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 157а (530 мг, 59,0% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 209,1.

В. N-(5-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 157

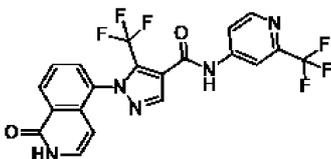


Оксихлорид фосфора (115,35 мкл, 1,24 ммоль) добавляли к раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (400 мг, 1,24 ммоль), 5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин (344,28 мг, 1,49 ммоль) и пиридина (1000,9 мкл, 12,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл) и насыщ. NaHCO_3 для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (5 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Mg_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (29-59% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 29,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 513,9.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 3,94 (с, 3H), 5,67 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=6,50$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 8,42-8,48 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,88 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 11,13 (с, 1H), 11,64 (уш.д, $J=5,51$ Гц, 1H).

Пример 158.

1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 158



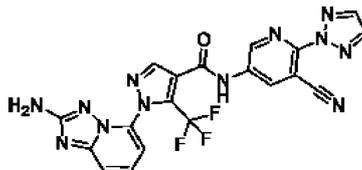
Оксихлорид фосфора (6,64 г, 43,3 ммоль) добавляли к раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (7,60 г, 21,7 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-4-амин (3,51 г, 21,7 ммоль) в пиридине (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (500 мл). Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (500 мл×3). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а

фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (5-60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl). Собирали нужную фракцию и доводили pH до 7-8 водным NaHCO_3 (10%). Органический растворитель концентрировали под пониженным давлением, и образовывалось белое твердое вещество. Твердое вещество собирали и промывали водой (3×300 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (5,90 г, 58,1%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 467,9;

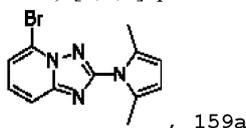
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 5,66 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,67 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=5,62, 1,65 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,16 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,51 Гц, 1H), 11,35 (с, 1H), 11,64 (уш.д, J=5,29 Гц, 1H).

Пример 159.

1-(2-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 159

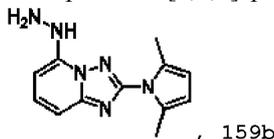


А. 5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 159а



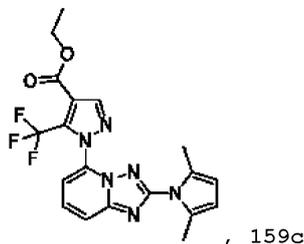
Гексан-2,5-дион (428,6 мг, 3,76 ммоль) добавляли к раствору 5-бром- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (400 мг, 1,88 ммоль) и уксусной кислоты (215 мкл) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 155°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина в виде твердого вещества желтого цвета (500 мг, 91%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 292,9.

В. 2-(2,5-Диметил-1H-пиррол-1-ил)-5-гидразинил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 159b



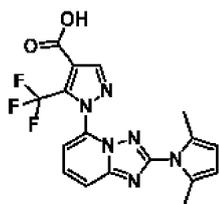
5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (500 мг, 1,72 ммоль) в моногидрате гидразина (1 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (2 мл×3). Твердое вещество собирали и высушивали с получением 2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-5-гидразинил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина в виде твердого вещества белого цвета (416 мг, неочищенный продукт).

С. Этил 1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, 159с



Этил (Z)-2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (824,8 мг, 3,43 ммоль) добавляли к раствору 2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-5-гидразинил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (416 мг, 1,72 ммоль) в этаноле (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением этил 1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (650 мг, 90%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 419,1.

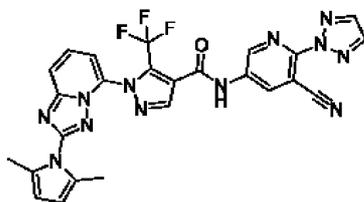
Д. 1-(2-(2,5-Диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновая кислота, 159d



, 159d

Моногидрат гидроксида лития (49,7 мг, 1,2 ммоль) добавляли к этил 1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилату (330 мг, 0,79 ммоль) в смеси этанол/вода (2:1, 3 мл) и перемешивали смесь при кт в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в 2 мл воды и добавляли 1M HCl для доведения pH до 6 ~ 7. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали с получением 1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (307 мг, неочищенный продукт).

Е. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, 159e

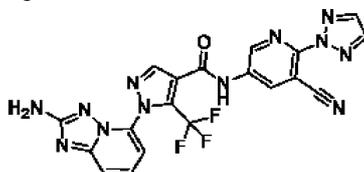


, 159e

К раствору 1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,77 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, 7b (172 мг, 0,922 ммоль) и пиридина (622 мкл, 7,69 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям POCl₃ (143,3 мкл, 1,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл), насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и довели pH до 7-8. Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (5 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (260 мг, 60%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,16 (с, 6H), 5,86 (с, 2H), 7,94 (д, J=6,61 Гц, 1H), 8,03 (т, J=8,27 Гц, 1H), 8,25 (д, J=9,04 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 558,9.

Ф. 1-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 159

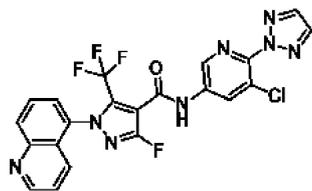


Раствор N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (200 мг, 0,357 ммоль) в ТФУ (2 мл) и смеси диоксан/вода (4:1, 4 мл) перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ к смеси для доведения pH до 7 ~ 8. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (5 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (25-55% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 mM NH₄HCO₃) с получением 1-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (12 мг, 7% выход).

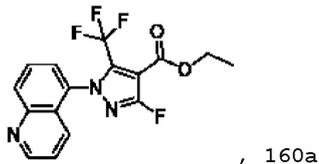
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,46 (дд, J=5,95, 2,20 Гц, 1H), 7,65-7,74 (м, 2H), 8,31 (с, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,20 Гц, 1H), 9,17 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,55 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 558,9.

Пример 160.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соед. 160

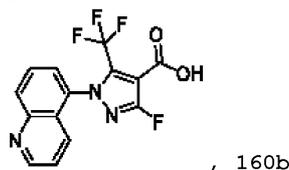


А. Этил 3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 160а



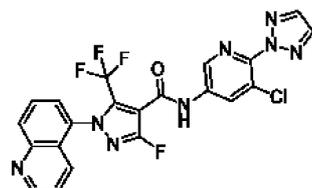
Этил 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 13b (1 г, 2,98 ммоль) растворяли в ацетонитриле (8 мл) и добавляли фторид серебра(II) (2,18 г, 14,9 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в темном месте при перемешивании при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали CH₃CN (200 мл), концентрировали фильтраты под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением, лиофилизировали досуха с получением этил 3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (30 мг). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 354,0.

В. 3-Фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 160b



Этил 3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (30 мг, 0,035 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли воду (2 мл) и гидроксид лития (8,41 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением 3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, 73,5%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 325,9.

С. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соед. 160

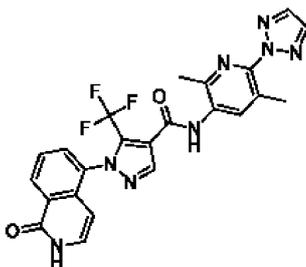


К раствору 3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (30 мг, 30% чистота по данным ВЭЖХ, 0,026 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (7,6 мг, 0,038 ммоль) и пиридина (133,8 мг, 1,69 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям POCl₃ (86,5 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (37-57% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (2,5 мг, 18,7%).

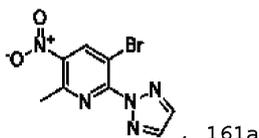
¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ ч./млн 9,75 (уш.с, 1H), 9,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,63 (дд, J=4,1, 8,7 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 502,9.

Пример 161.

N-(2,5-Диметил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 161

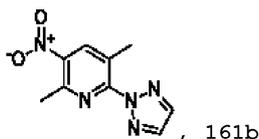


А. 3-Бром-6-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, 161a



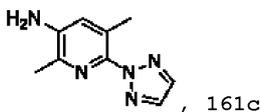
3-Бром-2-хлор-6-метил-5-нитропиридин (4,0 г, 15,9 ммоль) и 1H-1,2,3-триазол (1,43 г, 20,7 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и добавляли карбонат калия (3,30 г, 23,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали реакционную смесь с использованием EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде пурпурного масла. Масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества пурпурного цвета (2,5 г, 55,3%, выход).

В. 2,5-Диметил-3-нитро-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, 161b



3-Бром-6-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин (1,0 г, 3,52 ммоль) и метилбориновую кислоту (316,1 мг, 5,28 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл), добавляли диацетат палладия (79,0 мг, 0,35 ммоль), Xantphos (407,4 мг, 0,70 ммоль) и карбонат калия (973 мг, 7,04 ммоль) и продували реакционную смесь N₂ в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, впоследствии фильтровали и промывали остаток с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (700 мг, 90,7%).

С. 2,5-Диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 161c

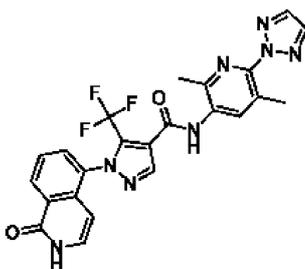


2,5-Диметил-3-нитро-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин (200 мг, 3,19 ммоль), железо (1,07 г, 19,2 ммоль) и NH₄Cl (1,03 г, 19,2 ммоль) добавляли к смеси ТГФ (20 мл) и воды (20 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде желтого масла (360 мг, 59,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 7,82 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,78 (уш.с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

D. N-(2,5-Диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 161



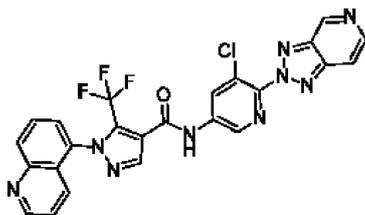
К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты (213,2 мг, 0,66 ммоль), 2,5-диметил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (150 мг, 0,79 ммоль) и пиридина (522,5 мг, 6,61 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли по каплям POCl_3 (304 мг, 1,98 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч и при 40°C в течение 3 ч.

Добавляли 30 мл насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (30 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (33-63% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) с получением продукта (190 мг, 57,4%).

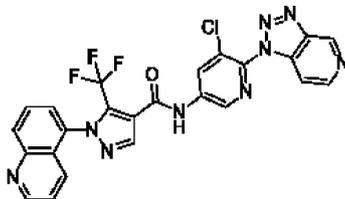
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,60 (уш.д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 10,44 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,42 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 8,11 (с, 2Н), 8,02 (с, 1Н), 7,95-7,89 (м, 1Н), 7,65 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,28 (дд, $J=6,1, 7,2$ Гц, 1Н), 5,67 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 2,47 (уш.с, 3Н), 2,19 (с, 3Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 495,0.

Пример 162 и пример 163.

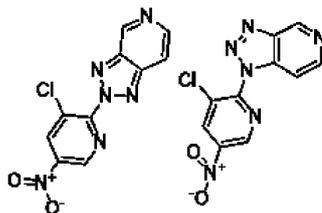
N-(6-(2H-[1,2,3]Триазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 162



N-(6-(1H-[1,2,3]Триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 163



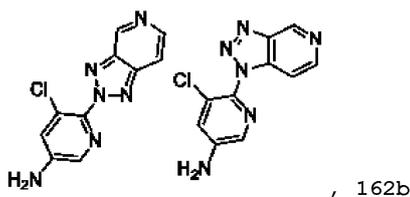
А. Смесь 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина и 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина, 162a



3H-[1,2,3]Триазоло[4,5-с]пиридин (0,62 г, 5,18 ммоль) добавляли к смеси 2,3-дихлор-5-нитропиридина (1 г, 5,18 ммоль) и карбоната калия (3,58 г, 25,9 ммоль) в ацетонитриле (20 мл).

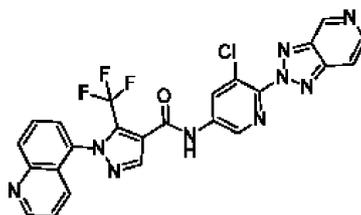
Смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:0 - петролейный эфир/этилацетат=0:1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (580 мг, 40%).

В. Смесь 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-амина и 6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амина, 162b

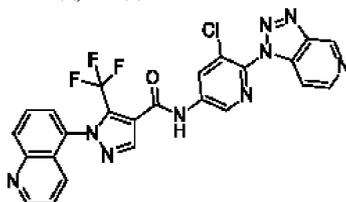


Железо (0,535 г, 9,58 ммоль) и хлорид аммония (0,512 г, 9,58 ммоль) добавляли к смеси 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина и 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина (530 мг, 0,958 ммоль) в ТГФ (20 мл), воде (10 мл) и метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл×2). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла (330 мг, 69,8%).

С. N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 162



и N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 163



POCl₃ (0,49 мл, 5,36 ммоль) добавляли к смеси 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-амин и 6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-хлорпиридин-3-амин (330 мг, 1,34 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, 3b (493,9 мг, 1,61 ммоль) и пиридина (0,54 мл, 6,70 ммоль) в дихлорметане (5 мл).

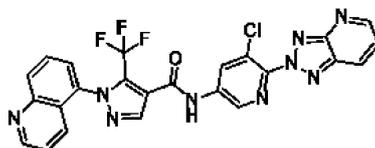
Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×2). Органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (27-57% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) с получением N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 162 (340 мг, 47,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,73 (1H, с), 9,87 (1H, с), 9,06-9,12 (2H, м), 8,87 (1H, д, J=2,20 Гц), 8,77 (1H, д, J=5,95 Гц), 8,75 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=8,60 Гц), 8,07 (1H, д, J=5,51 Гц), 7,98-8,03 (1H, м), 7,94-7,98 (1H, м), 7,69-7,76 (2 H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 535,9; и N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 163 (70 мг, 9,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,77 (1H, с), 9,53 (1H, д, J=0,88 Гц), 9,08-9,18 (2H, м), 8,88 (1H, д, J=2,21 Гц), 8,78 (1H, с), 8,70 (1H, д, J=5,95 Гц), 8,37-8,44 (2H, м), 7,98-8,09 (2H, м), 7,83-7,89 (1H, м), 7,75-7,82 (1H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 535,9.

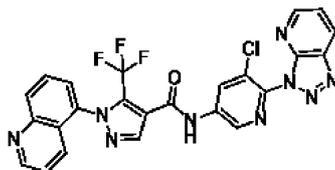
Пример 164 и пример 165.

N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-в]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 164

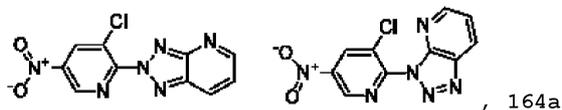


и N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-в]пиридин-3-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 165

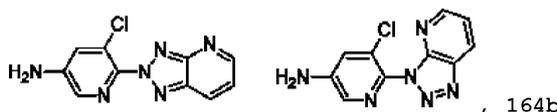


А. Смесь 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридина и 3-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридина, 164а



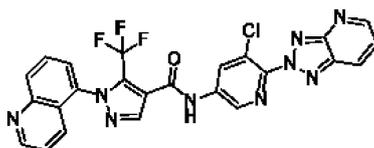
1H-[1,2,3]Триазоло[4,5-с]пиридин (3,5 г, 18,14 ммоль) добавляли к смеси 2,3-дихлор-5-нитропиридина (2,18 г, 18,14 ммоль) и карбоната калия (7,5 г, 54,41 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=70:30). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (4,2 г, 83,7%).

В. Смесь 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-амин и 6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)-5-хлорпиридин-3-амин, 164б

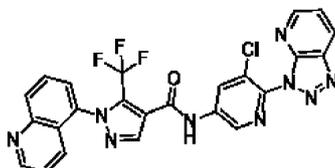


Железо (2,02 г, 36,1 ммоль) и хлорид аммония (1,93 г, 36,1 ммоль) добавляли к смеси 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридина и 3-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридина (4,0 г, 7,23 ммоль) в ТГФ (40 мл), воде (10 мл) и метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент:петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 1:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла (3,2 г, 86,1%).

С. N-(6-(2H-[1,2,3]Триазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 164



и N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 165



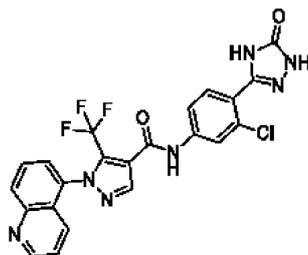
POCl₃ (239 мг, 1,56 ммоль) добавляли к смеси 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-амин и 6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)-5-хлорпиридин-3-амин (200 мг, 0,39 ммоль), 1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 3b (143,5 мг, 0,47 ммоль) и пиридина (185 мг, 2,34 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (20 мл×3). Органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) с получением N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 164 (35,7, 16,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,44 (с, 1H), 9,06 (уш.с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,84 (уш.д, J=3,7 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (уш.д, J=8,2, 16,5 Гц, 2H), 8,01-7,88 (м, 2H), 7,76-7,59 (м, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 535,9; и N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 165 (21 мг, 9,6%).

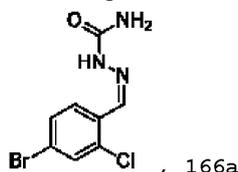
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,51 (с, 1H), 9,08 (дд, J=2,2, 3,5 Гц, 1H), 9,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,84-8,75 (м, 3H), 8,68 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,02-7,94 (м, 2H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,64 (дд, J=4,6, 8,4 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 535,9.

Пример 166.

N-(3-Хлор-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 166



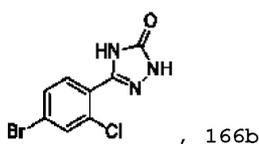
А. 2-(4-Бром-2-хлорбензилиден)гидразин-1-карбоксамид, 166а



Раствор 4-бром-2-хлорбензальдегида (5,0 г, 22,78 ммоль), ацетата натрия (3,74 г, 45,57 ммоль), гидразинкарбоксамид (1,71 г, 22,78 ммоль) в метаноле (50 мл) и воде (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до температуры и фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью этилацетата (10 мл×3). Твердое вещество высушивали с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (3 г, 47,6%).

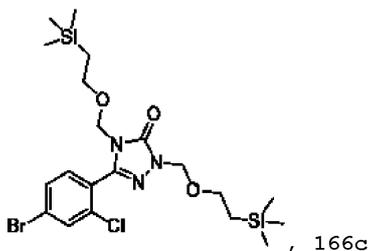
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 6,63 (уш.с, 2H), 7,54 (дд, J=8,60, 1,76 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,12-8,19 (м, 2H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 277,9.

В. 5-(4-Бром-2-хлорфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он, 166б



Бром (931,5 мкл, 18,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(4-бром-2-хлорбензилиден)гидразин-1-карбоксамид (2,0 г, 7,23 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, к смеси добавляли ТМЕВ (60 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и высушивали твердое вещество с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (1 г, 50%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 275,9.

С. 5-(4-Бром-2-хлорфенил)-2,4-бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он, 166с

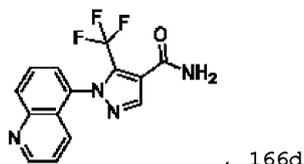


Гидрид натрия (437,1 мг, 10,93 ммоль) добавляли частями к раствору 5-(4-бром-2-хлорфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (1,0 г, 3,64 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч к смеси добавляли по каплям (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (2,579 мл, 14,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали водную фазу с использованием этилацетата (30 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали с по-

лучением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде бесцветного масла (400 мг, 21% выход).

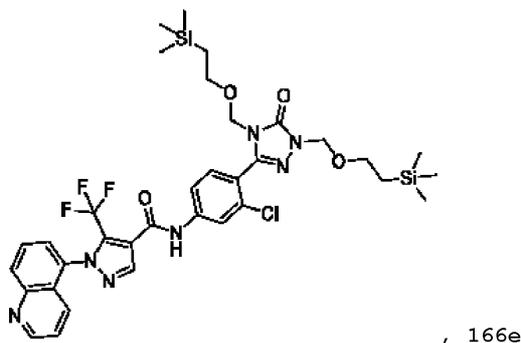
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн -0,05 - -0,02 (м, 9 H), -0,01-0,01 (м, 9 H), 0,80-0,87 (м, 2H), 0,94-1,00 (м, 2H), 3,52-3,59 (м, 2H), 3,68-3,74 (м, 2H), 4,95 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 7,40 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,27, 1,87$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,76$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 536,2.

D. 1-(Хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 166d



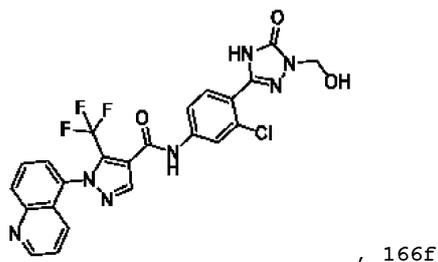
НВТУ (1,65 г, 4,35 ммоль) добавляли к смеси 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 3b (0,89 г, 2,90 ммоль), хлорида аммония (775 мг, 14,5 ммоль) и DIEA (2,46 мл, 14,5 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл \times 3). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (600 мг, 65% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 307,0.

E. N-(3-Хлор-4-(5-оксо-1,4-бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,4-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 166e



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15,95 мг, 0,071 ммоль) и Xantphos (41,1 мг, 0,071 ммоль) добавляли к раствору 5-(4-бром-2-хлорфенил)-2,4-бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (380 мг, 0,71 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (293 мг, 0,92 ммоль) и карбоната цезия (810 мг, 2,49 ммоль) в диоксане (5 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (480 мг, 76% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 760,1.

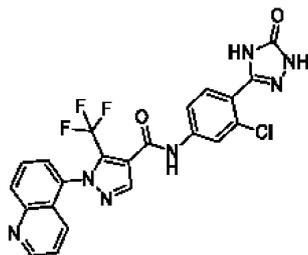
F. N-(3-Хлор-4-(1-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 166f



N-(3-Хлор-4-(5-оксо-1,4-бис((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,4-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (400 мг, 0,45 ммоль) в ТФУ/ДХМ (1: 2, 1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 531,0

G. N-(3-Хлор-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-

(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 166

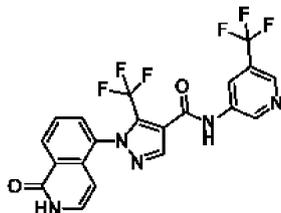


N-(3-Хлор-4-(1-(гидроксиметил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (386 мг, 0,525 ммоль) и ТЕА (1061 мг, 10,49 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (20-50% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (120 мг, 45,5% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,58-7,71 (м, 3H), 7,77 (дд, J=8,60, 1,98 Гц, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 8,06 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,06 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1H), 10,93 (уш.с, 1H), 11,77 (уш.с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 489,9.

Пример 167.

1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 167



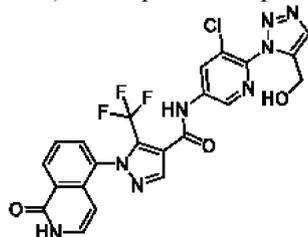
К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (345,9 мг, 0,888 ммоль) и 5-(трифторметил)пиридин-3-амина (120 мг, 0,74 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли по каплям POCl₃ (227 мг, 1,48 ммоль).

Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч и при 40°C в течение 3 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ для доведения pH до 7-8 и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (37-57% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) с получением 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (130 мг, 37%).

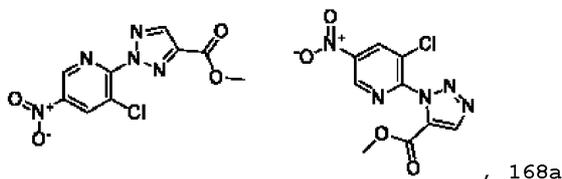
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 5,67 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,68 (т, J=7,94 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,50 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 11,18 (с, 1H), 11,64 (уш.д, J=4,63 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 467,9.

Пример 168.

N-(5-Хлор-6-(5-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 168



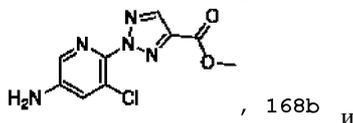
А. Смесь метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и метил 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата, 168а



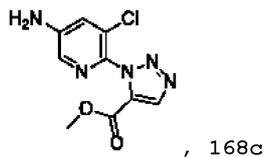
Карбонат калия (10,0 г, 72,5 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дихлор-5-нитропиридина (7,0 г, 36,3 ммоль) и метил 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (4,61 г, 36,3 ммоль) в MeCN (30 мл).

Смесь вводили в реакцию при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=40:60). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (8,8 г, 42,8 выход).

В. Метил 2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 168b



метил 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат, 168с



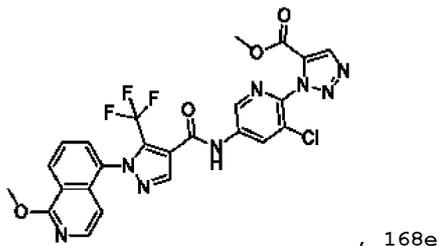
Смесь метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и метил 1-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (8,8 г, 15,5 ммоль) добавляли к смеси железа (8,66 г, 155,1 ммоль), NH₄Cl (8,30 г, 155,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) и воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2:1 - этилацетат). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением метил 2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета, 168с (1,80 г, 45,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 3,98 (с, 3H), 4,21 (с, 2H), 7,16 (д, J=2,51 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,51 Гц, 1H), 8,26-8,33 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 254,0;

и метил 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат в виде желтого масла, 168d (1,10 г, 28,0%),

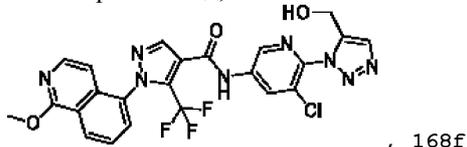
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 3,99 (с, 3H), 4,33 (уш.с, 2H), 7,20 (д, J=2,51 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,76 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,46-8,53 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 254,0.

Д. Метил 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат, 168е



К раствору 1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты (1,10 г, 3,26 ммоль), метил 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (910 мг, 3,59 ммоль) и пиридина (774 мг, 9,79 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли по каплям POCl₃ (600 мг, 3,91 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, и добавляли 20 мл насыщ. NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1 - этилацетат) с получением продукта (1,10 г, 52,1%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 573,1.

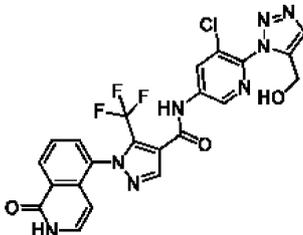
Е. N-(5-Хлор-6-(5-(гидроксииметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, 168f



LiAlH₄ (61,6 мг, 1,62 ммоль) медленно добавляли к раствору метил 1-(3-хлор-5-(1-(1-

метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (300 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C, смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли воду (61 мкл) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10 мин. К смеси добавляли NaOH (61 мкл, 15% в воде) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10 мин. К смеси добавляли дополнительное количество воды (183 мкл) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10 мин. К смеси добавляли MgSO₄ и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (180 мг, 61,2% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 545,1.

F. N-(5-Хлор-6-(5-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 168

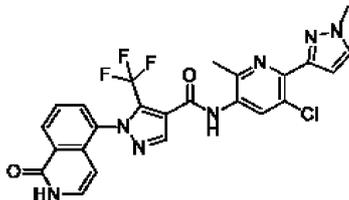


N-(5-Хлор-6-(5-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (180 мг, 0,28 ммоль) в изопропанол (4 мл) добавляли к концентрированной HCl (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (12-42% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl), собирали чистые фракции, и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением, и лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (36 мг, 23,9% выход).

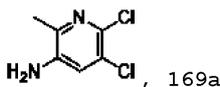
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 4,65 (с, 2H), 5,67 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,31 (т, J=6,53 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,28 Гц, 1H), 8,42-8,50 (м, 2H), 8,54-8,73 (м, 2H), 8,90 (уш.с, 1H), 11,27-11,47 (м, 1H), 11,65 (уш.д, J=5,02 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 530,9.

Пример 169.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 169

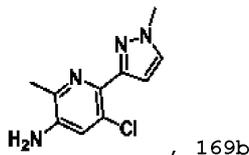


A. 5,6-Дихлор-2-метилпиридин-3-амин, 169a



Железо (0,811 г, 14,5 ммоль) и хлорид аммония (0,775 г, 14,5 ммоль) добавляли к смеси 2,3-дихлор-6-метил-5-нитропиридина (0,60 г, 2,90 ммоль) в метаноле (20 мл), ТГФ (40 мл) и воде (10 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. К смеси добавляли этилацетат (100 мл). Осадок собирали фильтрацией. Остаток промывали (100×3 мл) этилацетатом. Фильтрат собирали и концентрировали под пониженным давлением. К смеси добавляли 10%-ый NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (100 мл×2). Органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали, а фильтрат извлекали с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,45 г, 88% выход).

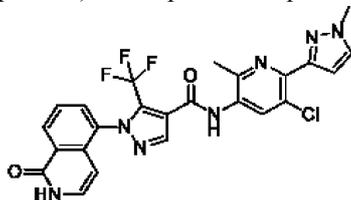
B. 5-Хлор-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин, 169b



[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с дихлорметаном (113 мг, 0,14 ммоль) добавляли к раствору 5,6-дихлор-2-метилпиридин-3-амина (350 мг, 1,98 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (535 мг, 2,57 ммоль) и ацетата калия (582 мг,

5,93 ммоль) в смеси диоксан/вода (3:1, 10 мл) в атмосфере N₂ при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (315 мг, 72% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 222,9.

С. N-(5-Хлор-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 169

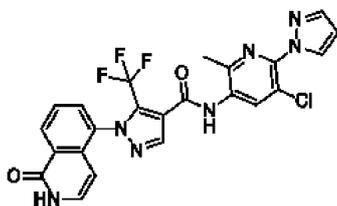


К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (175 мг, 0,45 ммоль) и 5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин (110 мг, 0,49 ммоль) и пиридина (363 мкл, 4,49 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям POCl₃ (68,9 мг, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли воду (5 мл), добавляли насыщ. NaHCO₃ для доведения pH до 7-8 и экстрагировали реакционную смесь с использованием дихлорметана (5 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (105 мг, 44%).

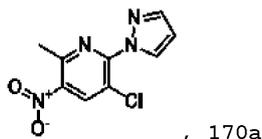
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,52 (уш.с, 3H), 3,93 (с, 3H), 5,69 (уш.д, J=7,50 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,29 (уш.с, 1H), 7,67 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,50 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,44 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 11,62 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 527,9.

Пример 170.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 170



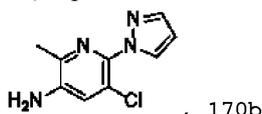
А. 3-Хлор-6-метил-5-нитро-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин, 170а



Раствор 2,3-дихлор-6-метил-5-нитропиридина (1,2 г, 5,80 ммоль), 1Н-пиразола (987 мг, 14,5 ммоль) и карбоната калия (2,40 г, 17,4 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при кт в течение ночи и при 40°C в течение еще 8 ч. Смесь фильтровали и промывали твердое вещество с помощью этилацетата (20 мл×3). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (650 мг, 47% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,77 (с, 3H), 6,64 (т, J=1,76 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,65 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H).

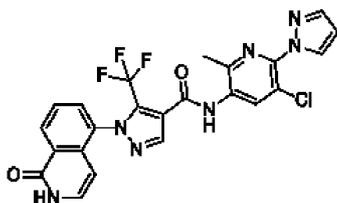
В. 5-Хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-амин, 170б



Железо (0,761 г, 13,6 ммоль) и хлорид аммония (0,718 г, 13,6 ммоль) добавляли к смеси 3-хлор-6-метил-5-нитро-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридина (0,650 г, 2,72 ммоль) в метаноле (5 мл), ТГФ (10 мл) и воде (5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. К смеси добавляли 10 мл насыщ. раствора NaHCO₃, смесь фильтровали, а фильтрат экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл×3). Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и удаляли растворитель с получением продукта в виде твердого вещества

желтого цвета (500 мг, 88%).

С. N-(5-Хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 170

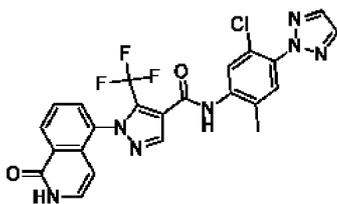


К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (146 мг, 0,70 ммоль) и 5-хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-амин (200 мг, 0,58 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли по каплям POCl_3 (108 мкл, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли воду (5 мл), добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH до 7-8 и экстрагировали реакционную смесь с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (32-62% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (160 мг, 53%).

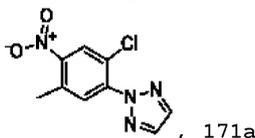
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 2,53 (уш.с, 3H), 5,68 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 6,52-6,58 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,68 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,32$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,44 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 11,63 (уш.д, $J=5,95$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 514,2.

Пример 171.

N-(5-Хлор-2-метил-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 171



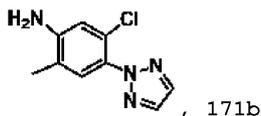
А. 2-(2-Хлор-5-метил-4-нитрофенил)-2Н-1,2,3-триазол, 171а



Смесь 1,2-дихлор-4-метил-5-нитробензола (1,0 г, 4,85 ммоль), 2Н-1,2,3-триазола (0,32 мл, 5,83 ммоль), карбоната калия (2,01 г, 14,56 ммоль) и фторида калия (226 мг, 3,88 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрацией и впоследствии промывали с помощью 50 мл этилацетата. Растворитель концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-50:50). Растворитель концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (180 мг, 15,5% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 7,69 (с, 1H), 7,64 (д, $J=1,00$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,25$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H) 2,11 (с, 3H).

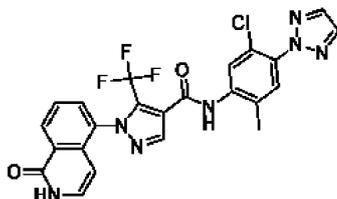
В. 5-Хлор-2-метил-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)анилин, 171б



Железо (0,772 г, 13,8 ммоль) и хлорид аммония (0,74 г, 13,8 ммоль) добавляли к смеси 2-(2-хлор-5-метил-4-нитрофенил)-2Н-1,2,3-триазола (660 мг, 2,77 ммоль) в метаноле (4 мл), ТГФ (6 мл) и воде (3 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. К смеси добавляли этилацетат (50 мл). Осадок собирали фильтрацией и промывали остаток с помощью этилацетата (50×3 мл). Фильтрат собирали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=1:1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,50 г, 95% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,97 (с, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,58 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,48 (уш.с, 2H), 2,05 (с, 3H).

С. N-(5-Хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 171

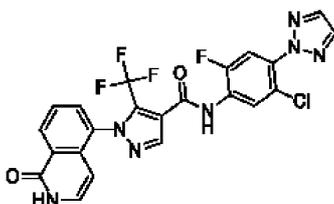


К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,46 ммоль), 5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилина (96,8 мг, 0,46 ммоль) и пиридина (220 мг, 2,78 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям POCl_3 (285 мг, 1,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH до 9-10 и экстрагировали реакционную смесь с использованием дихлорметана (30 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (131 мг, 54,7%).

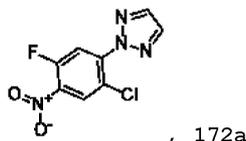
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,60 (уш.д, $J=5,51$ Гц, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,36-8,53 (м, 2H), 8,13 (с, 2H), 7,81-7,95 (м, 2H), 7,59-7,68 (м, 2H), 7,26 (дд, $J=7,17, 6,06$ Гц, 1H), 5,66 (уш.д, $J=7,50$ Гц, 1H), 2,27-2,37 (м, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 514,2.

Пример 172.

N-(5-Хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 172



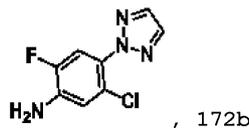
А. 2-(2-Хлор-5-фтор-4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазол, 172a



Смесь 1-хлор-2,4-дифтор-5-нитробензола (3,0 г, 15,5 ммоль), 2H-1,2,3-триазола (1,61 мл, 23,3 ммоль) и карбоната калия (6,42 г, 46,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 100 мл этилацетата и 100 мл дихлорметана. Растворитель концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1-1:2). Растворитель концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,6 г, 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 7,79 (уш.д, $J=10,80$ Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,32 (уш.д, $J=7,06$ Гц, 1H).

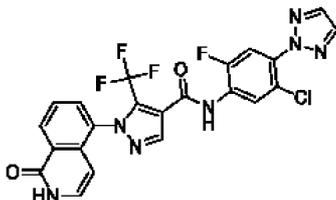
В. 5-Хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилин, 172b



Железо (0,692 г, 12,4 ммоль) и хлорид аммония (0,661 г, 12,4 ммоль) добавляли к смеси 2-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазола (600 мг, 2,47 ммоль) в метаноле (20 мл), ТГФ (40 мл) и воде (10 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. К смеси добавляли этилацетат (50 мл). Осадок собирали фильтрацией. Остаток промывали с помощью (50 \times 3 мл) этилацетата. Фильтрат собирали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=0:1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,50 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 5,93 (с, 2H), 6,93 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=11,25$ Гц, 1H), 7,99-8,04 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 212,9.

С. N-(5-Хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 172

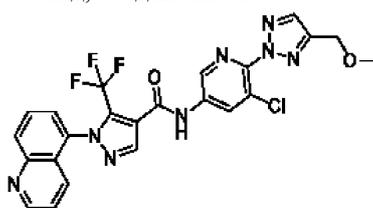


К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (152 мг, 0,47 ммоль) и 5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)анилина (100 мг, 0,47 ммоль) и пиридина (149 мг, 1,888 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям POCl_3 (144 мг, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH до 9-10 и экстрагировали реакцию смесь с использованием дихлорметана (30 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (32-62% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (135 мг, 55,4%).

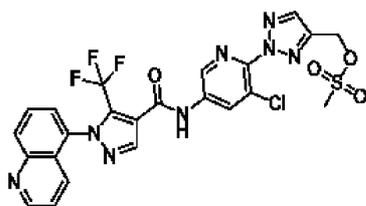
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 5,67 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=7,28, 5,95$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=10,58$ Гц, 1H), 7,90-7,94 (м, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,24 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 11,60 (уш.д, $J=5,07$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 518,0.

Пример 173.

N-(5-Хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 173



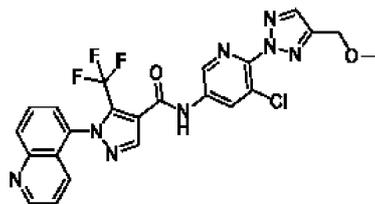
А. Метансульфонат (2-(3-хлор-5-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метила, 173а



, 173а

Раствор N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 136 (420 мг, 0,79 ммоль) в ДХМ (8 мл) охлаждали до 0°C , добавляли ТЕА (240 мг, 2,37 ммоль) и впоследствии добавляли по каплям метансульфонил хлорид (136 мг, 1,19 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, высушивали и напрямую использовали на следующей стадии.

В. N-(5-Хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 173



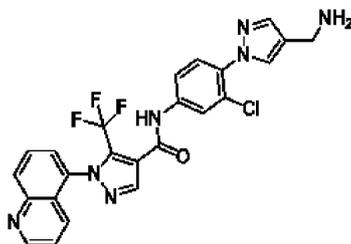
Раствор метансульфоната (2-(3-хлор-5-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метила (150 мг, 95% чистота, 0,24 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (31-61% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением, лиофилизировали

досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (25 мг, 19,3% выход).

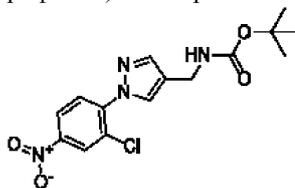
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 3,44 (д, $J=0,66$ Гц, 3H), 4,67 (с, 2H), 7,61-7,66 (м, 1H), 7,75 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 7,94-7,99 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,33 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,72 (дд, $J=2,21, 1,32$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=3,97$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 528,9.

Пример 174.

N-(4-(4-(Аминометил)-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорфенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 174



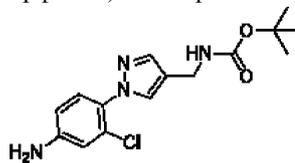
А. трет-Бутил ((1-(2-хлор-4-нитрофенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамат, 174а



, 174а

Карбонат калия (350 мг, 2,54 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола (245 мг, 1,39 ммоль), трет-бутил ((1H-пиразол-4-ил) метил)карбамата (250 мг, 1,27 ммоль) в MeCN (5 мл), смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который впоследствии очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=1:1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (440 мг, 98,4% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 353,0.

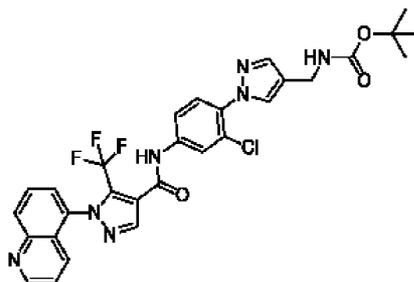
В. трет-Бутил ((1-(4-амино-2-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамат, 174б



, 174б

Железо (348,3 мг, 6,24 ммоль) и NH_4Cl (333,6 мг, 6,24 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил ((1-(2-хлор-4-нитрофенил)-1H-пиразол-4-ил) метил)карбамата (440 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (20 мл), H_2O (5 мл), MeOH (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл \times 2), объединенные фильтраты концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета, который очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80). Собирали нужные фракции, и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (388 мг, 96,4%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 323,0.

С. трет-Бутил ((1-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамат, 174с

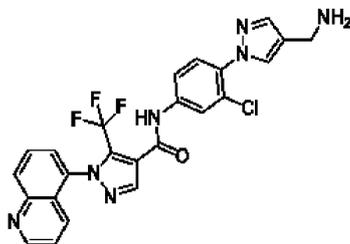


, 174с

трет-Бутил ((1-(4-амино-2-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамат (140 мг, 0,43 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, 3b (133,3 мг, 0,43 ммоль) и DIEA

(280,3 мг, 2,17 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и добавляли НАТУ (247,4 мг, 0,65 ммоль), перемешивали смесь при 25°C в течение 3 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали реакционную смесь с использованием CH₂Cl₂ (20 мл×2), объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (200 мг, 36,8% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 612,2.

Д. N-(4-(4-(аминометил)-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорфенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 174

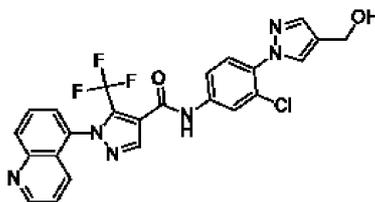


Смесь HCl/диоксан (10 мл) добавляли к трет-бутил ((1-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамату (88 мг, 0,14 ммоль), смесь перемешивали при кт 10 мин. Растворитель концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (15-45% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl). Собирали чистые фракции, и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением, и лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества бледного белого цвета (55 мг 73,9% выход).

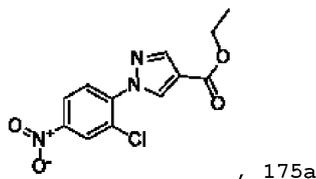
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 9,37 (1H, д, J=3,76 Гц), 8,55 (1H, с), 8,52 (1H, с), 8,45 (1H, с), 8,33 (1H, т, J=8,16 Гц), 8,20 (1H, с), 8,18-8,20 (1H, м), 8,17 (1H, с), 8,11-8,16 (1H, м), 7,89 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=8,78, 2,26 Гц), 7,60 (1H, д, J=8,78 Гц), 4,18 (2H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 513,0.

Пример 175.

N-(3-Хлор-4-(4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 175



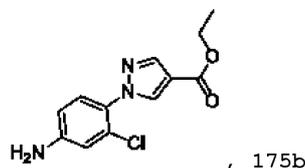
А. Этил 1-(2-хлор-4-нитрофенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 175а



2-Хлор-1-фтор-4-нитробензол (334 мг, 1,90 ммоль) растворяли в MeCN (10 мл), добавляли этил 1H-пиразол-4-карбоксилат (222,2 мг, 1,59 ммоль) и карбонат цезия (568 мг, 1,74 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали остаток с помощью EtOAc (20 мл×3), концентрировали объединенные органические слои под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (400 мг, 85,3% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 8,90 (с, 1H), 8,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,29 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

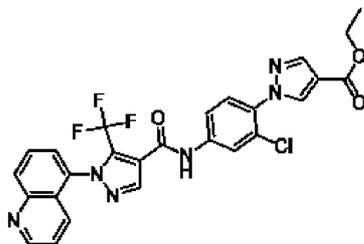
В. Этил 1-(4-амино-2-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 175б



Этил 1-(2-хлор-4-нитрофенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (400 мг, 1,25 ммоль) растворяли в ТГФ

(10 мл), добавляли железо (453 мг, 8,12 ммоль), NH_4Cl (434 мг, 2,12 ммоль) и H_2O (10 мл), перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Собирали нужную фракцию и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (280 мг, 74,2% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 266,1.

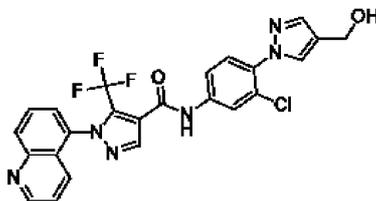
С. Этил 1-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 175с



, 175с

Этил 1-(4-амино-2-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (130 мг, 0,49 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, 3b (100 мг, 0,33 ммоль) и пиридин (38,6 мг, 0,49 ммоль) добавляли к ДХМ (10 мл) и добавляли по каплям POCl_3 (74,9 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. К смеси добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали реакционную смесь с использованием CH_2Cl_2 (20 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (170 мг, 84,4% выход).

Д. N-(3-Хлор-4-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 175

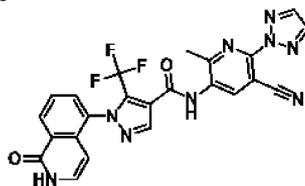


Этил 1-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (170 мг, 90% чистота, 0,28 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и перемешивали при 0°C , медленно добавляли LiAlH_4 (83,4 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 40 ч. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали реакционную смесь с использованием EtOAc (10 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (25-55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением, лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (34 мг, 24,1% выход).

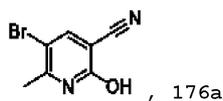
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,12 (уш.с, 1H), 9,16 (уш.с, 1H), 8,63 (уш.с, 1H), 8,41 (уш.д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,16 (уш.с, 1H), 8,11-7,93 (м, 3H), 7,82 (уш.с, 3H), 7,69 (уш.с, 1H), 7,60 (уш.с, 1H), 4,46 (уш.с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 512,9.

Пример 176.

N-(5-Циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 176

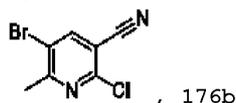


А. 5-Бром-2-гидрокси-6-метилникотинитрил, 176а



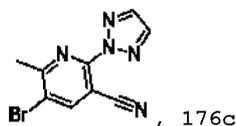
1-Бромпирролидин-2,5-дион (26,54 г, 149,1 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-гидрокси-6-метилникотинитрила (10 г, 74,6 ммоль) в ДМФА (120 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ (100 мл). Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (300 мл×3). Отделенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества черного цвета (14 г, 79% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 212,8.

В. 5-Бром-2-хлор-6-метилникотинитрил, 176б



5-Бром-2-гидрокси-6-метилникотинитрил (14 г, 58,65 ммоль) в трихлориде фосфора (101,4 г, 661,2 ммоль) перемешивали при 80°C в течение ночи. Трихлорид фосфора концентрировали. Добавляли насыщ. К остатку добавляли по каплям раствор NaHCO₃ (1000 мл) для доведения pH до 7 ~ 8. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (500 мл×3). Органическую фазу высушивали (MgSO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества черного цвета (9 г, 66% выход).

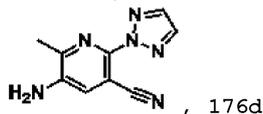
С. 5-Бром-6-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, 176с



Раствор 5-бром-2-хлор-6-метилникотинитрила (8,5 г, 36,7 ммоль), 2Н-1,2,3-триазола (5,07 г, 73,4 ммоль) и карбоната калия (15,2 г, 110,2 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (200 мл×3). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 30/70). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (7 г, 72% выход).

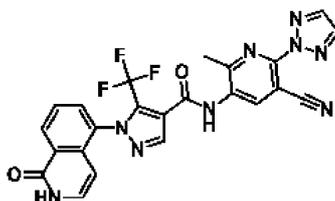
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,71 (с, 3H), 8,31 (с, 2H), 8,90 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 264,0.

D. 5-Амино-6-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, 176d



Диацетат палладия (170 мг, 0,76 ммоль) и (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (438 мг, 0,76 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-6-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (2,0 г, 7,57 ммоль), трет-бутил карбамата (1331 мг, 11,36 ммоль) и карбоната цезия (7,40 г, 22,7 ммоль) в диоксане при барботировании N₂. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 5-амино-6-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила в виде твердого вещества желтого цвета (300 мг, 18%), ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 200,8 и трет-бутил (5-циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (600 мг, 26%).

Е. N-(5-Циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 176



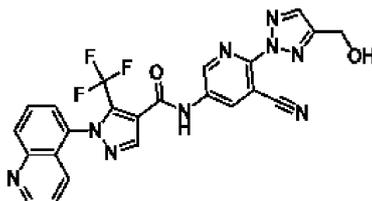
К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты (132 мг, 0,41 ммоль) и 5-амино-6-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (90 мг, 0,45

ммоль) и пиридина (129 мг, 1,64 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли по каплям POCl_3 (125 мг, 0,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (20 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (28-58% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (65 мг, 31%).

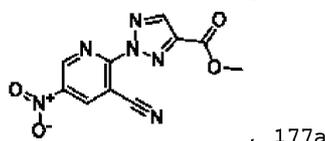
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 2,64 (с, 3H), 5,66 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,66 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 8,29 (с, 2H) 8,42 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 10,64 (уш.с, 1H), 11,61 (уш.д, $J=5,07$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 505,9.

Пример 177.

N-(5-Циано-6-(4-(гидроксииметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 177

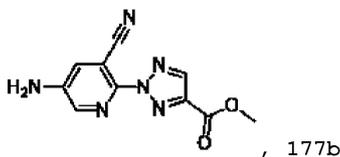


А. Метил 2-(3-Циано-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 177а



Карбонат калия (376,5 мг, 2,72 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-5-нитроникотинитрила (500 мг, 2,72 ммоль) и метил 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (415,5 мг, 3,27 ммоль) в MeCN (10 мл). Смесь вводили в реакцию при кт в течение 3 ч, фильтровали и промывали полученный остаток с использованием EtOAc (50 мл×3). Фильтраты концентрировали под пониженным давлением. Добавляли EtOAc (10 мл), перемешивали смесь при кт в течение 0,5 ч, фильтровали, собирали и высушивали полученное твердое вещество под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (550 мг, 73,6% выход).

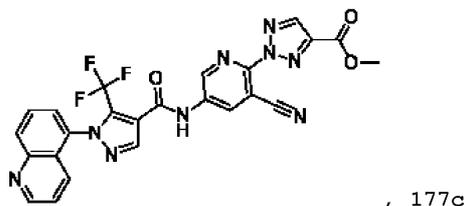
В. Метил 2-(5-амино-3-цианопиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 177б



Метил 2-(3-циано-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (550 мг, 2,0 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл), добавляли метанол (10 мл), железо (1,12 г, 20,0 ммоль), NH_4Cl (1,07 г, 20,0 ммоль) и H_2O (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью EtOAc (20 мл ×3). Объединенные фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 1:1). Собирали нужную фракцию и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (180 мг, 31,2% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 8,70-8,54 (м, 1H), 8,10 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 3,89 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 245,1.

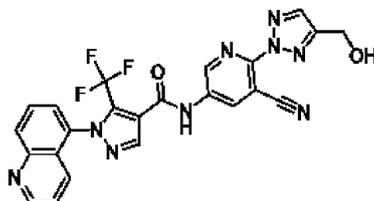
С. Метил 2-(3-циано-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 177с



Метил 2-(3-циано-5-нитропиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (155 мг, 0,63 ммоль), 1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоновую кислоту, 3b (230 мг, 0,75 ммоль) и пиридин (297 мг, 3,76 ммоль) добавляли к ДХМ (10 мл) и добавляли по каплям POCl_3 (384 мг, 2,509 ммоль). Реак-

ционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Добавляли насыщ. NaHCO_3 для доведения pH до 9-10, добавляли воду (30 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (30 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (450 мг, 98,7% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 533,9.

D. N-(5-Циано-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 177

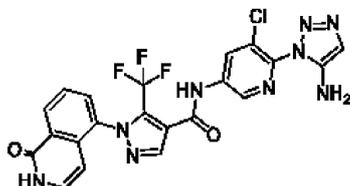


Метил 2-(3-циано-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (400 мг, 730% чистоты, 0,55 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и перемешивали реакционную смесь при 0°C, впоследствии медленно добавляли LiAlH_4 (167 мг, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 10 ч. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (10 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением, лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (20 мг, 6,9% выход).

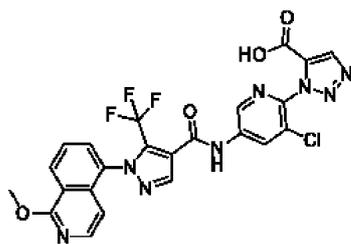
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,27 (д, J=3,7 Гц, 1H), 9,07 (уш.с, 1H), 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51-8,43 (м, 2H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,24 (т, J=8,2 Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 8,03 (дд, J=5,1, 8,6 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 506,1.

Пример 178.

N-(6-(5-Амино-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 178



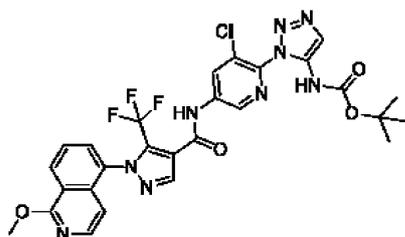
A. 1-(3-Хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота, 178a



, 178a

Гидроксид лития (139 мг, 5,8 ммоль) добавляли к раствору метил 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (750 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ/ H_2O (2 : 1,6 мл), смесь реагировала при 25°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением, добавляли к смеси 1M раствор HCl для доведения pH до ~ 5, и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали с получением продукта (600 мг, 88,7% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 559,0.

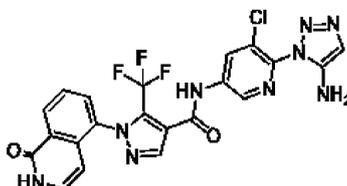
B. трет-Бутил 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат, 178b



178b

К раствору 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (550 мг, 0,94 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли DPPA (311 мг, 1,13 ммоль) и ТЕА (286 мг, 2,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение ночи, добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием $EtOAc$ (30 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2:1 -этилацетат). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (180 мг, 27,9% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 630,2.

С. N-(6-(5-Амино-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 178

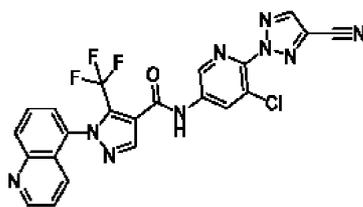


К трет-бутил (1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамату (180 мг, 0,26 ммоль) и концентрированному HCl (2 мл) добавляли изопропанол (4 мл) и перемешивали при $60^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением, лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (31,2 мг, 22,7% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 5,63 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,26 (т, J=6,73 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,72 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,16 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,63 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,84 (д, J=1,76 Гц, 1H), 11,30 (с, 1H), 11,61 (уш.д., J=5,29 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 515,9.

Пример 179.

N-(5-Хлор-6-(4-циано-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 179

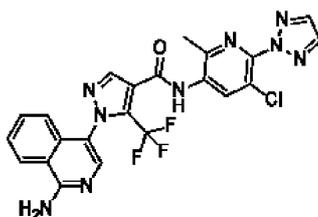


$POCl_3$ (348,6 мг, 2,27 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (120 мг, 0,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл). Смесь вступали в реакцию при $80^\circ C$ в течение 1 ч, добавляли 10%-ый $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (15 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением, лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (82 мг, 69,7% выход).

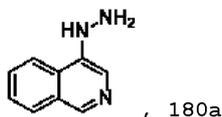
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 7,72 (уш.с, 2H), 7,93-8,08 (м, 2H), 8,37 (уш.д, J=8,03 Гц, 1H), 8,69 (уш.с, 1H), 8,79 (уш.д., J=2,01 Гц, 1H), 8,93-9,04 (м, 2H), 9,10 (уш.с, 1H), 11,53 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 515,9.

Пример 180.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 180

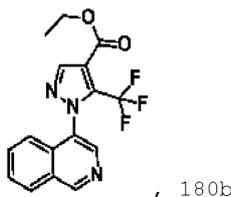


А. 4-Гидразинилизохинолин, 180а



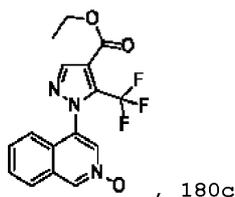
К перемешиваемому раствору изохинолин-4-амина (15 г, 104,04 ммоль) в HCl (150 мл, 5 моль/л) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (10,77 г, 156,06 ммоль) в воде (15 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор SnCl₂·2H₂O (58,69 г, 260,10 ммоль) в HCl (27 мл, 12 моль/л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20%-го водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (1000 мл×3). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения 180а (15,8 г, 95,4% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии.

В. Этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 180б



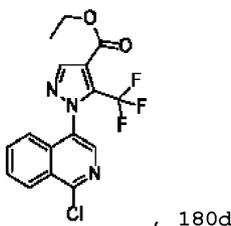
Раствор 4-гидразинилизохинолина, 180а (15,8 г, 99,25 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (35,758 г, 148,88 ммоль), триэтиламина (30,074 г, 297,76 ммоль) в EtOH (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 20:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 180b (16 г, 41,8% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 336,0.

С. 4-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)изохинолин 2-оксид, 180с



Раствор этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, 180b (16 г, 41,44 ммоль), 3-хлорпероксибензойной кислоты (26,817 г, 124,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) перемешивали при 0°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (1000 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (500 мл×3). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 180с (11 г, 74,4% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 352,0.

D. Этил 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 180d

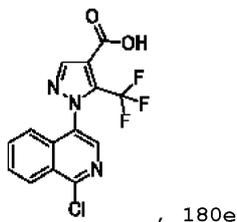


4-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)изохинолин 2-оксид, 180с (11 г, 30,81 ммоль) добавляли к раствору POCl₃ (20 мл, 214,57 ммоль) в CHCl₃ (40 мл). Смесь перемешивали при

80°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (300 мл×3). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 180d (10 г, 70,6% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 370,0.

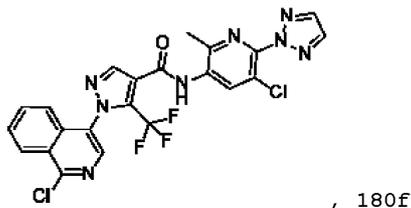
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 8,44-8,53 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,27-7,32 (м, 1H), 4,42 (к, J=7,20 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,17 Гц, 3H).

Е. 1-(1-Хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 180e



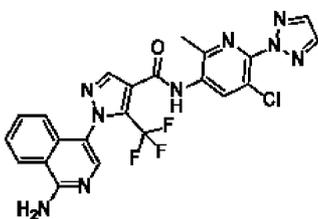
LiOH (1,825 г, 43,49 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, 180d (10 г, 21,75 ммоль) и ТГФ (100 мл) в воде (100 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. К смеси добавляли 5% KHSO₄ для доведения pH до 3-4. К смеси добавляли воду (1000 мл) и этилацетат (1000 мл). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над MgSO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением 180e (9,7 г, > 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета, которое непосредственно использовали в следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 341,9.

Ф. N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 180f



POCl₃ (302,082 мг, 1,97 ммоль) добавляли к раствору 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, 180e (350 мг, 0,99 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (206,504 мг, 0,99 ммоль), пиридина (194,795 мг, 2,46 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и CH₂Cl₂ (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 0:100). Собирали нужные фракции, и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением 180f (310 мг, 58,2% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 532,9.

Г. 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 180

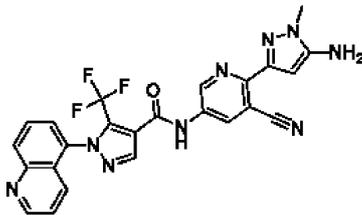


Раствор N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 180f (290 мг, 0,54 ммоль), NH₃·H₂O (3 мл) в диоксане (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (20-50% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (100,5 мг, 34,1% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 513,9;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,71 (с, 1H), 9,01-9,45 (м, 2H), 8,66 (д, J=8,60 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,92-8,00 (м, 1H), 7,82 (т, J=7,61 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,16 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H).

Пример 181.

N-(6-(5-Амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-цианопиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 181

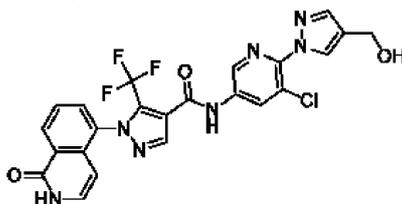


К раствору 3-(3-циано-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (165 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли DPPA (92,2 мг, 0,34 ммоль) и ТЕА (92,5 мг, 0,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Собирали чистые фракции, концентрировали органический растворитель под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (35 мг, 22,1% выход).

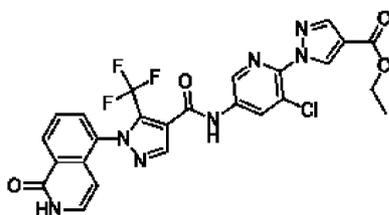
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,14 (1H, с), 9,00-9,07 (2H, м), 8,54-8,61 (2H, м), 8,32 (1H, д, $J=8,82$ Гц), 7,87-7,99 (2H, м), 7,64-7,70 (1H, м), 7,57-7,63 (1H, м), 5,93 (1 H, с), 3,62 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 504,0.

Пример 182.

N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 182



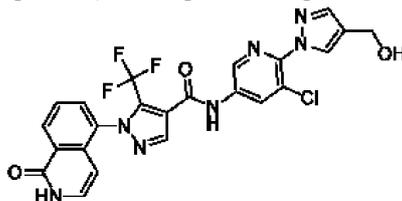
А. Этил 1-(3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 182а



, 182а

К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (556 мг, 1,92 ммоль) и этил 1-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (559 мг, 2,06 ммоль) и пиридина (816 мг, 10,3 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли по каплям $POCl_3$ (791 мг, 5,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (470 мг, 47,8%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 572,0.

Д. N-(5-Хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 182



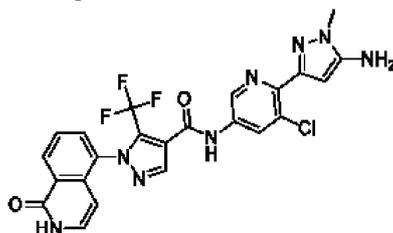
Этил 1-(3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (470 мг, 0,82 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли $LiAlH_4$ (156 мг, 4,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением 0,15 мл H_2O , а затем 0,15 мл 15% водн. NaOH и 0,45 мл H_2O . Добавляли $CH_2Cl_2/MeOH$ (10/1, 100 мл) и Na_2SO_4 , перемешивали при комнат-

ной температуре в течение 0,5 ч, а смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Полученный остаток промывали с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1, 100 мл×2). Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Собирали чистые фракции, концентрировали под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением продукта (150 мг, 34,4% выход).

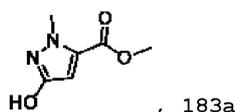
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 8,75 (уш.с, 1H), 8,62 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,56 (дд, $J=0,8, 8,0$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74-7,65 (м, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 5,95-5,90 (м, 1H), 4,62 (с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 529,9.

Пример 183.

N-(6-(5-Амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 183

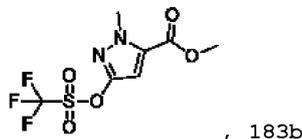


А. Метил 3-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат, 183а



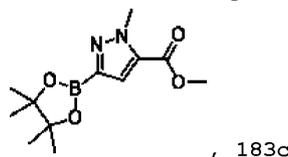
ТЕА (44,2 мл, 316,7 ммоль) добавляли к раствору метилгидразинсульфата (20,3 г, 140,7 ммоль) в H_2O (100 мл) и MeOH (200 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 0,5 ч при кт. К смеси добавляли диметил бут-2-индиоат (20 г, 140,7 ммоль), смесь перемешивали в течение 18 ч при 70°C , с последующим перемешиванием при кт в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (3,65 г, 16,6% выход).

В. Метил 1-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразол-5-карбоксилат, 183б



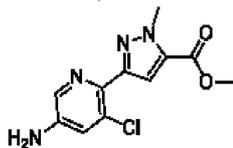
Метил 3-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (3,65 г, 23,4 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (70 мл) и охлаждали реакционную смесь до -5°C . К смеси добавляли ТЕА (6,52 мл, 46,8 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (7,87 мл, 46,8 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 1 ч. Смесь впоследствии выливали в 60 мл H_2O , отделяли органический слой и экстрагировали водный слой с использованием CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой. Объединенные органические слои высушивали (MgSO_4), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением коричневого масла. Коричневое масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1 - петролейный эфир/этилацетат=1:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде желтого масла (6 г, 86,1% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 288,9.

С. Метил 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат, 183с



Метил 1-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразол-5-карбоксилат (3,0 г, 10,07 ммоль), бис(пинаколат)дибор (2,81 г, 11,08 ммоль) и ацетат калия (2,97 г, 30,21 ммоль) добавляли к диоксану (20 мл), к смеси добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (412 мг, 0,50 ммоль), dppf (279 мг, 0,50 ммоль) в атмосфере N_2 и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтраты под пониженным давлением с получением черного масла, которое очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 60/40). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (2,5 г, 93,3% выход).

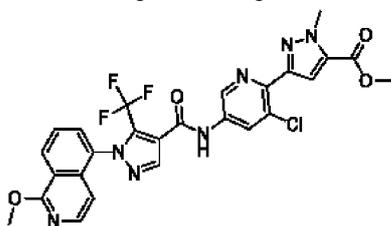
D. Метил 3-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат, 183d



, 183d

Метил 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (1,0 г, 3,76 ммоль), 5,6-дихлорпиридин-3-амин (0,61 г, 3,76 ммоль) и карбонат калия (1,56 г, 11,3 ммоль) добавляли к смеси диоксан/вода (9:1, 20 мл) и продували реакционную смесь N_2 . Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (0,31 г, 0,38 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при $100^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением черного масла, которое очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества черного цвета (560 мг, 46,5% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 267,0.

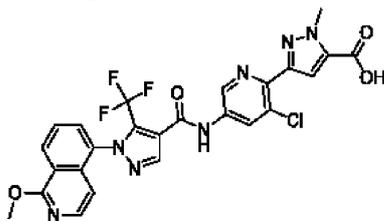
Е. Метил 3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат, 183e



, 183e

К раствору 1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (315,4 мг, 0,94 ммоль), метил 3-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (300 мг, 0,94 ммоль) и пиридина (0,38 мл, 4,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли по каплям $POCl_3$ (0,34 мл, 3,74 ммоль). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 2 ч, добавляли 20 мл насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (30 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт впоследствии очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:0 - этилацетат) с получением продукта в виде коричневого масла (340 мг, 48,1%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 586,1.

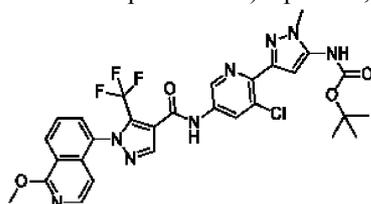
Ф. 3-(3-Хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)-пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота, 183f



, 183f

Гидроксид натрия (27,0 мг, 0,67 ммоль) добавляли к раствору метил 3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (340 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ/ H_2O (3:1,8 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением и добавляли воду к смеси (10 мл). Смесь доводили до pH 5 с использованием 1M HCl и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали, фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла (250 мг, 78,4% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 572,0.

Г. трет-Бутил 3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)карбамат, 183g

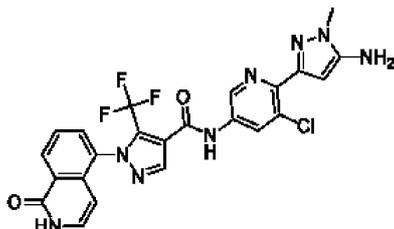


, 183g

К раствору 3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-

карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,28 ммоль) в трет-бутаноле (8 мл) в атмосфере N₂ добавляли DPPA (85,4 мг, 0,31 ммоль) и ТЕА (85,6 мг, 0,85 ммоль), впоследствии реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:0 - этилацетат). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла (150 мг, 78,2% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 643,1.

Н. N-(6-(5-Амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 183

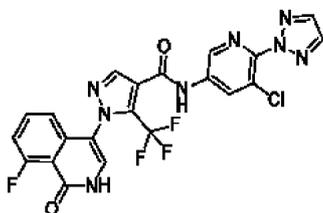


Концентрированную HCl (2 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (120 мг, 0,18 ммоль) в изопропанол (4 мл), впоследствии смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением, лиофилизировали твердое вещество с получением продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (72 мг, 73,3% выход).

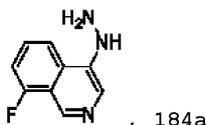
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,61 (1H, уш.д., J=5,73 Гц), 11,16 (1H, с), 8,86-8,92 (1H, м), 8,53 (1H, с), 8,44 (1H, с), 8,41 (1H, д, J=8,16 Гц), 7,91 (1H, д, J=7,72 Гц), 7,64 (1H, т, J=7,72 Гц), 7,23-7,29 (1H, м), 6,18 (1H, с), 5,62 (1H, д, J=7,28 Гц), 3,67 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 528,9.

Пример 184.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 184

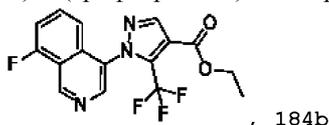


А. 8-Фтор-4-гидразинилизохинолин, 184а



{Pd(циннамил)Cl}₂ (34,4 мг, 0,066 ммоль) и Mor-DalPhos (61,5 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при кт в течение 10 мин в атмосфере N₂, к смеси добавляли трет-бутоксид натрия (255 мг, 2,65 ммоль) и 4-бром-8-фторизохинолин (300 мг, 1,33 ммоль) при кт при перемешивании в течение 5 мин в атмосфере N₂ и обрабатывали смесь гидразином моногидратом (133 мг, 2,65 ммоль) при 50°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (240 мг), которое напрямую использовали на следующей стадии.

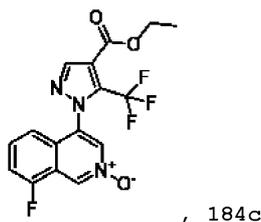
В. Этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 184б



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (1,63 г, 6,77 ммоль), 8-фтор-4-гидразинилизохинолина (800 мг, 4,52 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали до суха под пониженным давлением и впоследствии очищали колоночной хроматогией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-80:20) с получением продукта в виде коричневого масла (820 мг,

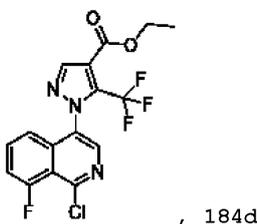
47,6%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 353,9.

С. 4-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-8-фторизохинолин 2-оксид, 184с



m-CPBA (791,6 мг, 4,59 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (700 мг, 92,6% чистота, 1,84 ммоль) в ДХМ (5 мл). Смесь вводили в реакцию при 30°C в течение 2 ч, к смеси добавляли 40 мл насыщ. раствора Na₂CO₃ и экстрагировали смесь с использованием 50 мл CH₂Cl₂. Органический слой концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=60:40). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде желтого масла (675 мг, 99,6% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 369,9.

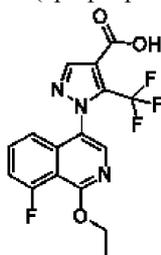
Д. Этил 1-(1-хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 184d



POCl₃ (5 мл) добавляли к раствору 4-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-8-фторизохинолин 2-оксида (650 мг, 1,76 ммоль) в хлороформе (15 мл). Смесь вводили в реакцию при 70°C в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор Na₂CO₃ (30 мл) и экстрагировали смесь с использованием 30 мл CH₂Cl₂.

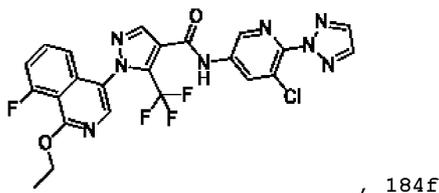
Органический слой концентрировали под пониженным давлением, неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=85:15). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде бесцветного масла (400 мг, 58,6% выход).

Е. 1-(1-Этокси-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 184е



Гидроксид лития (124 мг, 5,16 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(1-хлор-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (400 мг, 1,03 ммоль) в смеси этанол/вода (1:1, 10 мл). Смесь вводили в реакцию при 23°C в течение 2 ч и концентрировали растворитель под пониженным давлением. К смеси добавляли 1М раствор HCl для доведения pH до ~ 5 и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (335 мг, 44,5% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 370,0.

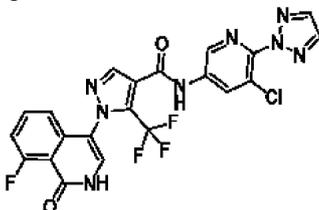
Ф. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-этокси-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 184f



К раствору 1-(1-этокси-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (280 мг, 50,6% чистота, 0,38 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 1j (75,1 мг,

0,38 ммоль) и пиридина (91 мг, 1,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли по каплям POCl_3 (70,6 мг, 0,46 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, добавляли 10 мл насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (15 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (258 мг, 68,8%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 547,0.

Г. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 184

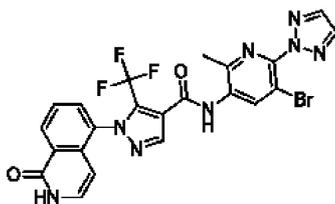


Концентрированную HCl (2 мл) добавляли к раствору N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-этокси-8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид (75 мг, 0,14 ммоль) в изопропанол (4 мл) и реагировали смесь при 60°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, которое очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 21% выход).

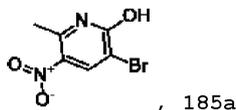
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 6,48 (д, $J=8,16$ Гц, 1Н), 7,33 (дд, $J=11,69, 8,16$ Гц, 1Н), 7,73 (тд, $J=8,16, 4,85$ Гц, 1Н), 7,88 (д, $J=6,39$ Гц, 1Н), 8,16 (с, 2Н), 8,50 (с, 1Н), 8,64 (д, $J=2,20$ Гц, 1Н), 8,82 (д, $J=2,21$ Гц, 1Н), 11,22 (с, 1Н), 11,83 (д, $J=6,62$ Гц, 1Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 518,9.

Пример 185.

N-(5-Бром-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 185

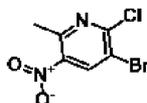


А. 3-Бром-6-метил-5-нитропиридин-2-ол, 185а



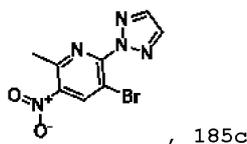
К охлажденной на ледяной бане суспензии 6-метил-5-нитропиридин-2-ола (10 г, 64,9 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли порциями N-бромсукцинимид (13,9 г, 77,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 67°C в течение ночи, охлаждали до 0°C и добавляли к смеси 500 мл воды. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (9,2 г, 60,9% выход).

В. 3-Бром-2-хлор-6-метил-5-нитропиридин, 185б



3-Бром-6-метил-5-нитропиридин-2-ол (9,2 г, 36,7 ммоль) в POCl_3 (56,2 г, 366,7 ммоль) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь медленно вылили в воду (800 мл), и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали и высушивали с получением нужного продукта (7,5 г, 81,4% выход).

С. 3-Бром-6-метил-5-нитро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, 185с

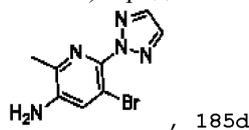


Раствор 3-бром-2-хлор-6-метил-5-нитропиридина (7,5 г, 29,83 ммоль), 2Н-1,2,3-триазола (3,09 г, 44,74 ммоль) и карбоната калия (12,37 г, 89,48 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (30 мл×3). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-

хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80). Собирали элюент и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (5 г, 59% выход).

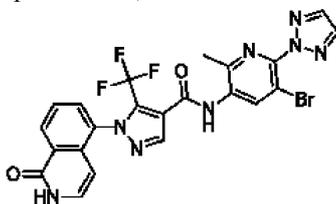
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,76 (с, 3H), 8,28 (с, 2H), 9,05 (с, 1H).

D. 5-Бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 185d



3-Бром-6-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин (4,0 г, 14,1 ммоль) добавляли к смеси железа (7,86 г, 140,8 ммоль), NH_4Cl (7,53 г, 140,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30:70-80:20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2,3 мг, 64,3% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 256,0.

Е. N-(5-Бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 185

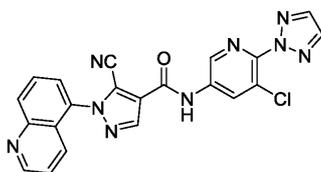


К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (190 мг, 0,58 ммоль) и 5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (147 мг, 0,58 ммоль) и пиридина (137 мг, 1,74 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям POCl_3 (106 мг, 0,69 ммоль). Добавляли насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (15 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Коричневое масло очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (125,5 мг, 38,3%).

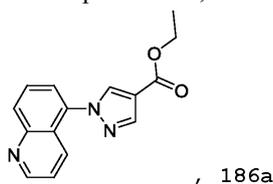
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,51 (с, 3H), 5,65 (д, J=7,06 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=7,28, 5,95 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,51 (д, J=5,73 Гц, 2H), 10,59 (с, 1H), 11,62 (уш.д., J=5,51 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 561,1.

Пример 186.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-циано-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 186



A. Этил 1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 186a

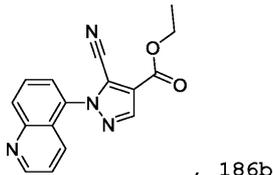


В круглодонной колбе на 100 мл объединяли этил 4-пиразолкарбоксилат (500 мг, 3,6 ммоль), 5-бромхинолин (816 мг, 3,9 ммоль), катализатор RockPhos G3 (150 мг, 0,18 ммоль), K_3PO_4 (1,52 г, 7,1 ммоль), и 1,4-диоксан (20 мл). На колбу устанавливали обратный холодильник и несколько раз выполняли прокачку и заполнение N_2 . Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч, охлаждали и концентрировали. Реакционную смесь разделяли между водой и CH_2Cl_2 . Водный слой экстрагировали однократно с использованием CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали однократно 1 М NaOH . Органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи флеш-хроматографии (картридж

40 г силикагеля, градиент 30-70% EtOAc/гексаны). Выход=375 мг (35%). МС (ИЭР): m/z 268 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 9,00 (дд, $J=4,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,28-8,24 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=8,6, 7,5$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=8,7, 4,2$ Гц, 1H), 4,38 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

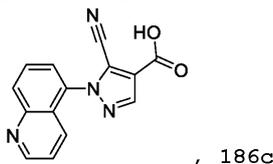
В. Этил 5-циано-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 186b



Во флакон 4 мл добавляли этил 1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (100 мг, 0,37 ммоль) и ТГФ (1 мл). Добавляли $TMPMgCl \cdot LiCl$ (0,56 мл 1M раствора в смеси ТГФ/толуол, 0,56 ммоль) и оставляли перемешиваться реакционную смесь в течение 1 ч при кт. В один прием добавляли твердый р-толуолсульфонилцианид (102 мг, 0,56 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи и впоследствии выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl . Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали с использованием EtOAc. Добавляли MeOH для растворения осадка и высушивали однородный органический слой (Na_2SO_4), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в теплом CH_2Cl_2 , впоследствии фильтровали. Фильтрат и концентрировали, и дополнительно очищали флеш-хроматографией (картридж с 12 г силикагеля, градиент 5-60% EtOAc/гексаны). Выход=69 мг (63%). МС (ИЭР): m/z 293 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 9,05 (дд, $J=4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,37 (ддд, $J=8,6, 1,0, 1,0$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,88 (дд, $J=8,6, 7,5$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H), 4,46 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,45 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

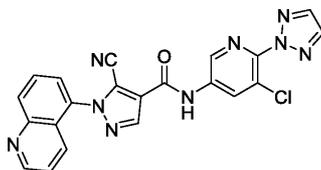
С. 5-Циано-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 186с



В круглодонную колбу на 15 мл добавляли этил 5-циано-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (56 мг, 0,19 ммоль), $LiOH \cdot H_2O$ (24 мг, 0,58 ммоль), ТГФ (2 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при кт. ТГФ удаляли под пониженным давлением и подкисляли оставшийся водный слой для осаждения кислоты. Твердому продукту позволяли высохнуть. Выход=34 мг (67%). МС (ИЭР): m/z 265 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 13,75 (бс, 1H), 9,06 (ддд, $J=3,7, 1,7, 1,7$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,41 (бд, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,07 (ддд, $J=7,4, 1,5, 1,5$ Гц, 1H), 8,03-7,94 (м, 2H), 7,66 (ддд, $J=8,6, 4,1, 1,6$ Гц, 1H).

Д. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-циано-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 186

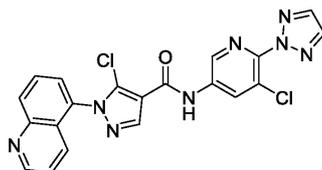


В круглодонную колбу на 10 мл добавляли 5-циано-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (33 мг, 0,12 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (29 мг, 0,15 ммоль), пиридин (60 мкл, 0,75 ммоль) и CH_2Cl_2 (3 мл). Добавляли $POCl_3$ (46 мкл, 0,5 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в $DMSO$ (2,5 мл) и обрабатывали 1 каплей насыщ. раствора $NaHCO_3$ для нейтрализации кислоты. Смесь очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (силикагелевая колонка C18, 50×250 мм, градиент 10-100% ACN/H_2O с 0,05% ТФУ, 80 мл/мин). Выход=21 мг (38%). МС (ИЭР): m/z 442 $[M+H]^+$.

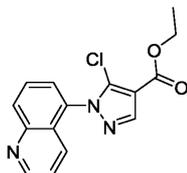
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 11,14 (с, 1H), 9,09 (дд, $J=4,1, 1,6$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,36 (ддд, $J=8,4, 1,0, 1,0$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,10 (дд, $J=7,4, 1,3$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=8,4, 7,5$ Гц, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,70 (дд, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H).

Пример 187.

5-Хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 187



А. Этил 5-хлор-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 187а

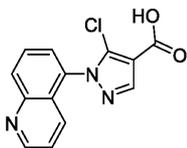


, 187а

Это соединение было получено с использованием процедуры для 186б с использованием этил 1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль), $\text{TMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0,49 мл 1М раствора в ТГФ/толуол, 0,49 ммоль) и гексахлорэтана (133 мг, 0,56 ммоль). Очистку проводили флеш-хроматографией (картридж с 12 г силикагеля, градиент 5-40% EtOAc /гексаны). Выход=78 мг (69%). МС (ИЭР): m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч./млн 9,01 (дд, $J=4,2$, 1,7 Гц, 1H), 8,33 (ддд, $J=8,6$, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,85 (дд, $J=8,6$, 7,4 Гц, 1H), 7,73 (ддд, $J=8,6$, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,6$, 4,2 Гц, 1H), 4,40 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

В. 5-Хлор-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 187б

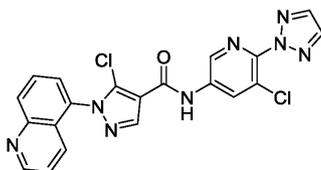


, 187б

Это соединение было получено с использованием процедуры для 186с с использованием этил 5-хлор-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (72 мг, 0,24 ммоль), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30 мг, 0,72 ммоль), ТГФ (2 мл) и воды (2 мл). Выход=48 мг (74%). МС (ИЭР): m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 13,08 (бс, 1H), 9,04 (дд, $J=4,2$, 1,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (ддд, $J=8,4$, 1,1, 1,1 Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,5$, 7,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=7,3$, 1,2 Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,63 (дд, $J=8,6$, 4,2 Гц, 1H).

С. 5-Хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 187

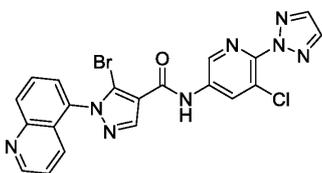


Указанное в заголовке соединение было получено с использованием процедуры для 186д с применением 5-хлор-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (41 мг, 0,15 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (35 мг, 0,18 ммоль), пиридина (72 мкл, 0,90 ммоль), CH_2Cl_2 (3 мл), и POCl_3 (56 мкл, 0,60 ммоль). Смесь очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (силикагелевая колонка С18, 50×250 мм, градиент 10-100% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% ТФУ, 80 мл/мин). Выход=36 мг (53%). МС (ИЭР): m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

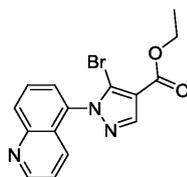
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,82 (с, 1H), 9,06 (дд, $J=4,2$, 1,7 Гц, 1H), 8,90 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,33 (ддд, $J=8,5$, 1,1, 1,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,00 (дд, $J=8,5$, 7,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=7,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,67 (дд, $J=8,6$, 4,2 Гц, 1H).

Пример 188.

5-Бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 188



А. Этил 5-бром-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 188а

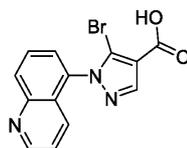


, 188а

Это соединение было получено с использованием процедуры для 186b с применением этил 1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль), ТМРМgCl·LiCl (0,49 мл 1М раствора в ТГФ/толуол, 0,49 ммоль) и 1,2-дибромтетрахлорэтана (183 мг, 0,56 ммоль). Очистку проводили флеш-хроматографией (картридж с 12 г силикагеля, градиент 5-40% EtOAc/гексаны). Выход=69 мг (53%). МС (ИЭР): m/z 346, 348 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 9,01 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,33 (ддд, J=8,6, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,6, 7,4 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=8,5, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,6, 4,2 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

В. 5-Бром-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 188б

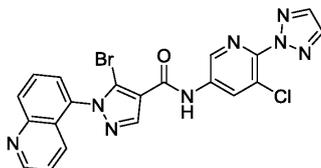


, 188б

Это соединение было получено с использованием процедуры для 186с с применением этил 5-бром-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (64 мг, 0,18 ммоль), LiOH·H₂O (23 мг, 0,56 ммоль), ТГФ (2 мл) и воды (2 мл). Выход=46 мг (78%). МС (ИЭР): m/z 318, 320 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 13,00 (бс, 1H), 9,04 (т, J=2,9 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,30 (дд, J=8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,9 Гц, 2H).

С. 5-Бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 188

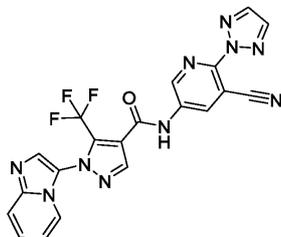


Указанное в заголовке соединение было получено с использованием процедуры для 186d с применением 5-бром-1-(хинолин-5-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (43 мг, 0,14 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (32 мг, 0,16 ммоль), пиридина (65 мкл, 0,81 ммоль), CH₂Cl₂ (3 мл) и POCl₃ (50 мкл, 0,54 ммоль). Смесь очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (силикагелевая колонка C18, 50×250 мм, градиент 10-100% ACN/H₂O с 0,05% ТФУ, 80 мл/мин). Выход=40 мг (60%). МС (ИЭР): m/z 495, 497 [M+H]⁺.

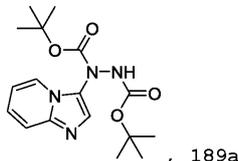
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,81 (с, 1H), 9,06 (т, J=2,9 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,32 (дд, J=8,6, 1,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,00 (дд, J=8,6, 7,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=3,0 Гц, 2H).

Пример 189.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 189



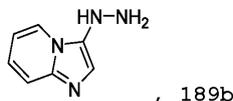
А. Ди-трет-бутил 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат, 189а



, 189а

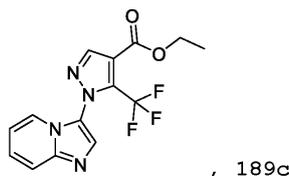
Смесь имидазо[1,2-а]пиридина (2,0 г, 16,9 ммоль) и ди-трет-бутил диазен-1,2-дикарбоксилата в CH_3CN (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Растворитель удаляли и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/ EtOAc =100:0-0:100). Собирали нужную фракцию и удаляли растворитель с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (700 мг, 11,2%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 349,0.

В. 3-Гидразинилимидазо[1,2-а]пиридин, 189b



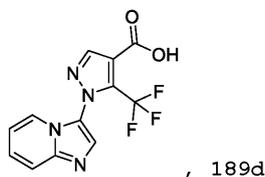
Ди-трет-бутил 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат в 4М HCl в MeOH (30 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч. Растворитель удаляли с получением твердого вещества белого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии.

С. Этил 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 189c



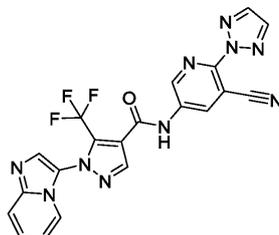
Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, 1f (722 мг, 3,0 ммоль), 3-гидразинилимидазо[1,2-а]пиридина (370 мг, 2,0 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при кт в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением, разделяли между EtOAc (30 мл) и водн. NaHCO_3 (20 мл). Органический слой разделяли, промывали водой (10 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0-100:0) с получением продукта в виде твердого вещества серого цвета (120 мг, 18,3%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 324,9.

Д. 1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 189d



Гидроксид натрия (44 мг, 1,1 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (120 мг, 0,37 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1,2 мл). Смесь вводили в реакцию при 28°C в течение 2 ч. К смеси добавляли 10%-ый HCl для доведения pH до ~ 5. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением нужного соединения (100 мг, 90,5% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 297,0.

Е. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 189



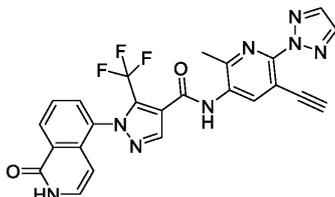
1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (67,5 мг, 0,22 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил (50 мг, 0,27 ммоль), пиридин (53,1 мг, 0,67 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (41,2 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, добавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (20 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (20-50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 37,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,22-7,33 (м, 1H), 7,68 (уш.т., J=7,28 Гц, 1H), 7,84-7,95 (м, 1H), 8,18-8,40 (м, 4H), 8,76 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,14 (уш.с, 1H), 11,63 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$

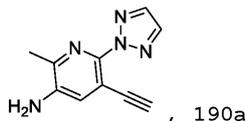
464,9.

Пример 190.

N-(5-Этинил-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 190

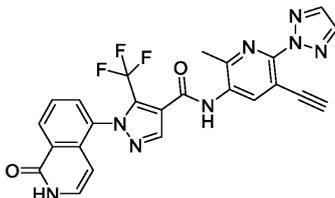


А. 5-Этинил-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 190а



Pd(PPh₃)₄ (109 мг, 0,095 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (200 мг, 0,79 ммоль), триметил((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) этинил) силана (338 мг, 1,73 ммоль), K₃PO₄ (109 мг, 0,095 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 90°C при барботировании N₂ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с использованием EtOAc (10 мл×2). Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=40:60). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла (20 мг, 12,8% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 200,2.

В. N-(5-Этинил-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 190

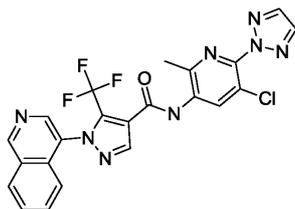


К раствору 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (24,3 мг, 0,075 ммоль) и 5-этинил-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (15 мг, 0,075 ммоль) и пиридина (17,9 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям POCl₃ (13,9 мг, 0,090 ммоль). Добавляли насыщ. NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH₂Cl₂ (10 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (26-56% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (14,8 мг, 38,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,56 (с, 3H), 4,43 (с, 1H), 5,67 (уш.д., J=6,84 Гц, 1H), 7,28 (уш.с, 1H), 7,66 (уш.т., J=7,83 Гц, 1H), 7,92 (уш.д., J=7,06 Гц, 1H), 8,14 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,42 (уш.д., J=7,94 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 11,61 (уш.д., J=4,41 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 505,0.

Пример 191.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 191



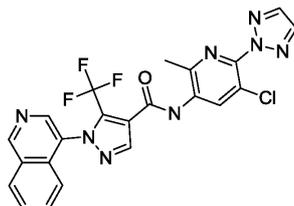
А. 1-(Изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 191а



, 191a

Смесь этил 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (750 мг, 2,24 ммоль) в конц. HCl (12 М, 25 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (700 мг, 95,5%), которое непосредственно использовали в следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 307,8.

В. N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 191

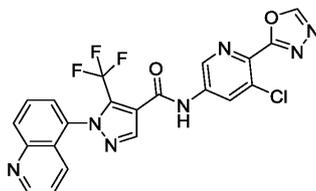


POCl₃ (112,3 мг, 0,732 ммоль) добавляли к смеси 1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (120 мг, 0,37 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (76,77 мг, 0,37 ммоль), пиридина (144,83 мг, 1,83 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 10 мл насыщ. K₂CO₃ водн. и экстрагировали смесь с использованием CH₂Cl₂ (20 мл×3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (40-70% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% HCl). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (55 мг, чистота: 99,145%, выход: 29,85%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 498,9.

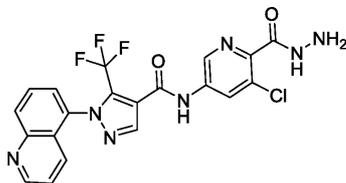
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 2,59 (с, 3H), 7,31 (д, J=8,60 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,68-7,79 (м, 2H), 7,88 (с, 2H), 8,11 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,39 (с, 1H).

Пример 192.

N-(5-Хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 192



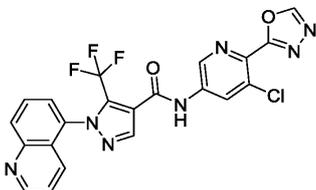
А. N-(5-Хлор-6-(гидразинкарбонил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 192a



, 192a

Метил 3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинат (120 мг, 0,25 ммоль) и гидразин моногидрид (25,3 мг, 0,50 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта (120 мг), который непосредственно использовали в следующей стадии.

В. N-(5-Хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 192

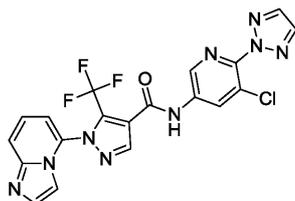


Смесь N-(5-хлор-6-(гидразинкарбонил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид (100 мг, 0,21 ммоль), триэтоксиметана (105 мкл, 0,63 ммоль) и уксусной кислоты (6,3 мкл, 0,11 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (30-60% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (45 мг, 43% выход).

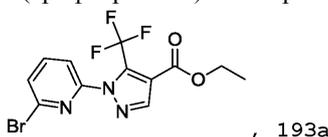
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,57-7,62 (м, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,89-7,99 (м, 2H), 8,32 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,62 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,99 (д, J=1,98 Гц, 1H), 9,04 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1H), 9,45 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 485,9.

Пример 193.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 193



А. Этил 1-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, 193a



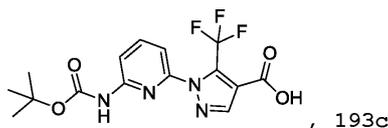
Раствор 2-бром-6-гидразинопиридина (3,0 г, 16,0 ммоль) и этил 2-(этоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (5,75 г, 23,9 ммоль) в EtOH (150 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи и впоследствии охлаждали до кт. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением желтого масла. Желтое масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (5,7 г, выход: 98,1%).

В. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, 193b



Pd(OAc)₂ (93,3 мг, 0,415 ммоль) и Xantphos (238 мг, 0,412 ммоль) в диоксане (75 мл) перемешивали при кт в течение 10 мин в азотной атмосфере. Впоследствии добавляли этил 1-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат (3,0 г, 8,24 ммоль), C₂CO₃ (8,05 г, 24,7 ммоль) и трет-бутил карбамат (1,16 г, 9,89 ммоль) при комнатной температуре. Реакционной смеси впоследствии позволяли нагреваться при 90°C в течение ночи и затем охлаждали до кт. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества белого цвета (3,09 г, выход: 93,7%).

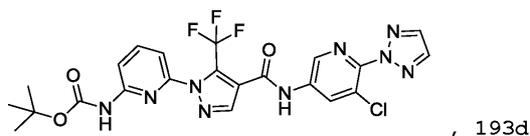
С. 1-(6-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновая кислота, 193c



Смесь этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилата и LiOH·H₂O (628 мг, 15,0 ммоль) в ТГФ/MeOH/H₂O (1:1:1, 60 мл) перемешивали при кт в течение 2 ч. Органический растворитель удаляли под пониженным давлением. Добавляли 2N HCl для доведения pH смеси до 4 ~ 5, впоследствии экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл×3). Органический слой разделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,8 г,

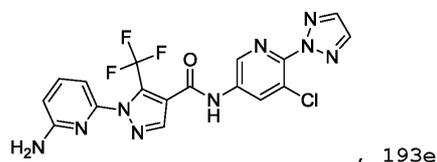
выход: 96,8%).

D. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, 193d



POCl_3 (824 мг, 5,37 ммоль) добавляли к смеси 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1 г, 2,69 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (525 мг, 2,69 ммоль), пиридина (1,06 г, 13,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили 30 мл насыщ. K_2CO_3 водн. и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (50 мл×3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (850 мг, чистота: 98,4%, выход: 70,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 450,0 (M-100).

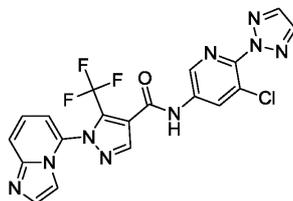
E. 1-(6-Аминопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 193e



Раствор трет-бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамата (1,76 г, 3,20 ммоль) в HCl/MeOH (4M, 50 мл) перемешивали при кт в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества красного цвета. Твердое вещество красного цвета очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (15-55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% ТФУ). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Добавляли насыщ. Добавляли водн. K_2CO_3 для доведения pH до ~ 12, впоследствии экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл×2). Органический слой разделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1,4 г, чистота: 97,2%, выход: 94,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 449,9.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 4,57 (уш.с, 2H), 6,54 (д, J=8,16 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,72 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,05 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,977 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,43 Гц, 1H).

F. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 193

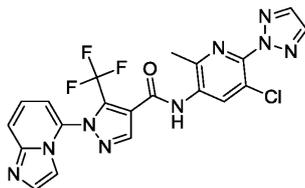


1-(6-Аминопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (1,48 г, 2,70 ммоль, 97,2% чистота) помещали в i-PrOH (40 мл) в атмосфере N_2 . К суспензии добавляли бромацетальдегид диэтилацеталь (1,07 г, 5,41 ммоль), а затем водн. HBr (48%, 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи и охлаждали до кт. Растворитель удаляли под пониженным давлением и впоследствии очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (30-60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (290 мг, чистота: 96,7%, выход: 21,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 473,9.

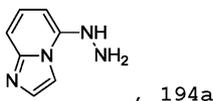
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 7,01 (д, J=7,06 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,37 (дд, J=9,04, 7,28 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,10 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,04 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,48 (с, 1H).

Пример 194.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 194

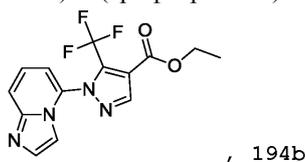


А. 5-Гидразинилимидазо[1,2-а]пиридин, 194а



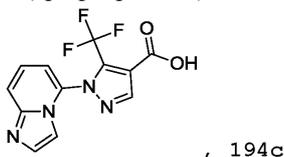
Смесь {Pd(циннамил)Cl}₂ (131 мг, 0,254 ммоль) и Mor-DalPhos (235 мг, 0,508 ммоль) в диоксане (100 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комн. темп, в атмосфере аргона в течение 10 мин. добавляли к смеси 5-бромимидазо[1,2-а]пиридин (1 г, 5,08 ммоль) и t-BuONa (975 мг, 10,2 ммоль) и смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали NH₂NH₂·H₂O (98%, 504 мкл, 10,2 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Впоследствии смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали этилацетат/MeOH (об./об. 20/1, 100 мл). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (750 мг, неочищ.). Это вещество непосредственно использовали на следующей стадии.

В. Этил 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 194б



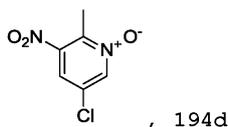
Раствор 5-гидразинилимидазо[1,2-а]пиридина (750 мг неочищ., 5,06 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1,82 г, 7,59 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч и впоследствии охлаждали до кт. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением черного масла. Продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 20/80). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (850 мг, чистота: 98,0%, выход: 50,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 325,1.

С. 1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 194с



Смесь этил 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,2 г, 3,70 ммоль) в конц. HCl (12М, 25 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества темно-желтого цвета (1,1 г, чистота: 96,5%, выход: 96,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 296,9.

Д. 5-Хлор-2-метил-3-нитропиридин 1-оксид, 194д

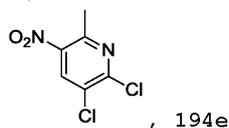


Смесь 5-хлор-2-метил-3-нитропиридина (3,0 г, 17,4 ммоль) и mCPBA (85%, 7,06 г, 34,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (60 мл) перемешивали при кт в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 60 мл насыщ. водн. Na₂SO₃. Добавляли насыщ. водн. K₂CO₃ для доведения до pH 9 ~ 10 и экстрагировали смесь с использованием CH₂Cl₂ (100 мл×3). Органический слой разделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 -

петролейный эфир/EtOAc 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2,4 г, выход: 73,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 2,65 (с, 3H), 7,71 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,54 Гц, 1H).

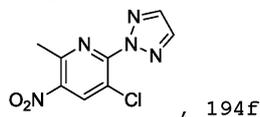
Е. 2,3-Дихлор-6-метил-5-нитропиридин, 194e



POCl_3 (24,9 мл, 267 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-2-метил-3-нитропиридин 1-оксида (2,4 г, 12,7 ммоль) в CHCl_3 (80 мл). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, впоследствии медленно добавляли к 200 мл насыщ. водн. K_2CO_3 и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (200 мл \times 3). Органический слой разделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1,1 г, выход: 41,8%).

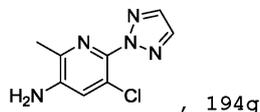
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 2,86 (с, 3H), 8,43 (с, 1H).

Ф. 3-Хлор-6-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, 194f



1H-1,2,3-Триазол (550 мг, 7,97 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дихлор-6-метил-5-нитропиридина (1,1 г, 5,31 ммоль) и K_2CO_3 (2,20 г, 15,9 ммоль) в CH_3CN (60 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с использованием EtOAc (50 мл \times 3). Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества черного цвета (1,2 г, выход: 94,2%).

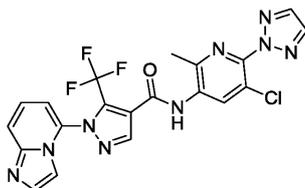
Г. 5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 194g



Смесь 3-хлор-6-метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (неочищ. 1,2 г), порошка железа (1,40 г, 25,0 ммоль) и NH_4Cl (1,34 г, 25,0 ммоль) в MeOH/ТГФ/ H_2O (1:1:1, 60 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с использованием EtOAc (50 мл \times 2). Фильтрат промывали с помощью 50 мл насыщ. водн. K_2CO_3 и разделяли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 2,44 (с, 3H), 3,97 (уш.с, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,88 (с, 2H).

Н. N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 194



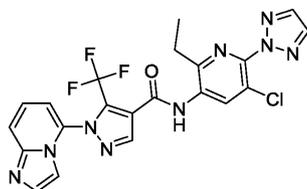
POCl_3 (0,364 мл, 3,91 ммоль) добавляли к смеси 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 1,96 ммоль, 96,5% чистота), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (410 мг, 1,96 ммоль), пиридина (0,786 мл, 9,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 30 мл насыщ. водн. K_2CO_3 и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (50 мл \times 3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (30-60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05%

гидроксидом аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (435 мг, чистота: 100%, выход: 45,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 487,9.

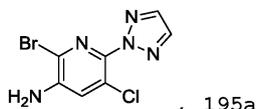
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 2,54 (с, 3H), 7,35-7,44 (м, 2H), 7,48 (дд, $J=9,04$, 7,28 Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,10$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=9,04$ Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,68 (с, 1H).

Пример 195.

N-(5-Хлор-2-этил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 195

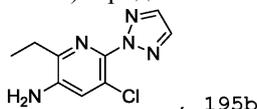


А. 2-Бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 195а



NBS (2,73 г, 15,3 ммоль) добавляли к смеси 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (3 г, 15,3 ммоль) в CH_3CN (300 мл) при 0°C , впоследствии смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 100 мл насыщ. водн. NaHCO_3 и впоследствии экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл \times 3). Органический слой объединяли, промывали 50 мл насыщ. водн. NaCl , высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением коричневого клейкого остатка. Остаток концентрировали и очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/ EtOAc 100/0 - петролейный эфир/ EtOAc 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (4,00 г, выход: 95,0%).

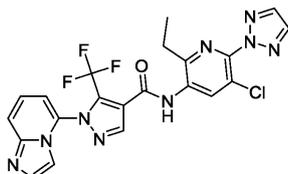
В. 5-Хлор-2-этил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 195b



К раствору 2-бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (100 мг, 0,364 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли смесь ZnEt_2 /толуол (1 М, 0,546 мл, 0,546 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40,0 мг, 0,055 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 10 мл насыщ. водн. NaHCO_3 , впоследствии смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали с использованием 20 мл EtOAc . Фильтрат экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл \times 2). Органический слой разделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением коричневого остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (70 мг, выход: 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 1,29 (т, $J=7,61$ Гц, 3H), 2,71 (к, $J=7,50$ Гц, 2H), 3,96 (уш.с, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,87 (с, 2H).

С. N-(5-Хлор-2-этил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 195



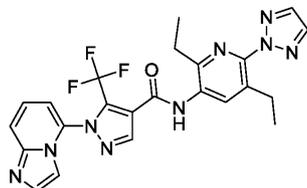
POCl_3 (0,58 мл, 0,626 ммоль) добавляли к смеси 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (96,1 мг, 0,313 ммоль, 96,5% чистота), 5-хлор-2-этил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (70 мг, 0,313 ммоль), пиридина (124 мг, 1,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 20 мл насыщ. водн. K_2CO_3 и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (20 мл \times 3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05%

гидроксидом аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (95 мг, чистота: 99%, выход: 60%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 501,9.

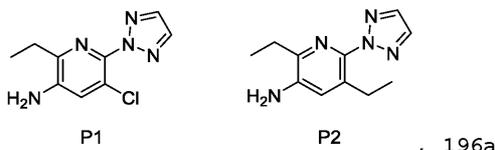
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,16-1,23 (м, 3H), 2,81-2,93 (м, 2H), 7,38 (с, 2H), 7,48 (т, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).

Пример 196.

N-(2,5-Диэтил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 196



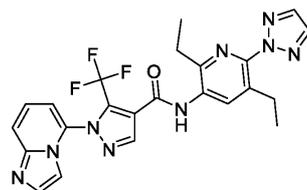
A. 2,5-Диэтил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, 196a



К раствору 2-бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (200 мг, 0,729 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли смесь ZnEt_2 /толуол (1 М, 2,55 мл, 2,55 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (80,0 мг, 0,109 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 110°C. ЖХМС-анализ показал формирование 45,4% P2 в реакционной смеси и лишь следов сформировавшегося P1. Реакционную смесь гасили с использованием 10 мл насыщ. водн. NH_4Cl , фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали с помощью 30 мл EtOAc . Фильтрат промывали с помощью 20 мл насыщ. водн. NaHCO_3 , впоследствии органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением клейкого коричневого остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением продукта в виде клейкого желтого остатка (неочищ. 125 мг). Отображенный ^1H ЯМР ~ 10% 5-хлор-2-этил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 1,04 (т, $J=7,61$ Гц, 3H), 1,26-1,31 (м, 3H), 2,48 (к, $J=7,64$ Гц, 2H), 2,68-2,77 (м, 2H), 3,81 (уш.с, 2H), 6,93 (с, 1H), 7,82 (с, 2H).

B. N-(2,5-Диэтил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 196

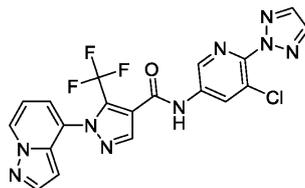


POCl_3 (0,103 мл, 1,11 ммоль) добавляли к смеси 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (170 мг, 0,552 ммоль), 2,5-диэтил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (неочищ. 120 мг), пиридина (218 мг, 2,76 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 20 мл насыщ. водн. K_2CO_3 и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (20 мл \times 3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксидом аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, который дополнительно очищали посредством СФХ (колонка: Chiralcel OJ 250 \times 30 5 μ ; условия: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ МЕОН, скорость потока (мл/мин) 65). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением, впоследствии лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества белого цвета (105 мг, чистота: 100%, выход: 38,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 496,0.

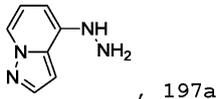
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 0,99 (т, $J=7,61$ Гц, 3H), 1,19 (т, $J=7,50$ Гц, 3H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,83 (к, $J=7,50$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J=7,28$ Гц, 2H), 7,44-7,53 (м, 1H), 7,72 (д, $J=1,10$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=9,04, 0,88$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,66 (с, 1H), 10,52 (с, 1H).

Пример 197.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 197

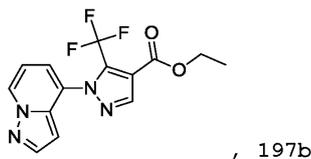


А. 4-Гидразинилпиразоло[1,5-а]пиридин, 197а



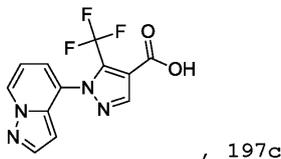
Смесь $\{Pd(\text{циннамил})Cl\}_2$ (131 мг, 0,254 ммоль) и Mor-DalPhos (235 мг, 0,508 ммоль) в диоксане (100 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при кт в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 4-бромпиразоло[1,5-а]пиридин (1,00 г, 5,08 ммоль) и t-BuONa (975 мг, 10,2 ммоль) и смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (98%, 0,502 мл, 10,2 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Впоследствии смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества темно-желтого цвета (750 мг). Его напрямую использовали на следующей стадии.

В. Этил 1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 197b



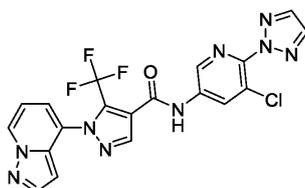
Раствор 4-гидразинилпиразоло[1,5-а]пиридина (750 мг неочищ.) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1,84 г, 7,59 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч, впоследствии охлаждали до кт. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1,11 г, 67,4% выход за две стадии). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 324,9.

С. 1-(Пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 197с



Смесь этил 1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (650 мг, 1,96 ммоль) в конц. HCl (12 М, 50 мл) перемешивали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (600 мг, чистота: 98,8%, количественный выход). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 296,9.

Д. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 197



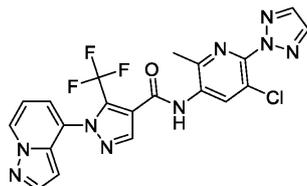
$POCl_3$ (0,0755 мл, 0,81 ммоль) добавляли к смеси 1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (120 мг, 0,405 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (79,2 мг, 0,405 ммоль), пиридина (160 мг, 2,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при кт. Реак-

ционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 20 мл насыщ. водн. K_2CO_3 и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (20 мл×3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (40-70% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксидом аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (80 мг, чистота: 97%, выход: 40%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 473,9.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 6,34 (дд, $J=2,43$, 0,88 Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,64 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=7,06$ Гц, 1H).

Пример 198.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 198

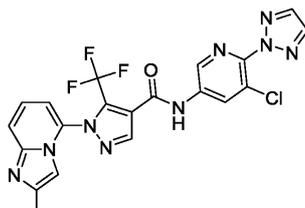


$POCl_3$ (0,076 мл, 0,81 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (120 мг, 0,405 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (0,085 г, 0,405 ммоль) и пиридина (0,164 мл, 2,03 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали растворитель с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества белого цвета (89,2 мг, чистота: 98,4%, выход: 44,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 487,9.

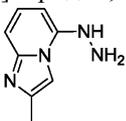
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,53 (с, 3H) 6,36 (дд, $J=2,43$, 0,88 Гц, 1H) 7,08 (т, $J=7,17$ Гц, 1H) 7,54-7,58 (м, 1H) 8,13 (д, $J=2,43$ Гц, 1H) 8,17 (с, 2H) 8,43 (с, 1H) 8,52 (с, 1H) 8,96 (д, $J=7,06$ Гц, 1H).

Пример 199.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 199



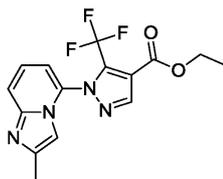
А. 5-Гидразинил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин, 199a



, 199a

Смесь $\{Pd(\text{циннамил})Cl\}_2$ (49,1 мг, 0,095 ммоль) и $Mor-DalPhos$ (87,9 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (40 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 5-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (400 мг, 1,9 ммоль) и $t-BuONa$ (364,3 мг, 3,79 ммоль) и подвергали смесь удалению воздуха с использованием аргона (4×). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали с использованием $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (0,188 мл, 3,79 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4×). Впоследствии смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого остатка (250 мг неочищ.), который непосредственно использовали в следующей стадии.

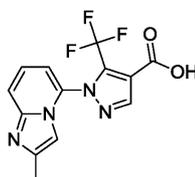
В. Этил 1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 199b



, 199b

Раствор 5-гидразинил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (250 мг неочищ., 1,54 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (555,3 мг, 2,31 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч, впоследствии охлаждали до кт. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде темно-коричневого остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением продукта в виде черного масла, который дополнительно очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (40-70% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, выход: 19,2%).

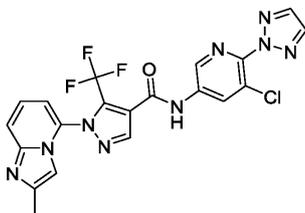
С. 1-(2-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 199c



, 199c

Смесь этил 1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (100 мг, 0,30 ммоль) в конц. HCl (12 М, 5 мл) перемешивали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (100 мг неочищ., чистота: 100%), которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 310,9.

Д. N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 199

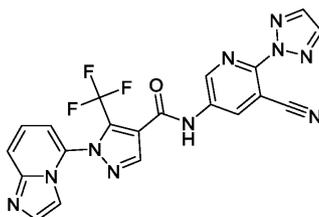


POCl₃ (98,9 мг, 0,65 ммоль) добавляли к смеси 1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,32 ммоль, 100% чистота), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина (63,05 мг, 0,32 моль) и пиридина (127,49 мг, 1,61 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 20 мл насыщ. водн. K₂CO₃ и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (20 мл×3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (40-70% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (65 мг, чистота: 99,7%, выход: 41,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 488,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,32 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,33 (дд, J=7,17, 0,99 Гц, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,65 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 200.

N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 200

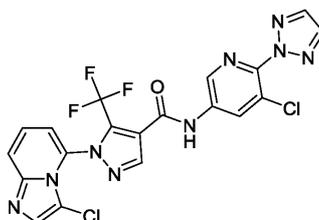


POCl_3 (82,83 мг, 0,54 ммоль) добавляли к смеси 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (80 мг, 0,27 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (50,28 мг, 0,27 ммоль) и пиридина (106,82 мг, 1,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием 30 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (26-56% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Водный слой концентрировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (45,6 мг, чистота: 99,9%, выход: 36,3%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 465,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,38-7,52 (м, 3H), 7,71 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,89 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 201.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 201

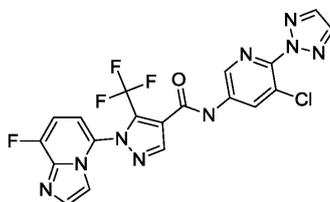


К перемешиваемому раствору N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (70 мг, 0,15 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли NCS (39,46 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (40-70% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (65,6 мг, чистота: 98,5%, выход: 86,0%). Структура первоначально была обозначена в таком качестве, ЯМР не позволяет различить атом Cl во 2 и 3 положениях имидазопиридина. ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 507,9.

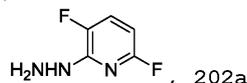
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 6,10 (уш.с, 1H), 7,51-7,63 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=1,3, 8,8$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=2,3$ Гц, 1H).

Пример 202.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 202



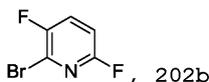
А. 3,6-Дифтор-2-гидразинилпиридин, 202a



К ледяному раствору 2,3,6-трифторпиридина (4 г, 30,06 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидрат гидразина (3,071 г, 60,12 ммоль). Реакционную смесь подогрели до кт и впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем охлаждали до кт, разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток перекристалли-

зовали из EtOH с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (3 г, выход: 68,8%).

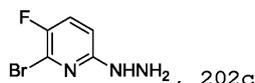
В. 2-Бром-3,6-дифторпиридин, 202b



Br₂ (2,13 мл, 41,35 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина (3 г, 20,67 ммоль) в CHCl₃ (45 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали при 0°C и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO₃ (200 мл). Добавляли CH₂Cl₂ (200 мл), органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали растворители под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1:0 ~ 9:1) с получением продукта в виде желтого масла (1,7 г, выход: 42,4%).

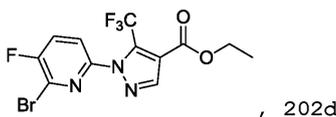
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 6,92 (тд, J=3,1, 8,7 Гц, 1H), 7,55 (тд, J=6,2, 8,6 Гц, 1H).

С. 2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин, 202c



2-Бром-3,6-дифторпиридин (2,7 г, 13,92 ммоль) растворяли в MeCN (50 мл) и добавляли гидразин гидрат (1,422 г, 27,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2,868 г, выход: 100%).

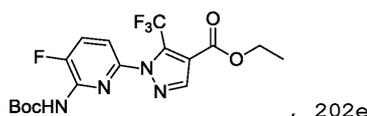
Д. Этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 202d



2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин (2,8 г, 13,59 ммоль) растворяли в EtOH (60 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (6,529 г, 27,18 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2 г, выход: 38,5%).

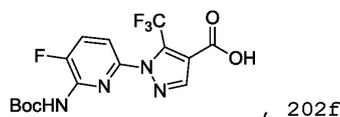
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,38-1,41 (м, 3H), 4,37-4,41 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 2H), 8,11 (с, 1H).

Е. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 202e



Pd(OAc)₂ (58,755 мг, 0,26 ммоль) и Xantphos (151,428 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали при кт в течение 10 мин в азотной атмосфере. Впоследствии добавляли этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (2 г, 5,23 ммоль), C₂CO₃ (5,116 г, 15,70 ммоль) и трет-бутил карбамат (0,736 г, 6,28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь впоследствии оставляли нагреваться при 90°C в течение ночи и затем охлаждали до кт. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, впоследствии очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1800 мг, выход: 82,2%).

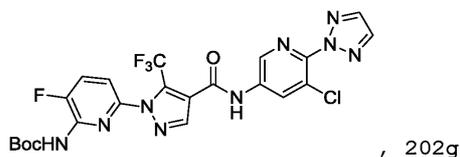
Ф. 1-(6-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 202f



К смеси этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1800 мг, 4,30 ммоль) в MeOH (15 мл) и H₂O (15 мл) добавляли LiOH·H₂O (361,11 мг, 8,61 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали

досуха. К остатку добавляли смесь вода/EtOAc (100 мл/100 мл). С помощью HCl (1M в воде) доводили pH смеси до ~ 5. Органический слой концентрировали досуха с получением продукта (1500 мг, выход: 89,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Г. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат, 202g



POCl₃ (1178,60 мг, 7,69 ммоль) добавляли к смеси 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1500 мг, 3,84 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (751,78 мг, 3,84 ммоль) и пиридина (1520,0 мг, 19,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли к смеси насыщ. раствор K₂CO₃ (100 мл). Смесь экстрагировали с использованием 100 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, впоследствии фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный материал очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир:этилацетат=1:1 ~ 0:1). Собирали нужную фракцию и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2000 мг, выход: 91,6%).

Н. 1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, 202h

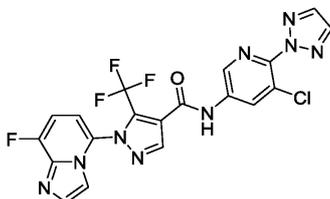


трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат (2000 мг, 3,522 ммоль) и HCl/MeOH (60 мл, 4M) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли насыщенный водный K₂CO₃ (100 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного оранжевого смолистого вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (20-50% (об./об.) CH₃CN и H₂O). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Остаток экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл×3).

Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (800 мг, выход: 48,6%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 467,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 4,83 (уш.с, 2H), 6,95 (дд, J=2,6, 8,2 Гц, 1H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,2 Гц, 1H).

I. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 202

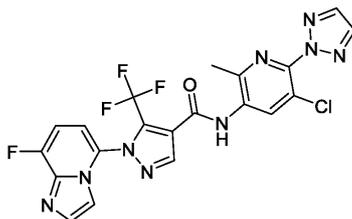


1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (800 мг, 1,71 ммоль) растворяли в i-PrOH (20 мл) в атмосфере N₂. К суспензии добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиган (674,08 мг, 3,42 ммоль), а затем HBr (2 мл, 48% в воде). Полученную смесь впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (30-60% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Остаток лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (422,2 мг, чистота: 100%, выход: 50,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 491,9.

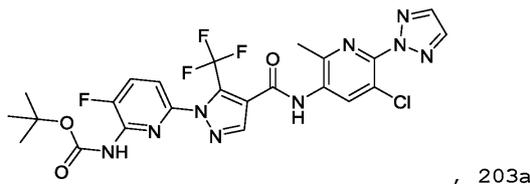
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,40-7,47 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,53 (дд, J=1,2, 3,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,2 Гц, 1H), 11,42-11,07 (м, 1H).

Пример 203.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 203

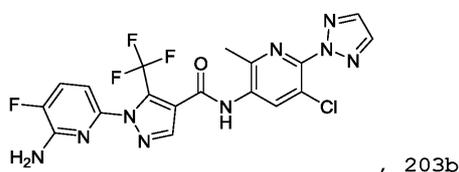


А. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат, 203а



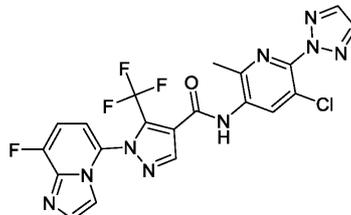
POCl_3 (1,571 г, 10,25 ммоль) добавляли к смеси 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (2 г, 5,12 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (1,074 г, 5,12 ммоль) и пиридина (2,027 г, 25,62 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор K_2CO_3 (120 мл). Смесь экстрагировали с использованием 100 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1 ~ 0:1). Собирали нужную фракцию и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1,4 г, чистота: 58,3%, выход: 27,4%). ЖХМС (ИЭР) $m/z \text{ M}+\text{Na}^+$: 604,0 ($\text{M}+23$).

В. 1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 203б



трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат (1,4 г, 1,40 ммоль) и HCl/MeOH (50 мл, 4 М) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли насыщенный водный K_2CO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением продукта (1,1 г, неочищ.) в виде оранжевого смолистого вещества.

С. N-(5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 203



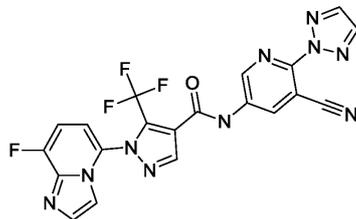
1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (1,1 г, 2,28 ммоль) помещали в $i\text{-PrOH}$ (20 мл) в атмосфере N_2 . К суспензии добавляли 2-бром-1,1-диэтоксигтан (899,85 мг, 4,57 ммоль), а затем H_2O (2 мл, 48% в воде). Полученную смесь впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (30-60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Остаток лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-

желтого цвета. (302 мг, чистота:99,2%, выход: 26,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 505,9.

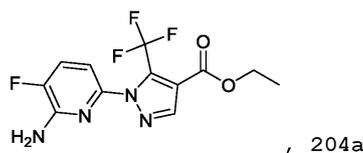
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,53 (с, 3H), 7,40-7,49 (м, 2H), 7,52 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,73-10,40 (м, 1H).

Пример 204.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 204

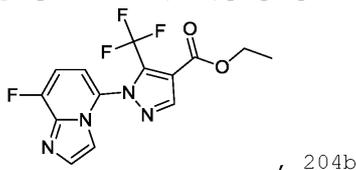


А. Этил 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 204а



Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (0,9 г, 2,15 ммоль) и HCl/MeOH (18 мл, 4 М) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли насыщенный водный K_2CO_3 (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением продукта в виде оранжевого смолистого вещества (650 мг, выход: 94,9%).

В. Этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 204b



Этил 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (650 мг, 2,043 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) в атмосфере N_2 . К суспензии добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (805,057 мг, 4,085 ммоль), а затем НВг (2 мл, 48% в воде). Полученную смесь впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1 ~ 1:1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (320 мг, выход: 45,8%).

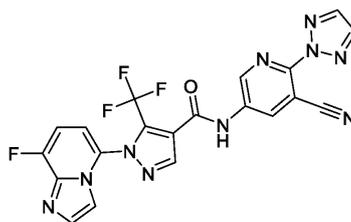
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,91 (дд, $J=4,0, 7,9$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=8,0, 9,4$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

С. 1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 204с



Смесь этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (320 мг, 0,935 ммоль) в концентрированной HCl (6,064 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (300 мг, неочищ.).

Д. N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 204

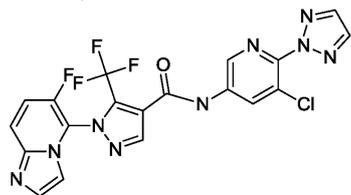


POCl_3 (292,81 мг, 1,91 ммоль) добавляли к смеси 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,96 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинонитрила (177,76 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (377,63 мг, 4,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием 30 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (30-60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Остаток лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. (182 мг, чистота: 99,2%, выход: 39,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 482,9.

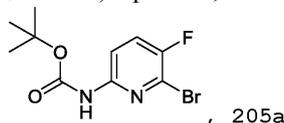
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,38-7,51 (м, 2Н), 7,53 (дд, $J=1,1, 3,1$ Гц, 1Н), 7,76 (д, $J=1,1$ Гц, 1Н), 8,29 (с, 2Н), 8,68 (с, 1Н), 8,85 (д, $J=2,6$ Гц, 1Н), 9,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 11,32 (уш.с, 1Н).

Пример 205.

Н-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 205



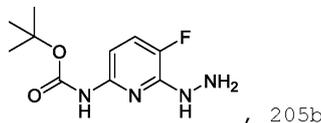
А. трет-Бутил (6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамат, 205а



6-Бром-5-фторпиридин-2-илкарбамат (2000 мг, 9,09 ммоль) растворяли в *t*-BuOH (60 мл). Впоследствии добавляли DPPA (2576,9 мг, 9,36 ммоль) и DIEA (1292,5 мг, 10,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Растворитель концентрировали. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (градиентный элюент: EtOAc /петролейный эфир от 1/20 до 1/5). Собирали фракции продукта и концентрировали растворитель с получением нужного продукта в виде бесцветного смолистого вещества (1,6 г, выход: 60,5%).

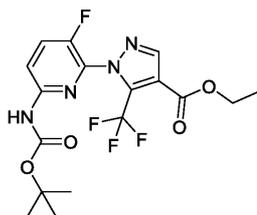
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,50 (с, 9Н), 7,21 (уш.с, 1Н), 7,39 (дд, $J=6,9, 8,9$ Гц, 1Н), 7,88 (дд, $J=3,1, 8,8$ Гц, 1Н).

В. трет-Бутил (5-фтор-6-гидразинилпиридин-2-ил)карбамат, 205б



Смесь $\{\text{Pd}(\text{циннамил})\text{Cl}\}_2$ (26,69 мг, 0,052 ммоль) и Mor-DalPhos (47,78 мг, 0,10 ммоль) в диоксане (20 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4 \times). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при кт в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли трет-бутил (6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамат (300 мг, 1,03 ммоль) и *t*-BuONa (198,07 мг, 2,06 ммоль) и подвергали смесь удалению воздуха с использованием аргона (4 \times). Полученную желтую реакционную смесь впоследствии обрабатывали $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (105,28 мг, 98%, 2,06 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона (4 \times). Впоследствии смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали остаток на фильтре с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20/1, 20 мл). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который непосредственно использовали в следующей стадии (249,6 мг, выход: 100%).

С. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 205с

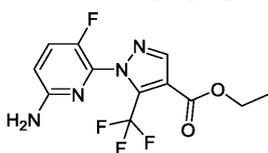


, 205c

трет-Бутил (5-фтор-6-гидразинилпиридин-2-ил)карбамат (249 мг, 1,03 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (493,74 мг, 2,06 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (150 мг, выход: 34,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 362,9 (M-55).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,52 (с, 9H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,60-7,68 (м, 1H), 8,15-8,21 (м, 2H).

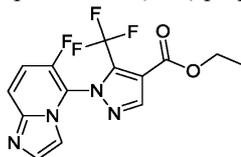
D. Этил 1-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 205d



, 205d

Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (0,150 г, 0,36 ммоль) и HCl/MeOH (3 мл, 4 M) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха. Остаток напрямую использовали на следующей стадии (120 мг, выход: 94,4%).

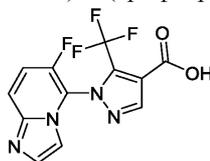
E. Этил 1-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 205e



, 205e

Этил 1-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (120 мг, 0,34 ммоль) растворяли в EtOH (2 мл) в атмосфере N₂. К суспензии добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (133,35 мг, 0,68 ммоль), а затем HBr (0,2 мл, 48% в воде). Полученную смесь впоследствии нагревали при 80°C в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1 ~ 1:1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (130 мг, чистота: 86,4%, выход: 97,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 342,9.

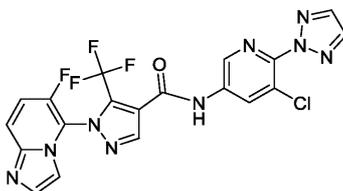
F. 1-(6-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, 205f



, 205f

Смесь этил 1-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (130 мг, 0,33 ммоль) в концентрированной HCl (2,13 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (120 мг, неочищ.).

G. N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 205



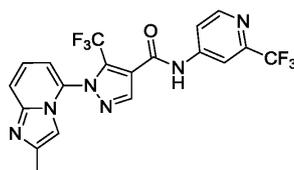
POCl₃ (117,12 мг, 0,76 ммоль) добавляли к смеси 1-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (120 мг, 0,38 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-

ил)пиридин-3-амина (74,71 мг, 0,38 ммоль) и пиридина (151,05 мг, 1,91 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли к смеси насыщ. раствор K_2CO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали с использованием 100 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , впоследствии фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Остаток лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (86,9 мг, чистота: 100%, выход: 46,3%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 491,9.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,61 (с, 1H), 7,68 (дд, $J=8,8, 9,7$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=4,6, 10,1$ Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,65 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,82 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 11,30 (уш.с, 1H).

Пример 206.

1-(2-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 206

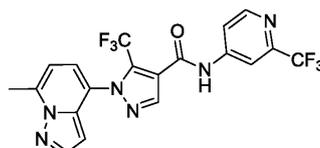


POCl_3 (98,85 мг, 0,65 ммоль) добавляли к смеси 1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,32 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (52,26 мг, 0,32 ммоль) и пиридина (127,49 мг, 1,61 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при кт. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием 20 мл насыщ. водн. K_2CO_3 и экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (20 мл \times 3). Органический слой разделяли и концентрировали под пониженным давлением. Продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксидом аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением нужного продукта в виде твердого вещества белого цвета. (80 мг, чистота: 99,5%, выход: 54,3%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 454,9.

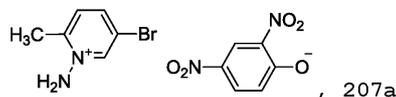
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 2,32 (с, 3H), 7,08 (с, 1H), 7,32 (д, $J=7,06$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=9,04, 7,28$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=9,04$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=5,73, 1,76$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,29$ Гц, 1H), 11,29 (с, 1H).

Пример 207.

1-(7-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 207

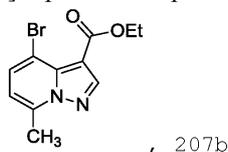


А. 1-Амино-5-бром-2-метилпиридин-1-ий 2,4-динитрофенолат, 207a



5-Бром-2-метилпиридин (5 г, 29,07 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (30 мл) и добавляли к смеси О-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (6,366 г, 31,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества черного цвета (11 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

В. Этил 4-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат, 207b



1-Амино-5-бром-2-метилпиридин-1-ий 2,4-динитрофенолат (3,989 г, 10,75 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл) и впоследствии добавляли этилпропионат (1,054 г, 10,75 ммоль) и K_2CO_3 (2,971 г, 21,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали

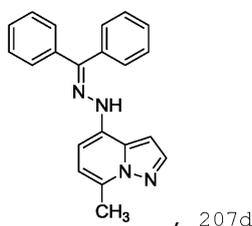
под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества черного цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде желтого масла (0,9 г, чистота: 85,2%, выход: 25,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 285,0.

С. 4-Бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин, 207с



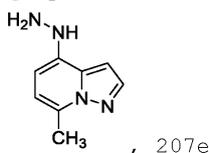
Этил 4-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (800 мг, 2,53 ммоль, 85,2% чистота) и НВг (48%, 5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 6 с использованием 5N NaOH и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 90/10). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (500 мг, 93,6% выход).

Д. 4-(2-(Дифенилметилен)гидразинил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин, 207d



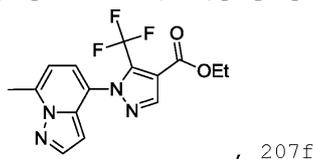
Pd(OAc)₂ (46,80 мг, 0,21 ммоль) и BINAP (259,62 мг, 0,42 ммоль) суспендировали в диоксане (15 мл) и барботировали N₂ в течение 3 мин. Добавляли 4-бром-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин (440 мг, 2,09 ммоль), (дифенилметилен)гидразин (818,25 мг, 4,17 ммоль) и C₂CO₃ (1,358 г, 4,17 ммоль) и продували N₂ в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали остаток с использованием EtOAc (50 мл×5). Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 70/30). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (600 мг, чистота: 75,7%, выход: 66,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 327,0.

Е. 4-Гидразинил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин, 207е



4-(2-(Дифенилметилен)гидразинил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин (550 мг, 1,28 ммоль, 75,7% чистота) растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли конц. HCl (12 M, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества черного цвета (350 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Ф. Этил 1-(7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 207f



4-Гидразинил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин (350 мг, 1,76 ммоль, HCl-соль) растворяли в EtOH (10 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (423,16 мг, 1,76 ммоль) и Et₃N (356,57 мг, 3,52 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде черного масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15). Собирали нужную фракцию и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде желтого масла (400 мг, чистота: 98,8%, выход: 66,3%). ЖХМС (ИЭР)

m/z M+1: 339,2.

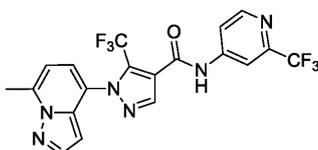
Г. 1-(7-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 207g



, 207g

Этил 1-(7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (400 мг, 1,18 ммоль) растворяли в ТГФ/Н₂О=1/1 (10 мл) и добавляли LiOH (56,64 мг, 2,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5 с использованием 2N HCl и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (350 мг, чистота: 97,2%, выход: 92,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 311,0.

Н. 1-(7-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 207

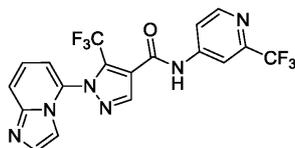


POCl₃ (0,07 мл, 0,75 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (120 мг, 0,38 ммоль, 97,2% чистота), 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (60,9 мг, 0,38 ммоль) и пиридина (0,15 мл, 1,88 ммоль) в CH₂Cl₂ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Водный слой экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (15 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали растворитель с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (35-68% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (61,8 мг, чистота: 98,1%, выход: 35,5%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 454,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,78 (с, 3H) 6,36 (д, J=2,43 Гц, 1H) 7,02 (д, J=7,94 Гц, 1H) 7,53 (д, J=7,50 Гц, 1H) 7,95 (дд, J=5,40, 1,65 Гц, 1H) 8,15 (д, J=2,21 Гц, 1H) 8,21 (д, J=1,54 Гц, 1H) 8,51 (с, 1H) 8,69 (д, J=5,51 Гц, 1H) 11,24 (уш.с, 1H).

Пример 208.

1-(Имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 208

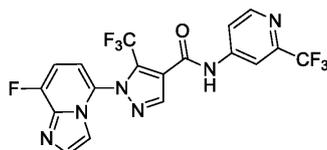


POCl₃ (149,87 мг, 0,98 ммоль) добавляли к смеси 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,49 ммоль, 96,5% чистота), 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (79,22 мг, 0,49 ммоль) и пиридина (193,28 мг, 2,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли к смеси насыщ. раствор K₂CO₃ (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием 5 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, впоследствии фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенное масло очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (30-55% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Остаток лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (60,2 мг, чистота: 99,3%, выход: 27,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 440,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,36 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=1,9, 5,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Пример 209.

1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 209

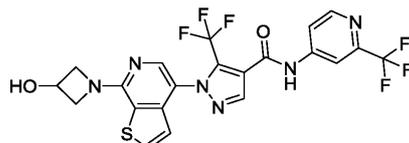


POCl_3 (117,12 мг, 0,76 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (120 мг, 0,38 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-4-амин (61,92 мг, 0,38 ммоль) и пиридина (151,05 мг, 1,91 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (2,5 мл). pH доводили до около 7 постепенным добавлением NaHCO_3 (водн.). Водную фазу экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (5 мл×3). Отделенный органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали растворитель с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (35-65% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (110 мг, чистота: 99,0%, выход: 62,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z $M+1$: 458,9.

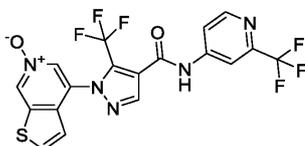
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,41-7,46 (м, 1H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,51 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=1,9, 5,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 11,25 (уш.с, 1H).

Пример 210.

1-(7-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 210



А. 4-(5-(Трифторметил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-6-оксид, 210а



, 210а

m-CPBA (0,566 г, 3,28 ммоль) добавляли к раствору 1-(тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (0,5 г, 1,09 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Раствор промывали с помощью насыщенного водного раствора Na_2SO_3 (30 мл), насыщенного водного NaHCO_3 (30 мл) и солевого раствора (50 мл). Экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного масла. Масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,35 г, 66,7%).

В. 1-(7-Хлортиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 210b



, 210b

4-(5-(Трифторметил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин 6-оксид (180 мг, 0,38 ммоль) добавляли к смеси POCl_3 (0,34 мл, 3,75 ммоль) в CHCl_3 (10 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до кт и добавляли к перемешиваемому раствору (50 мл). Впоследствии смесь подщелачивали с использованием NaHCO_3 , а затем экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , впоследствии фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Коричневое масло очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:0 - петролейный

эфир/этилацетат=1:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде бесцветного масла (0,15 г, 81,3%).

С. 1-(7-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 210

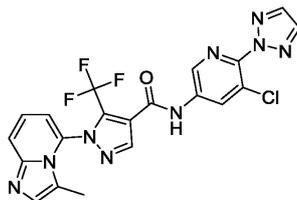


Na₂CO₃ (53,88 мг, 0,51 ммоль) добавляли к раствору 1-(7-хлортиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-карбоксамид (100 мг, 0,20 ммоль) и азетидин-3-ол гидрохлорида (33,42 мг, 0,31 ммоль) в ДМА (4 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (26-56% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% гидроксида аммония). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением и лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. (76 мг, 70,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 528,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 4,07 (2H, дд, J=9,15, 4,30 Гц), 4,51-4,57 (2H, м), 4,60-4,67 (1H, м), 6,89 (1H, д, J=5,51 Гц), 7,81 (1H, уш.д, J=3,75 Гц), 8,01 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=5,29 Гц), 8,14 (1H, д, J=1,76 Гц), 8,34 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=5,51 Гц).

Пример 211.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 211



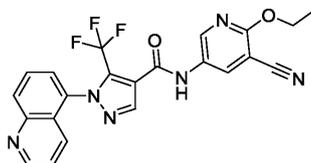
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с примером 205, заменяя соответствующие реагенты, исходные материалы и способы очистки и корректируя температуры реакционной смеси, сроки и другие переменные или параметры.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,346 (уш.с, 1H), 8,833 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,614-8,684 (м, 2H), 8,171 (с, 2H), 7,808-7,888 (м, 1H), 7,487 (с, 1H), 7,328-7,392 (м, 2H), 1,787 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 487,9 [M+H]⁺.

Следуя методикам, описанным в примерах 3 или 4 выше, и выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 70.

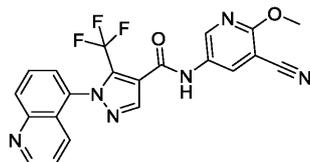
N-(5-Циано-6-этоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 81



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 1,46 (т, J=7,06 Гц, 2H), 4,50 (к, J=7,06 Гц, 2H), 7,48 (дд, J=8,49, 4,30 Гц, 1H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,34-8,38 (м, 1H), 8,43 (уш.с, 2H), 9,03 (уш.д, J=2,65 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 487,9 [M+H]⁺.

Пример 71.

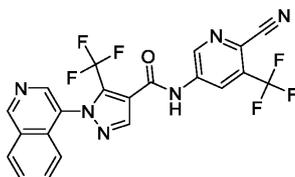
N-(5-Циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 85



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,99 (с, 3H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,31 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,46-8,56 (м, 2H), 8,69 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,03 (дд, $J=4,08$, 1,65 Гц, 1H), 10,93 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 439,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 72.

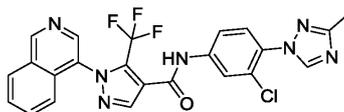
N-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 49



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,26 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,83-7,88 (м, 1H), 7,90-7,96 (м, 1H), 8,37 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,80 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,60 (с, 1H), 11,58 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 476,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 73.

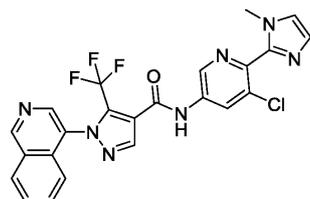
N-(3-Хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 55



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,41 (с, 3H), 7,44 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,84-8,01 (м, 3H), 8,17-8,26 (м, 2H), 8,36-8,43 (м, 2H), 8,72 (уш.с, 1H), 9,49-9,66 (м, 1H), 9,60 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 498,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 74.

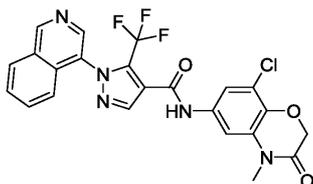
N-(5-Хлор-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 98



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 3,70 (с, 3H), 7,12 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,84-7,89 (м, 1H), 7,90-7,95 (м, 1H), 8,34 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,60 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,91 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,52 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 497,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 75.

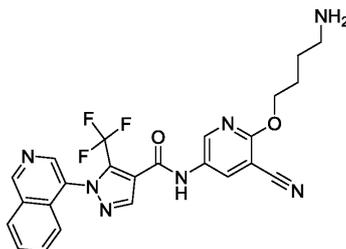
N-(8-Хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 97



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,28 (с, 3H), 4,77 (с, 2H), 7,26 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,45 (уш.с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,81-7,89 (м, 1H), 7,89-7,98 (м, 1H), 8,37 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 10,71 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 501,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 76.

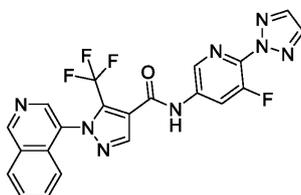
N-(6-(4-Аминобутокси)-5-цианопиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 84



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,31 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,81 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,61 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,38 (уш.д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,09-7,89 (м, 4H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,28 (уш.д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,41 (уш.т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,84 (уш.д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,87-1,63 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 496,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 77.

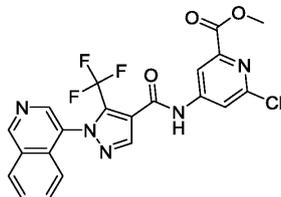
N-(5-Фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 61



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,28 (уш.д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,84-7,96 (м, 3H), 8,03 (д, $J=3,09$ Гц, 1H), 8,37 (уш.д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,54-8,73 (м, 2H), 8,78 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 11,41 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 500,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 78.

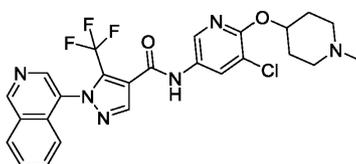
Метил 6-хлор-4-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинат, соединение 74



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,89 (с, 3H), 7,26 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,80-7,88 (м, 1H), 7,89-7,97 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,30-8,40 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 11,33 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 475,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 79.

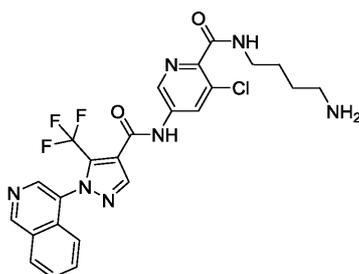
N-(5-Хлор-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 45



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,70-1,81 (м, 2H), 1,98 (уш.с, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,33 (уш.с, 2H), 2,48-2,52 (м, 34H), 2,67 (уш.с, 2H), 5,08 (уш.д, $J=4,41$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 8,29 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,35-8,42 (м, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 10,80 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 531,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 80.

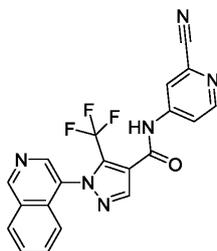
N-(4-Аминобутил)-3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамид, соединение 72



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,57 (уш.с, 4 H), 2,73-2,85 (м, 2H), 3,19-3,33 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,84-7,90 (м, 1H), 7,95 (уш.т, $J=7,06$ Гц, 3H), 8,39 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,68 (уш.т, $J=5,84$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,95-9,02 (м, 1H), 8,97 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,64 (с, 1H), 11,53 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 532,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 81.

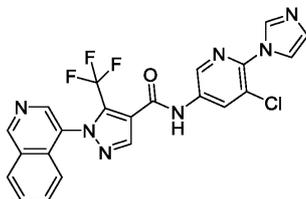
N-(2-Цианопиридин-4-ил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 77



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,30 (уш.с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,70 (уш.д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,39 (уш.д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02-7,91 (м, 2H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,29 (уш.д, $J=8,5$ Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 531,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 82.

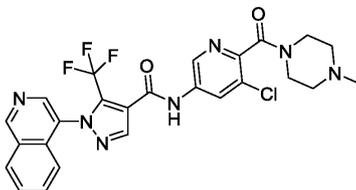
N-(5-Хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 70



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 7,20 (с, 1H), 7,34 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,74-7,84 (м, 2H), 8,14-8,21 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,55 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,75 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 9,46 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 483,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 83.

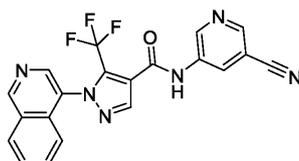
N-(5-Хлор-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 48



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,99 (с, 3H), 3,15-3,29 (м, 2H), 3,32-3,44 (м, 2H), 3,47-3,64 (м, 2H), 3,66-3,79 (м, 2H), 7,65 (уш.д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,14 (уш.т, $J=7,61$ Гц, 1H), 8,23-8,32 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,56 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,67 (уш.д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,05 (уш.с, 1H), 9,99 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 543,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 84.

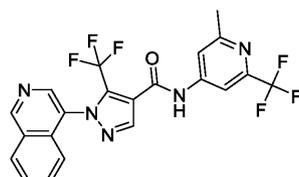
N-(5-Цианопиридин-3-ил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 82



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,44 (уш.с, 1H), 9,66 (уш.с, 1H), 9,18 (уш.с, 1H), 8,80 (уш.д, $J=16,3$ Гц, 2H), 8,70 (уш.д, $J=17,0$ Гц, 2H), 8,40 (уш.д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,02-7,79 (м, 2H), 7,30 (уш.д, $J=7,9$ Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 409,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 85.

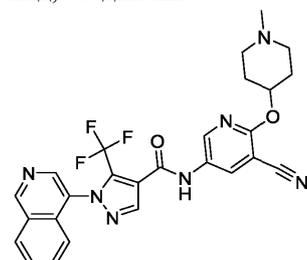
1-(Изохиолин-4-ил)-N-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 73



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,60 (с, 3H), 7,38 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,81-7,96 (м, 3H), 8,04 (д, $J=1,54$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 9,51 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 531,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 86.

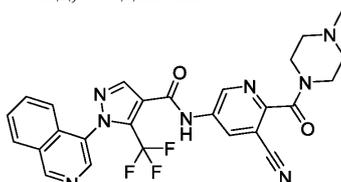
N-(5-Циано-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 80



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,26 (уш.с, 1H), 10,82 (уш.с, 1H), 9,62 (уш.с, 1H), 8,89-8,51 (м, 4H), 8,38 (уш.с, 1H), 8,04-7,73 (м, 2H), 7,28 (уш.с, 1H), 5,45-5,09 (м, 1H), 3,50-3,31 (м, 2H), 3,21-2,97 (м, 2H), 2,75 (уш.д, $J=12,3$ Гц, 3H), 2,35-2,11 (м, 3H), 2,01 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 522,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 87.

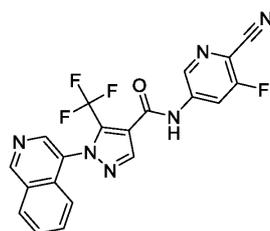
N-(5-Циано-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 96



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,99 (с, 3H), 3,18-3,28 (м, 1H), 3,31-3,35 (м, 1H), 3,35-3,79 (м, 5H), 4,18 (уш.с, 1H), 7,40 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,83-7,97 (м, 2H), 8,35 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,64-8,74 (м, 1H), 8,78 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,14 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,58 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 535,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 88.

N-(6-Циано-5-фторпиридин-3-ил)-1-(изохиолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 41

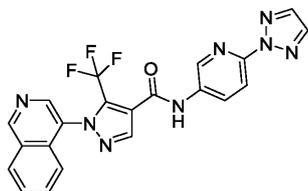


^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,56-7,64 (м, 1H), 8,03-8,13 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 1H), 8,50-8,57 (м, 2H), 8,57-8,63 (м, 1H), 8,75-8,82 (м, 1H), 8,94-8,98 (м, 1H), 9,89 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 427,0

[M+H]⁺.

Пример 89.

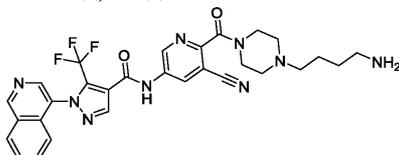
N-(6-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 71



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 7,34 (д, J=8,16 Гц, 1H), 7,74-7,84 (м, 2H), 7,92 (с, 2H), 8,10-8,19 (м, 3H), 8,27 (с, 1H), 8,57-8,62 (м, 2H), 8,64 (д, J=2,65 Гц, 1H), 9,45 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 451,0 [M+H]⁺.

Пример 90.

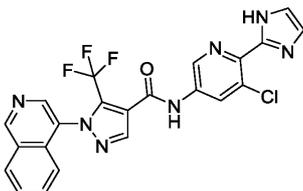
N-(6-(4-(4-Аминобутил)пиперазин-1-карбонил)-5-циано-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 101



¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 1,72 (уш.с, 4H), 2,64-2,87 (м, 4H), 2,98 (уш.с, 2H), 3,49-3,70 (м, 1H), 3,58 (уш.с, 1H), 3,76-4,09 (м, 1H), 3,92 (уш.с, 1H), 4,66 (уш.с, 2H), 7,39 (д, J=8,16 Гц, 1H), 7,83-7,96 (м, 2H), 8,34 (д, J=8,16 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,20 Гц, 1H), 9,12 (д, J=1,76 Гц, 1H), 9,52 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 592,0 [M+H]⁺.

Пример 91.

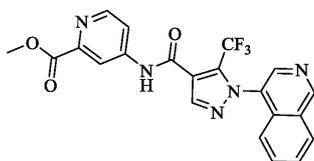
N-(5-Хлор-6-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 104



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,07-7,33 (м, 2H) 7,75-7,96 (м, 3H), 8,37 (уш.д, J=7,94 Гц, 2H), 8,71 (уш.д, J=1,76 Гц, 2H), 8,79 (д, J=11,47 Гц, 1H), 9,20 (уш.д, J=1,76 Гц, 1H), 9,61 (с, 1H), 11,77 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 477,0 [M+H]⁺.

Пример 92.

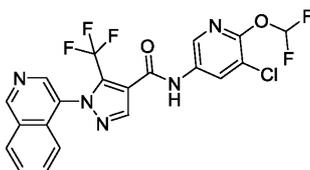
Метил 4-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколин, соединение 75



¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 4,15 (с, 3H) 7,64 (д, J=8,38 Гц, 1H) 8,08-8,16 (м, 1H) 8,22-8,29 (м, 1H) 8,58-8,69 (м, 3H) 8,80 (д, J=6,61 Гц, 1H) 8,90-8,97 (м, 1H) 9,03 (уш.с, 1H) 9,96 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 442,0 [M+H]⁺.

Пример 106.

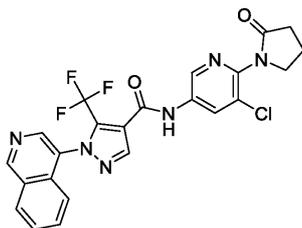
N-(5-Хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 106



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 7,32 (уш.д, J=7,94 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,71-7,90 (м, 4H), 8,14-8,19 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,44 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 483,8 [M+H]⁺.

Пример 107.

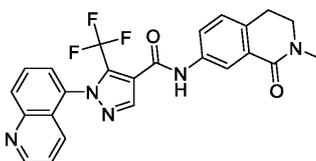
N-(5-Хлор-6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 107



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,09-2,21 (м, 2H), 2,46 (уш.с, 2H), 3,81 (с, 2H), 7,27 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,81-7,89 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 8,31-8,40 (м, 1H), 8,41-8,47 (м, 1H), 8,56-8,61 (м, 1H), 8,70-8,82 (м, 2H), 9,56-9,66 (м, 1H), 11,06-11,12 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 501,0 [M+H]⁺.

Пример 212.

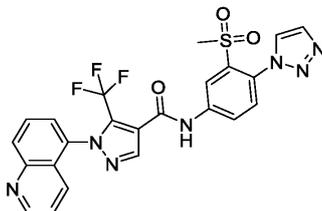
N-(2-Метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 212



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,96 (уш.т, J=6,62 Гц, 2H), 3,04 (с, 3H) 3,53-3,56 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,16 Гц, 1H), 7,75 (д, J=3,09 Гц, 2H), 7,89 (дд, J=8,16, 1,98 Гц, 1H), 7,94-7,98 (м, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,23 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,12 (т, J=2,87 Гц, 1H), 10,71 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 466,0.

Пример 213.

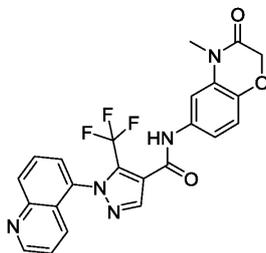
N-(3-(Метилсульфонил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 213



¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 3,24 (с, 3H), 7,69 (д, J=8,60 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,15-8,23 (м, 2H), 8,32-8,38 (м, 3H), 8,48 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,82 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,82 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,38 (д, J=4,41 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 528,2.

Пример 214.

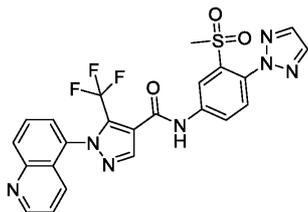
N-(4-Метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 214



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,66 (1H, с), 9,06-9,18 (1H, м), 8,51 (1H, с), 8,38 (1H, д, J=8,38 Гц), 8,00-8,07 (1H, м), 7,91-7,99 (1H, м), 7,73-7,81 (2H, м), 7,60 (1H, д, J=2,21 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,60, 2,21 Гц), 7,00 (1H, д, J=8,60 Гц), 4,63 (2H, с), 3,26 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 468,0.

Пример 215.

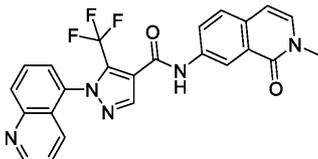
N-(3-(Метилсульфонил)-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 215



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 3,53 (с, 3H), 7,77 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 8,10 (дд, $J=8,60, 5,07$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,27-8,34 (м, 2H), 8,44-8,53 (м, 3H), 8,64 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=3,97$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 528,1.

Пример 216.

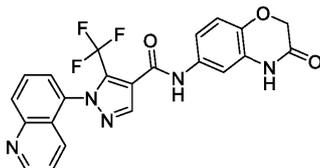
N-(2-Метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 216



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,51 (с, 3H), 3,99 (уш.с, 18H), 6,59 (д, $J=7,06$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 3H), 7,90-8,03 (м, 2H), 8,07 (уш.д, $J=7,72$ Гц, 1H), 8,34 (уш.д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 10,86 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 464,0.

Пример 217.

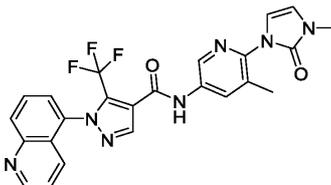
N-(3-Оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 217



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,78 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,08-9,01 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,31 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,51 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,53 (с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 453,9.

Пример 218.

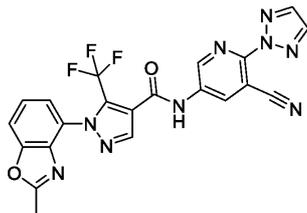
N-(5-Метил-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 218



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,34 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 6,69 (д, $J=3,01$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=2,76$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,53, 4,27$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,29 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 8,32-8,39 (м, 2H), 8,72 (д, $J=2,51$ Гц, 1H), 9,03 (дд, $J=4,27, 1,51$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 494,0.

Пример 219.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 219

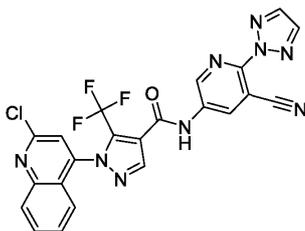


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 9,12 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,01-7,93 (м, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 2,65 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 479,9.

Пример 220.

1-(2-Хлорхинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-

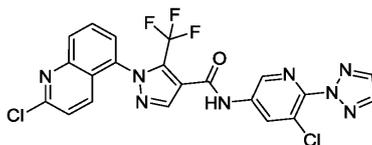
пиразол-4-карбоксамид, соединение 220



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,54 (с, 1H), 9,08 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25-8,36 (м, 4H), 8,05-8,13 (м, 1H), 8,01 (т, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 509,9.

Пример 221.

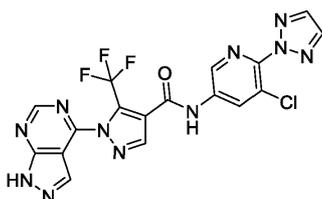
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-хлорхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 221



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,60-7,64 (м, 1H), 7,73 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,96-8,01 (м, 1H), 8,04 (с, 2H), 8,23 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,72 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=2,21$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 518,9.

Пример 222.

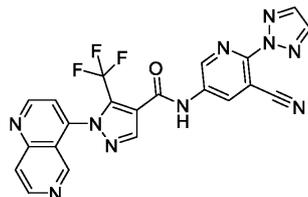
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 222



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 8,98 (с, 1H), 8,78 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,60 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,16 (с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 475,9.

Пример 223.

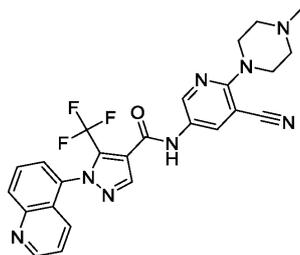
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,6-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 223



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,48 (с, 1H), 9,39-9,43 (м, 1H), 9,10-9,15 (м, 1H), 8,89-8,95 (м, 3H), 8,71-8,76 (м, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,14-8,20 (м, 1H), 8,03-8,10 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 476,9.

Пример 224.

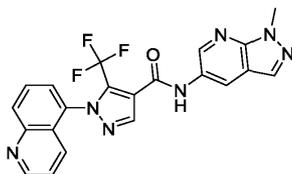
N-(5-Циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 224



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,08-11,18 (м, 1H), 10,83-10,99 (м, 1H), 9,05 (уш.с, 1H), 8,73-8,82 (м, 1H), 8,56-8,64 (м, 1H), 8,44-8,55 (м, 1H), 8,27-8,38 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H), 7,59-7,71 (м, 2H), 4,07-4,21 (м, 2H), 3,52-3,64 (м, 4H), 3,16 (уш.д, $J=9,92$ Гц, 2H), 2,75-2,87 (м, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 507,0.

Пример 225.

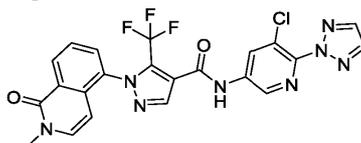
N-(1-Метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 225



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,09 (с, 1H), 9,21 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71-8,62 (м, 2H), 8,47 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,99 (уш.д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=4,5, 8,5$ Гц, 1H), 4,04 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 438,0.

Пример 226.

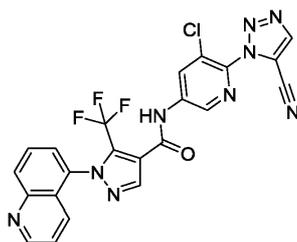
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 226



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,24 (1H, с), 8,82 (1H, д, $J=2,21$ Гц), 8,64 (1H, д, $J=2,20$ Гц), 8,53 (1H, с), 8,45 (1H, д, $J=8,16$ Гц), 8,16 (2H, с), 7,93 (1H, д, $J=7,06$ Гц), 7,66 (1H, т, $J=7,94$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=7,50$ Гц), 5,71 (1H, д, $J=7,72$ Гц), 3,50 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 514,9.

Пример 227.

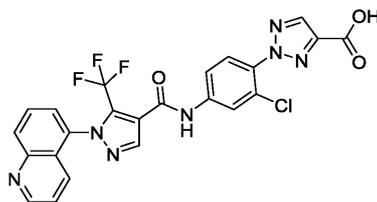
N-(5-Хлор-6-(5-Циано-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 227



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,97 (дд, $J=8,60, 5,07$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,18-8,23 (м, 1H), 8,28 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,42-8,47 (м, 2H), 8,77 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 9,21 (с, 1H), 9,23 (дд, $J=4,85, 1,32$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 509,9.

Пример 228.

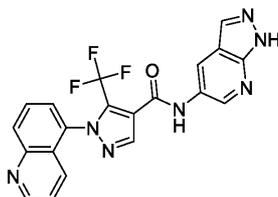
2-(2-Хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота, соединение 228



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,27 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,03 (уш.д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,30 (уш.д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,86-7,97 (м, 3H), 7,74 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,58-7,68 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 527,8.

Пример 229.

N-(1H-Пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 229

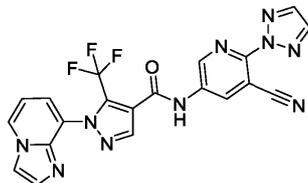


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,99 (с, 1H), 9,13 (уш.д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 7,99-7,94 (м, 1H), 7,85-7,70

(м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 424,0.

Пример 230.

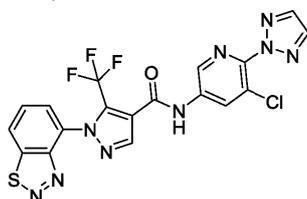
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 230



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,35 (уш.т, J=7,06 Гц, 1H), 7,90-7,95 (м, 2H), 8,32 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,94 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,97 (д, J=6,84 Гц, 1H), 9,18 (д, J=1,98 Гц, 1H), 11,49 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 465,0.

Пример 231.

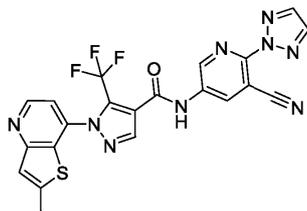
1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 231



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,32 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,73-8,64 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,11-7,95 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 491,9.

Пример 232.

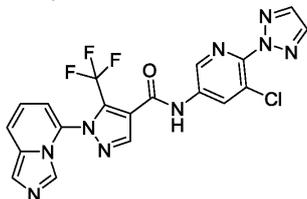
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 232



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,66 (с, 3H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (д, J=4,85 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,07 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,20 Гц, 1H), 11,54 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 495,9.

Пример 233.

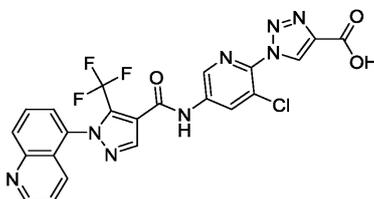
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 233



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,19 (дд, J=9,15, 6,95 Гц, 1H), 7,42 (д, J=6,84 Гц, 1H), 7,96-8,04 (м, 2H), 8,20 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,73 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,95 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,60 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 473,9.

Пример 234.

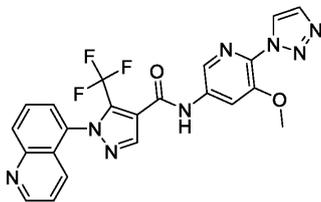
1-(3-Хлор-5-(1-(хиолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота, соединение 234



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 8,09 (дд, $J=8,53, 5,02$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 8,29 (т, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,44-8,53 (м, 3H), 8,78 (д, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,32 (уш.д, $J=5,02$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 528,8.

Пример 235.

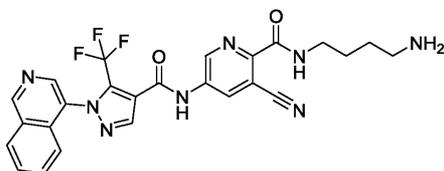
N-(5-Метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 235



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,22 (с, 1H), 9,02-9,11 (м, 1H), 8,60-8,66 (м, 1H), 8,53-8,57 (м, 1H), 8,48-8,52 (м, 1H), 8,32-8,37 (м, 1H), 8,25-8,29 (м, 1H), 7,90-8,02 (м, 3H), 7,62-7,73 (м, 2H), 3,85-3,92 (м, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 480,9.

Пример 236.

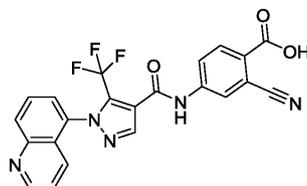
N-(4-Аминобутил)-3-циано-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамид, соединение 236



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 1,65-1,87 (м, 3H), 1,69-1,82 (м, 1H), 3,00 (уш.с, 2H), 3,42-3,57 (м, 1H), 3,48 (уш.с, 1H), 7,57 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,06 (т, $J=7,39$ Гц, 1H), 8,13-8,21 (м, 1H), 8,47-8,53 (м, 1H), 8,57 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,20 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,85 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 523,0.

Пример 237.

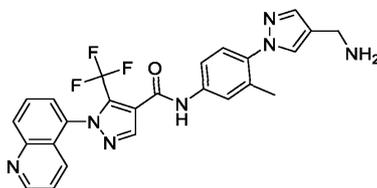
2-Циано-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)бензойная кислота, соединение 237



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,55-7,60 (м, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,86-7,90 (м, 1H), 7,91-7,97 (м, 1H), 7,99-8,04 (м, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,03 (дд, $J=4,08, 1,65$ Гц, 1H), 11,08 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 451,9.

Пример 238.

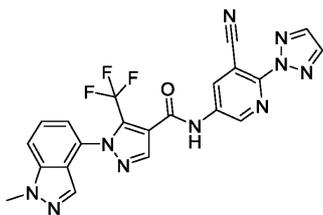
N-(4-(4-(Аминометил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилфенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 238



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,23 (с, 3H), 3,99 (уш.д, $J=5,51$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,76 (уш.д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,78-7,87 (м, 4H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,04-8,09 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,36 (уш.с, 2H), 8,43 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,16 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 10,89 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 492,0.

Пример 239.

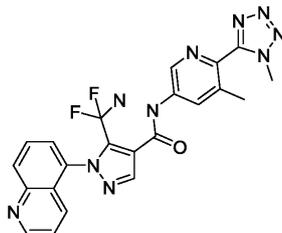
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 239



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,14 (с, 3H), 7,33 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,08 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,36 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 479,0.

Пример 240.

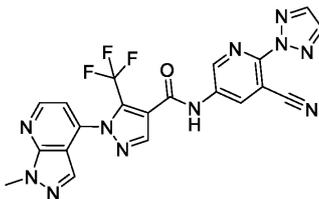
5-Фторкарбонил-N-(5-метил-6-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 240



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,37 (1H, с), 9,00-9,08 (2H, м), 8,68 (1H, с), 8,37 (1H, с), 8,31 (1H, д, $J=8,38$ Гц), 7,92-8,00 (1H, м), 7,85-7,92 (1H, м), 7,60-7,70 (2H, м), 4,19 (3H, с), 2,52 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 480,0.

Пример 241.

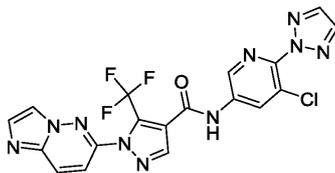
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 241



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,17 (с, 3H), 7,49 (д, $J=5,07$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,83 (д, $J=4,85$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,44 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 479,9.

Пример 242.

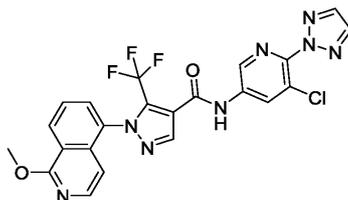
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 242



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,85 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,54-8,60 (м, 2H), 8,63-8,72 (м, 2H), 8,89 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,55 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 474,9.

Пример 243.

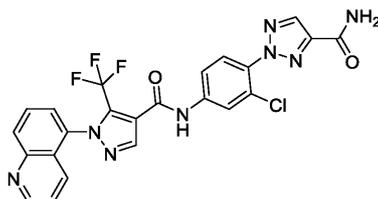
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 243



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,10 (с, 3H), 6,56 (д, $J=6,17$ Гц, 1H), 7,78-7,85 (м, 1H), 8,06 (д, $J=6,39$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=5,95$ Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,45 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,66 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,25 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 514,9.

Пример 244.

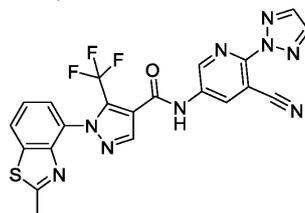
2-(2-Хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, соединение 244



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,14 (с, 1Н), 9,00-9,08 (м, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,31 (д, $J=8,38$ Гц, 1Н), 8,21 (д, $J=1,98$ Гц, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,93-7,99 (м, 1Н), 7,85-7,92 (м, 2Н), 7,74 (д, $J=8,60$ Гц, 1Н), 7,59-7,69 (м, 2Н), 7,59-7,69 (м, 1Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 526,9.

Пример 245.

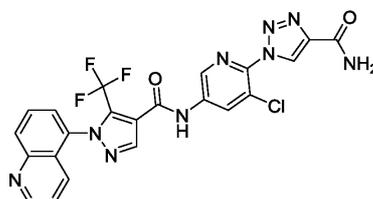
N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 245



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,35 (с, 1Н), 9,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 8,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,32 (уш.с, 1Н), 8,30 (с, 2Н), 7,70 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 7,63-7,51 (м, 1Н), 2,77 (с, 3Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 496,0.

Пример 246.

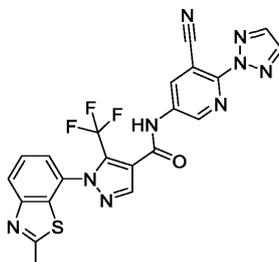
1-(3-Хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, соединение 246



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 7,65 (дд, $J=8,49, 4,30$ Гц, 1Н), 7,76 (д, $J=8,82$ Гц, 1Н), 7,84 (д, $J=7,28$ Гц, 1Н), 7,95-8,01 (м, 1Н), 8,34 (д, $J=8,60$ Гц, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 8,77 (д, $J=2,43$ Гц, 1Н), 8,84-8,87 (м, 1Н), 9,01 (дд, $J=4,19, 1,54$ Гц, 1Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 527,9.

Пример 247.

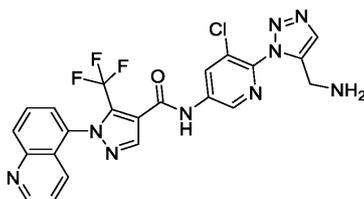
N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 247



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,81 (с, 3Н), 7,59-7,73 (м, 2Н), 8,14 (д, $J=7,72$ Гц, 1Н), 8,29 (с, 2Н), 8,53 (с, 1Н), 8,83 (д, $J=2,43$ Гц, 1Н), 9,06 (уш.с, 1Н), 11,37 (с, 1Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 495,9.

Пример 248.

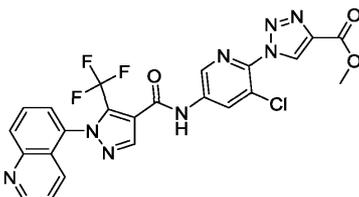
N-(6-(5-(Аминометил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 248



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 4,05 (с, 2H), 4,60 (уш.с, 2H), 7,61-7,68 (м, 1H), 7,75 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,94-8,01 (м, 1H), 8,31-8,35 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,73 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=4,41$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 513,9.

Пример 249.

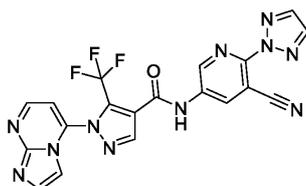
Метил 1-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, соединение 249



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 4,03 (с, 3H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,87 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,38 (д, $J=9,26$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,05 (д, $J=3,97$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 542,9.

Пример 250.

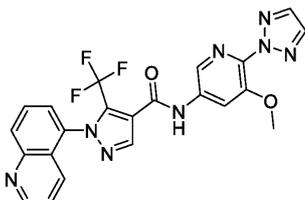
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 250



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,28 (д, $J=4,63$ Гц, 1H), 9,02-9,21 (м, 1H), 8,89-8,93 (м, 1H), 8,65-8,71 (м, 1H), 8,32-8,39 (м, 1H), 8,11-8,25 (м, 3H), 7,96-8,03 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 465,9.

Пример 251.

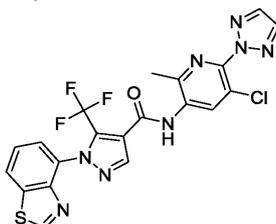
N-(5-Метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 251



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,25 (с, 1H), 9,05-9,12 (м, 1H), 8,63-8,68 (м, 1H), 8,50-8,57 (м, 1H), 8,31-8,38 (м, 1H), 8,21-8,30 (м, 1H), 8,03-8,10 (м, 1H), 7,92-8,02 (м, 2H), 7,65-7,75 (м, 1H), 3,80-3,87 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 481,0.

Пример 252.

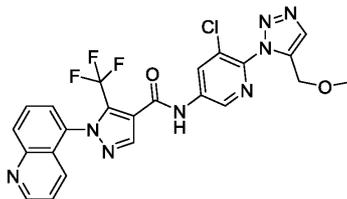
1-(Бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 252



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,64 (1H, с), 9,49 (1H, с), 8,53 (1H, с), 8,48 (1H, дд, $J=8,28$, 1,00 Гц), 8,45 (1H, с), 8,20 (2H, с), 7,79-7,83 (1H, м), 7,69-7,75 (1H, м), 2,57 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 504,9.

Пример 253.

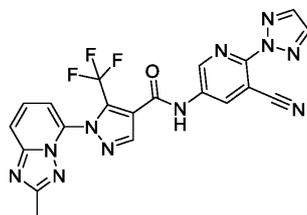
N-(5-Хлор-6-(5-(метоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 253



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 3,44 (с, 3H), 4,66 (с, 2H), 7,64 (дд, $J=8,60, 4,19$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,60, 7,28$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,74 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,00 (дд, $J=4,30, 1,65$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 529,0.

Пример 254.

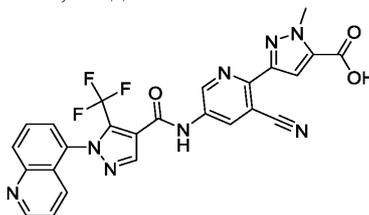
N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 254



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,39 (с, 1H), 9,08 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=7,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,34 (с, 131H), 2,44 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 480,0.

Пример 255.

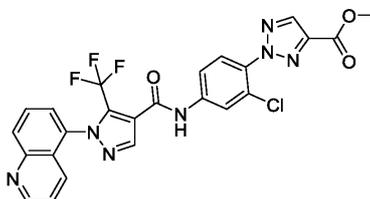
3-(3-Циано-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота, соединение 255



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,08 (1H, д, $J=2,20$ Гц), 9,00 (1H, уш.д, $J=3,75$ Гц), 8,71 (1H, д, $J=1,98$ Гц), 8,38 (1H, с), 8,33 (1H, д, $J=8,38$ Гц), 7,96 (1H, т, $J=8,05$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=7,72$ Гц), 7,71-7,78 (1H, м), 7,64 (1H, дд, $J=8,38, 4,19$ Гц), 7,51 (1H, с), 4,27 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 533,0.

Пример 256.

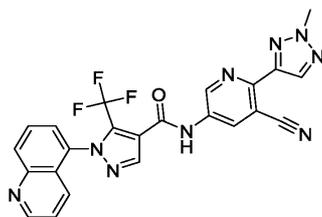
Метил 2-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, соединение 256



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,11 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,04 (дд, $J=4,08, 1,65$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,31 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,93-7,98 (м, 1H), 7,84-7,92 (м, 2H), 7,76 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 3,86 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 541,9.

Пример 257.

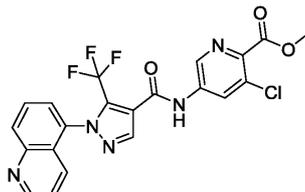
N-(5-Циано-6-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 257



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,29-11,48 (1H, м), 9,20 (1H, д, $J=2,51$ Гц), 9,01-9,09 (1H, м), 8,78 (1H, д, $J=2,26$ Гц), 8,65 (1H, с), 8,27-8,37 (2H, м), 7,96-8,03 (1H, м), 7,89-7,95 (1H, м), 7,66-7,73 (1H, м), 7,59-7,65 (1H, м), 4,29 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 489,9.

Пример 258.

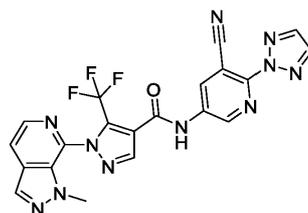
Метил 3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинат, соединение 258



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,88 (с, 3H), 7,57-7,60 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,89-7,98 (м, 2H), 8,31 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,85 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,04 (дд, $J=4,19, 1,76$ Гц, 1H), 11,19 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 475,9.

Пример 259.

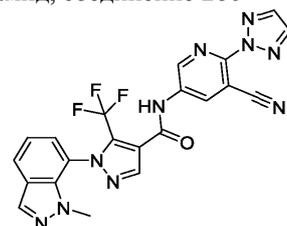
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 259



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,68 (с, 3H), 8,11 (д, $J=5,51$ Гц, 1H), 8,24-8,32 (м, 3H), 8,46 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,08 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 11,39 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 479,9.

Пример 260.

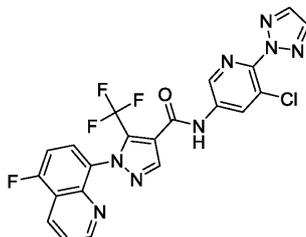
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 260



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,41 (уш.с, 1H), 9,08 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,36-8,20 (м, 3H), 8,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,43 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 479,0.

Пример 261.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторхинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 261

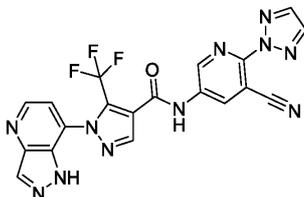


^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 8,92 (дд, $J=4,30, 1,65$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,71 (д,

$J=2,20$ Гц, 1H), 8,64 (дд, $J=8,60$, 1,54 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,98 (дд, $J=8,38$, 5,29 Гц, 1H), 7,67-7,74 (м, 1H), 7,47-7,57 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 502,9.

Пример 262.

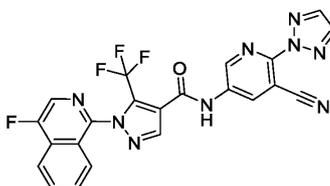
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 262



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,40 (1H, с), 9,12 (1H, д, $J=2,65$ Гц), 8,88 (1H, д, $J=2,43$ Гц), 8,69-8,77 (1H, м), 8,66 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,30 (2H, с), 7,62 (1H, д, $J=4,63$ Гц). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 466,0.

Пример 263.

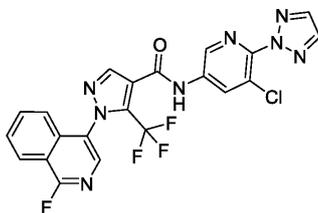
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 263



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,68 (уш.д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,93 (т, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J=7,39$ Гц, 1H), 8,26-8,34 (м, 3H), 8,64 (с, 2H), 8,88 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,43$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 493,9.

Пример 264.

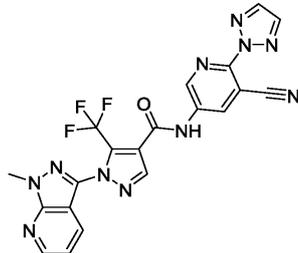
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 264



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,33 (уш.с, 1H), 8,85 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,60-8,70 (м, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,34 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,04 (тд, $J=7,72$, 1,10 Гц, 1H), 7,89-7,98 (м, 1H), 7,30 (д, $J=8,38$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 568,9.

Пример 265.

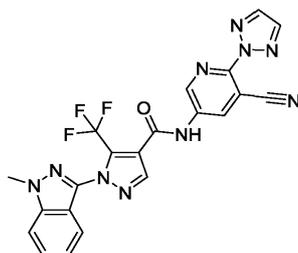
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 265



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,16 (с, 3H), 7,43 (дд, $J=8,16$, 4,41 Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=8,16$, 1,32 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,75 (дд, $J=4,30$, 1,21 Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,08 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,47 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 480,0.

Пример 266.

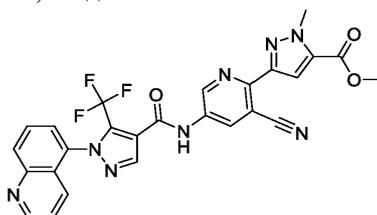
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 266



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,14 (с, 3H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,54-7,59 (м, 1H), 7,63 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,85 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,08 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 11,41 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 479,0.

Пример 267.

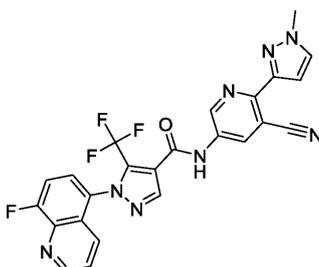
Метил 3-(3-циано-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат, соединение 267



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,30 (1H, дд, $J=5,18, 1,43$ Гц), 9,10 (1H, д, $J=2,43$ Гц), 8,72 (1H, д, $J=2,65$ Гц), 8,48 (1H, д, $J=8,82$ Гц), 8,45 (1H, с), 8,43 (1H, д, $J=8,60$ Гц), 8,27 (1H, т, $J=8,05$ Гц), 8,13 (1H, д, $J=7,06$ Гц), 8,06 (1H, дд, $J=8,60, 5,07$ Гц), 7,53 (1H, с), 4,28 (3H, с), 3,94 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 546,9.

Пример 268.

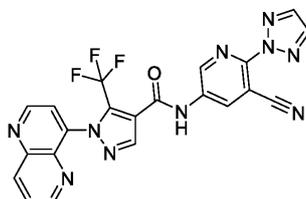
N-(5-Циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 268



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,37 (уш.с, 1H), 9,13 (уш.д, $J=13,6$ Гц, 2H), 8,67 (уш.д, $J=18,3$ Гц, 2H), 8,08-7,55 (м, 5H), 6,86 (уш.с, 1H), 3,96 (уш.с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 507,0.

Пример 269.

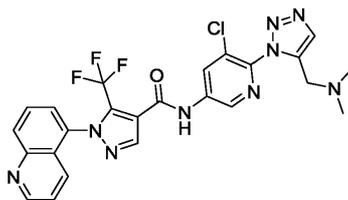
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 269



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 7,81 (дд, $J=8,71, 4,08$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=4,63$ Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 8,29 (с, 2H), 8,59 (д, $J=8,82$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,98 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=2,87$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=4,19$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 476,9.

Пример 270.

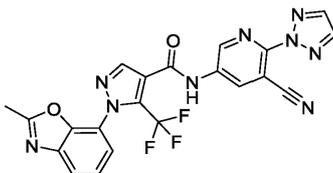
N-(5-Хлор-6-(5-((диметиламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 270



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 2,97 (с, 6 H), 4,61 (с, 2H), 8,08 (дд, $J=8,71, 5,18$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,27 (т, $J=8,05$ Гц, 1H), 8,45-8,53 (м, 3H), 8,74 (с, 1H), 8,77 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,28-9,32 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 541,9.

Пример 271.

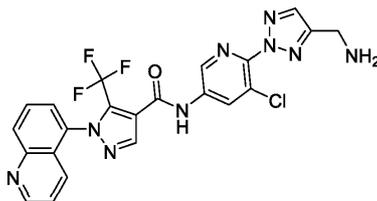
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 271



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,64 (с, 3H), 7,52-7,59 (м, 1H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,95 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,88 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,41 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 479,9.

Пример 272.

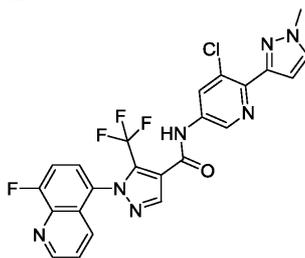
N-(6-(4-(Аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 272



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,09 (с, 2H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,88-7,98 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,70 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 9,01-9,06 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 514,0.

Пример 273.

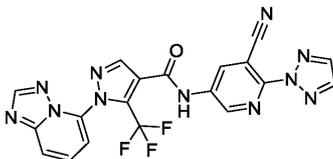
N-(5-Хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 273



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,92 (с, 3H), 6,77 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,73-7,86 (м, 3H), 7,96 (дд, $J=8,38, 4,41$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,92 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 9,09 (дд, $J=4,19, 1,54$ Гц, 1H), 11,25 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 516,2.

Пример 274.

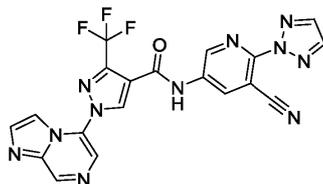
1-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 274



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,85 (д, $J=6,62$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=8,93, 7,39$ Гц, 1H), 8,20 (дд, $J=8,93, 0,99$ Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,07 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,38 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 465,9.

Пример 275.

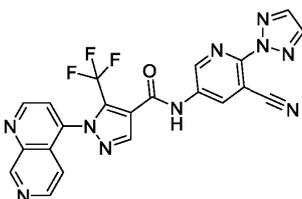
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиазин-5-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксамид, соединение 275



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,40 (с, 1H), 9,07 (уш.с, 1H), 8,91 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,15 (уш.с, 3H), 7,90 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 466,0.

Пример 276.

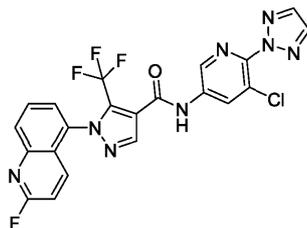
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксамид, соединение 276



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,38 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=4,41$ Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,78 (уш.д, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,14 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,36 (д, $J=4,41$ Гц, 1H), 9,66 (с, 1H), 11,48 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 476,9.

Пример 277.

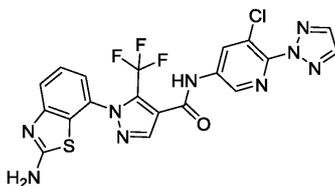
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксамид, соединение 277



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 7,18 (дд, $J=9,03, 2,76$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,53$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,28$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,54 (д, $J=2,26$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=2,26$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 502,9.

Пример 278.

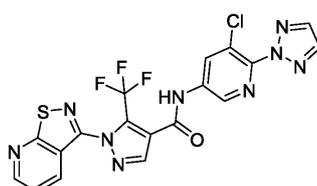
1-(2-Аминобензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксамид, соединение 278



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,18 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 7,68 (с, 2H), 8,16 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,63 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,20$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 505,9.

Пример 279.

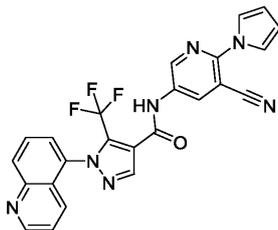
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изотиазоло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксамид, соединение 279



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,79 (дд, $J=8,16, 4,39$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,61-8,74 (м, 3H), 8,87 (с, 1H), 9,05 (уш.д, $J=3,26$ Гц, 1H), 11,52 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 491,8.

Пример 280.

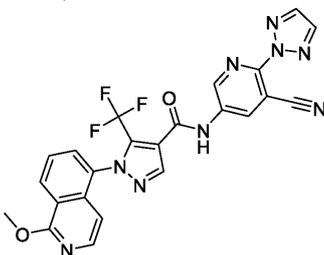
N-(5-Циано-6-(1H-пиррол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 280



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,37 (1H, с), 9,08 (1H, уш.с), 9,03 (1H, уш.с), 8,78 (1H, уш.с), 8,64 (1H, с), 8,34 (1H, уш.д, $J=7,94$ Гц), 7,96-8,02 (1H, м), 7,90-7,96 (1H, м), 7,69 (2H, уш.с), 7,55 (2H, уш.с), 6,37 (2H, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 474,0.

Пример 281.

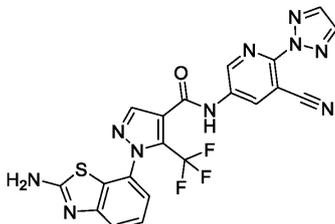
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 281



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,12 (с, 3H), 6,58 (д, $J=6,17$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,06-8,14 (м, 2H), 8,32 (с, 2H), 8,47 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,89 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 11,34 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 505,9.

Пример 282.

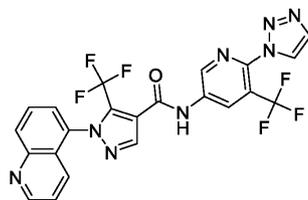
1-(2-Аминобензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 282



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,25 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,49 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 497,2.

Пример 283.

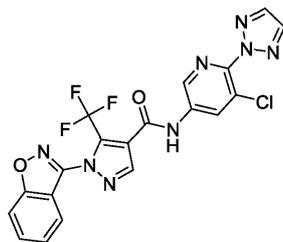
N-(6-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 283



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,69-7,75 (м, 2H), 7,95-8,04 (м, 3H), 8,36 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=3,31$ Гц, 2H), 8,95 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 9,10 (дд, $J=3,53, 1,98$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,59 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 518,9.

Пример 284.

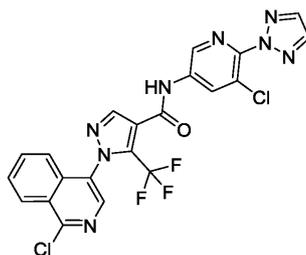
1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 284



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,49 (1H, с), 8,83 (1H, д, $J=2,01$ Гц), 8,74 (1H, с), 8,66 (1H, д, $J=2,01$ Гц), 8,20 (2H, с), 7,98-8,05 (2H, м), 7,89 (1H, т, $J=7,91$ Гц), 7,63 (1H, т, $J=7,53$ Гц). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 474,9.

Пример 285.

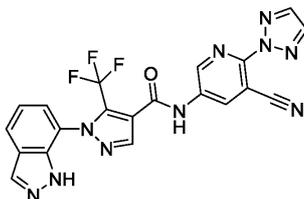
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 285



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,34 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,96-8,07 (м, 2H), 8,18 (с, 2H), 8,47 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,70-8,75 (м, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,94 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,57 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 518,8.

Пример 286.

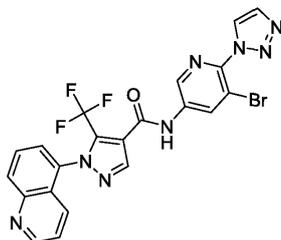
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-индазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 286



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,30 (1H, с), 9,11 (1H, д, $J=2,21$ Гц), 8,88 (1H, д, $J=2,43$ Гц), 8,55 (1H, с), 8,23-8,35 (3H, м), 8,02 (1H, д, $J=8,16$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,28$ Гц), 7,27 (1H, т, $J=7,72$ Гц). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 464,9.

Пример 287.

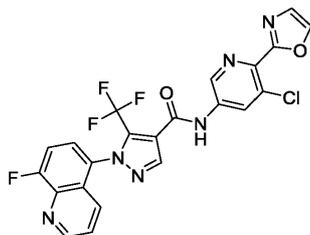
N-(5-Бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 287



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,49 (с, 1H), 9,07 (уш.с, 1H), 8,93-9,00 (м, 1H), 8,81-8,89 (м, 1H), 8,65-8,73 (м, 1H), 8,55-8,63 (м, 1H), 8,30-8,37 (м, 1H), 7,97 (уш.д, $J=0,88$ Гц, 3H), 7,63-7,75 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 528,8.

Пример 288.

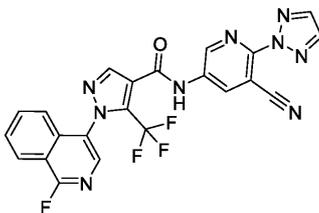
N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 288



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,36 (с, 1H), 9,10 (дд, $J=1,4, 4,1$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=4,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,3, 10,3$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=4,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=0,7$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 502,9.

Пример 289.

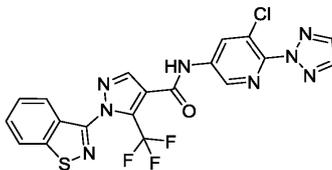
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(2-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 289



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,35 (уш.с, 1H), 9,07 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,34 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,00-8,07 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 7,29 (д, $J=8,16$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 493,9.

Пример 290.

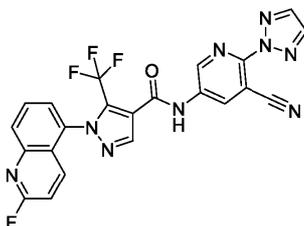
1-(Бензо[d]изотиазол-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 290



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,60-7,67 (м, 1H), 7,76 (т, $J=7,61$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,39 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,60-8,66 (м, 2H), 8,83 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,42 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 491,0.

Пример 291.

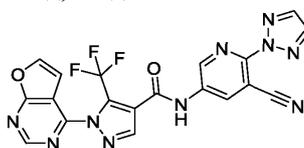
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 291



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 8,94 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,81 (т, $J=8,05$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=8,27$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,06$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=9,15, 2,54$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 494,0.

Пример 292.

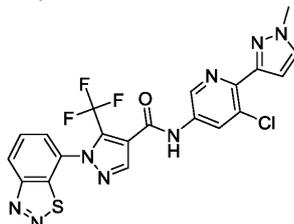
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуоро[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 292



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн=11,51 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,78 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,39 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,32 (д, $J=2,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 466,9.

Пример 293.

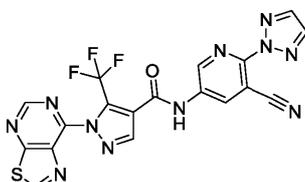
1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 293



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,18 (с, 1H), 8,98 (дд, $J=0,9, 8,2$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 8,06-8,00 (м, 1H), 7,79 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 505,1.

Пример 294.

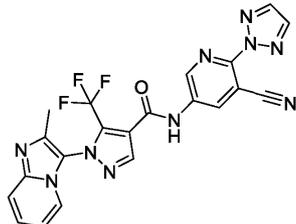
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 294



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,42 (уш.с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,05 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 483,9.

Пример 295.

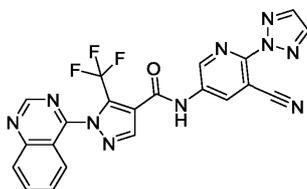
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 295



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,51 (с, 1H), 9,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,12 (уш.д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,79 (уш.д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,65 (уш.т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34-7,12 (м, 1H), 2,28 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 478,9.

Пример 296.

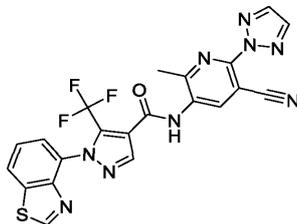
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиназолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 296



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,20-11,63 (м, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,05-9,10 (м, 1H), 8,83-8,88 (м, 1H), 8,66-8,71 (м, 1H), 8,17-8,33 (м, 4H), 8,01-8,08 (м, 1H), 7,89-7,96 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 476,9.

Пример 297.

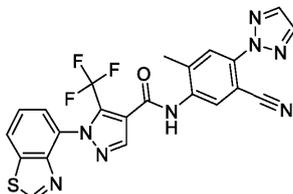
1-(Бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 297



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,64 (1H, с), 9,45 (1H, с), 8,65 (1H, с), 8,49 (1H, с), 8,44 (1H, дд, J=7,94, 1,10 Гц), 8,28 (2H, с), 7,75-7,82 (1H, м), 7,64-7,73 (1H, м), 2,62-2,66 (3H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 496,1.

Пример 298.

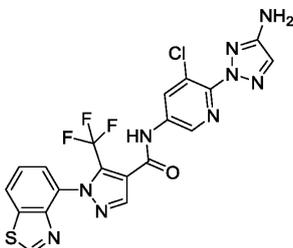
1-(Бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 298



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 9,08 (1H, с), 8,66 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,18 (1H, дд, J=7,50, 1,76 Гц), 7,97 (1H, с), 7,92 (2H, с), 7,73 (1H, с), 7,58-7,69 (2H, м), 2,47 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 495,1.

Пример 299.

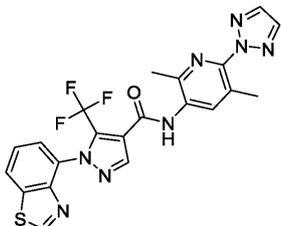
N-(6-(4-Амино-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 299



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,15 (1H, с), 9,45 (1H, с), 8,78 (1H, д, J=2,21 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,21 Гц), 8,52 (1H, с), 8,44 (1H, дд, J=8,16, 1,10 Гц), 7,76-7,81 (1H, м), 7,64-7,72 (1H, м), 7,31 (1H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 506,1.

Пример 300.

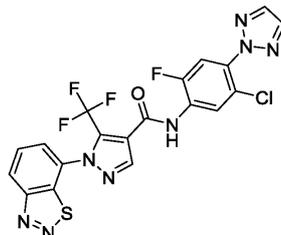
1-(Бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 300



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 9,08 (1H, с), 8,60 (1H, уш.с), 8,23 (1H, уш.с), 8,18 (1H, дд, J=7,50, 1,54 Гц), 7,88 (2H, с), 7,73 (1H, уш.с), 7,59-7,68 (2H, м), 2,62 (3H, уш.с), 2,43 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 485,0.

Пример 301.

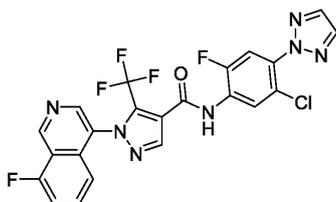
1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 301



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 10,98 (с, 1H), 8,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,12-8,07 (м, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,88 (д, J=10,4 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 508,8.

Пример 302.

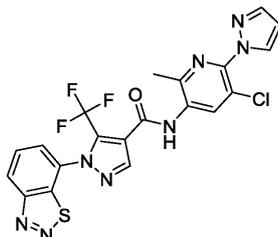
N-(5-Хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 302



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,87 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,24 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,93 (тд, $J=8,16, 5,51$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=10,36$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=10,36, 7,72$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,60$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 519,9.

Пример 303.

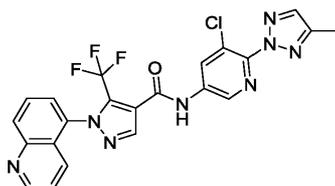
1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 303



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,65 (с, 1H), 8,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,26 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 2,53 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 504,9.

Пример 304.

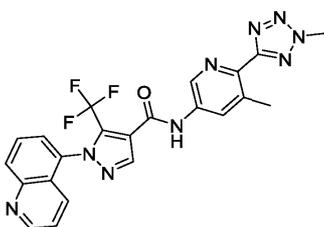
N-(5-Хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 304



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,45 (с, 1H), 9,06 (т, $J=2,54$ Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,60-8,75 (м, 2H), 8,33 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,88-8,03 (м, 3H), 7,68 (д, $J=2,65$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 499,0.

Пример 305.

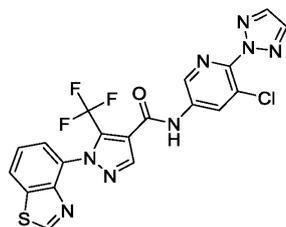
N-(5-Метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 305



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,16 (1H, с), 9,03-9,10 (1H, м), 8,92 (1H, с), 8,62 (1H, с), 8,33 (1H, д, $J=8,38$ Гц), 8,29 (1H, д, $J=1,76$ Гц), 7,95-8,03 (1H, м), 7,88-7,94 (1H, м), 7,64-7,72 (2H, м), 4,44 (3H, с), 2,55 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 480,0.

Пример 306.

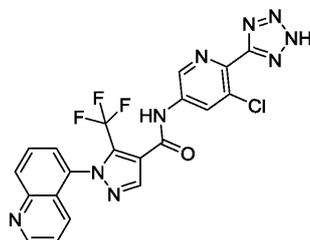
1-(Бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 306



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,26 (1H, с), 9,48 (1H, с), 8,88 (1H, д, $J=2,43$ Гц), 8,68 (1H, д, $J=2,21$ Гц), 8,54 (1H, с), 8,47 (1H, дд, $J=8,05, 0,99$ Гц), 8,19 (2H, с), 7,82 (1H, дд, $J=7,61, 0,99$ Гц), 7,68-7,75 (1H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 490,9.

Пример 307.

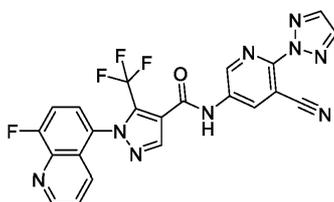
N-(5-Хлор-6-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 307



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,35 (1H, с), 9,05 (2H, уш.с), 8,61 (2H, с), 8,32 (1H, уш.д, $J=8,16$ Гц), 7,87-8,02 (2H, м), 7,60-7,73 (2H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 485,9.

Пример 308.

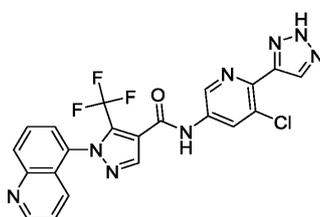
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 308



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,36 (с, 1H), 9,13-9,05 (м, 2H), 8,87 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,97 (дд, $J=4,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,4, 10,4$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=4,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,6$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 493,9.

Пример 309.

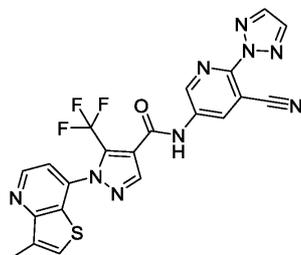
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 309



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,46 (с, 1H), 9,09-9,16 (м, 1H), 9,02 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,57 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,33-8,43 (м, 2H), 7,93-8,06 (м, 2H), 7,72-7,84 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 484,9.

Пример 310.

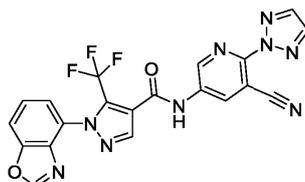
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 310



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,46-3,47 (м, 3H), 7,70 (д, $J=4,85$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=0,88$ Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,88 (д, $J=2,65$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J=4,85$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,54 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 495,9.

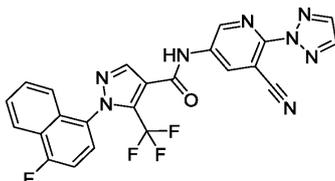
Пример 311.

1-(Бензо[d]оксазол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 311



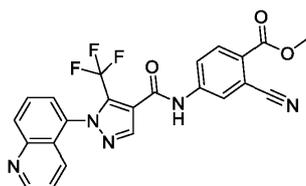
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,84-11,15 (м, 1H), 11,50 (уш.с, 1H), 9,15 (уш.с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,10 (уш.д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,69 (уш.с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 465,9.
Пример 312.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 312



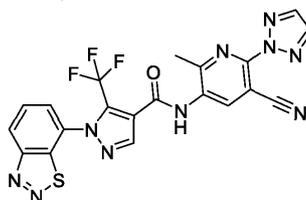
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,59 (1H, с), 9,20 (1H, д, $J=2,01$ Гц), 8,95 (1H, д, $J=2,01$ Гц), 8,70 (1H, с), 8,33 (2H, с), 8,24 (1H, уш.д, $J=8,28$ Гц), 7,88 (1H, дд, $J=8,16, 4,64$ Гц), 7,72-7,83 (2H, м), 7,58 (1H, уш.т, $J=9,16$ Гц), 7,17 (1H, уш.д, $J=8,03$ Гц). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 492,9.
Пример 313.

Метил 2-циано-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)бензоат, соединение 313



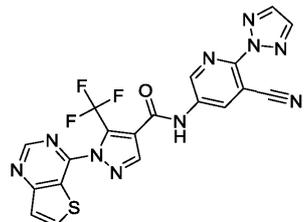
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,91 (с, 3H), 7,62-7,72 (м, 2H), 7,90-8,02 (м, 2H), 8,15-8,21 (м, 2H), 8,32-8,39 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 9,07 (дд, $J=3,97, 1,76$ Гц, 1H), 11,29 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 451,9.
Пример 314.

1-(Бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 314



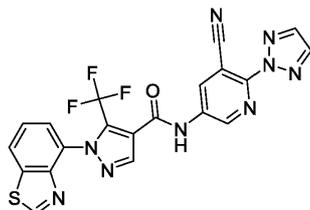
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,78 (с, 1H), 8,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,15-8,08 (м, 1H), 8,07-8,01 (м, 1H), 2,67 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 496,9.
Пример 315.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 315



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,80 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,62-8,74 (м, 2H), 8,83 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,05 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 9,22 (с, 1H), 11,59 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 482,9.
Пример 316.

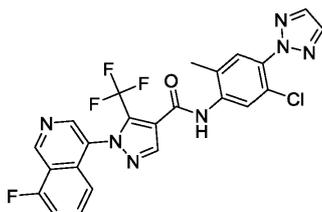
1-(Бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 316



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,27 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,07 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,53-8,42 (м, 2H), 8,30 (с, 2H), 7,80 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 481,9.

Пример 317.

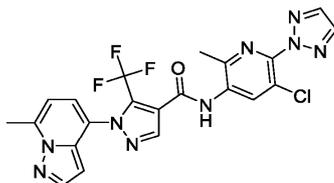
N-(5-Хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 317



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,44 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,15-8,20 (м, 2H), 7,97 (тд, $J=8,21, 5,40$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,67-7,76 (м, 2H), 7,17 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 516,0.

Пример 318.

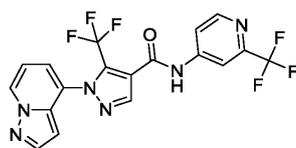
N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 318



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,56 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 502,2.

Пример 319.

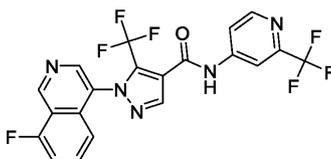
1-(Пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 319



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 6,32 (дд, $J=2,21, 0,66$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=5,51, 1,98$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J=7,06$ Гц, 1H), 11,28 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 440,9.

Пример 320.

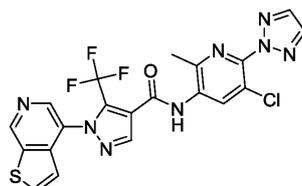
1-(8-Фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 320



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,12 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=10,36, 7,94$ Гц, 1H), 7,94 (тд, $J=8,21, 5,40$ Гц, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 8,27 (уш.с, 1H), 8,64-8,72 (м, 2H), 8,92 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 11,43 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 469,9.

Пример 321.

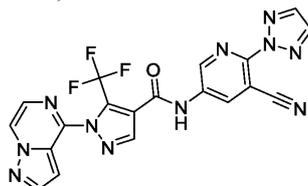
N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 321



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,61 (1H, с), 9,52 (1H, с), 8,65 (1H, с), 8,57 (1H, с), 8,43 (1H, с), 8,34 (1H, д, $J=5,51$ Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 7,14-7,21 (1H, м), 2,55 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 505,1.

Пример 425.

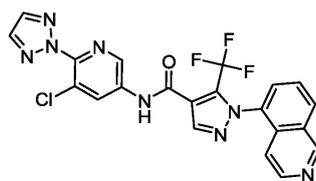
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразоло[1,5-а]пирозин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 425



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 11,54 (с, 1H), 9,02-9,09 (м, 2H), 8,84 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,96 (д, $J=4,63$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=2,32, 0,99$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 465,9.

Пример 449.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 449

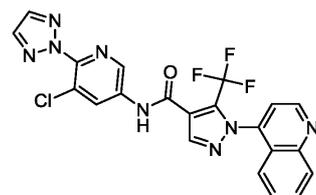


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}$ - 484,1, полученное m/z - 485,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,09 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,89-7,95 (м, 1H), 8,12 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,48 (д, $J=8, 5$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,64 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,56 (с, 1H), 11,28 (уш.с, 1H)

Пример 450.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 450



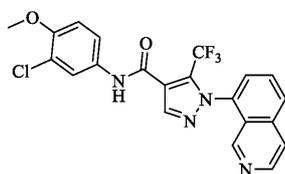
ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}$ - 484,1, полученное m/z - 485,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,34 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,77 (тд, $J=7,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,95 (ддд, $J=8, 4, 7,0, 1,6$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,26 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2, 0$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,19 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 11,24-11,35 (м, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 59 выше, и выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желая, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 93.

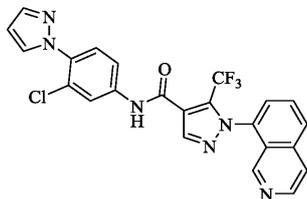
N-(3-Хлор-4-метоксифенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 10



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,92 (с, 3H), 6,94 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=7,43$ Гц, 1H), 7,69-7,85 (м, 4 H), 8,06 (д, $J=8,22$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,66 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 8,74 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 446,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 94.

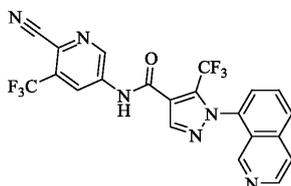
N-(3-Хлор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 12



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,10 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,74 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 2H), 8,11-8,05 (м, 2H), 7,83 (дд, $J=2,2$, 8,7 Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 6,56-6,46 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 482,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 95.

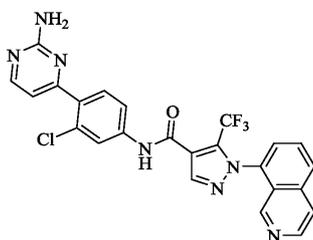
N-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 13



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,97 (уш.с, 2H), 8,07 (д, $J=4,70$ Гц, 1H), 8,29 (уш.с, 1H), 8,61 (уш.с, 2H), 8,67 (д, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,81 (уш.с, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 11,61 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 477,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 96.

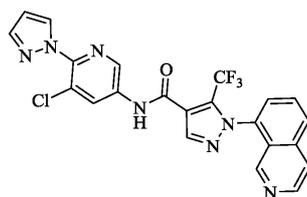
N-(4-(2-Аминопиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол, соединение 14



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,27 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,74 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,49 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,17-8,10 (м, 2H), 8,09-8,04 (м, 1H), 7,92 (дд, $J=2,0$, 8,6 Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,46 (уш.с, 15H), 5,16-3,77 (м, 1H), 3,91 (уш.с, 1H), 5,16-3,77 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 509,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 97.

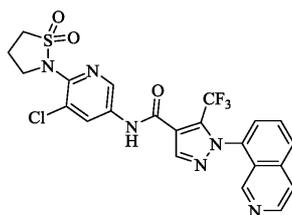
N-(5-Хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 15



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 6,54 (уш.с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,09-8,29 (м, 3H), 8,40-8,53 (м, 2H), 8,61-8,70 (м, 1H), 8,65 (уш.с, 1H), 8,77 (уш.с, 2H), 8,91 (уш.с, 1H), 9,00-9,14 (м, 1H), 9,06 (уш.с, 1H), 11,54 (уш.с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 483,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 98.

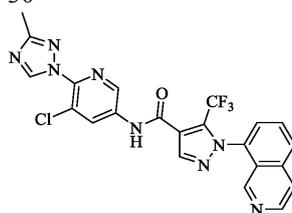
N-(5-Хлор-6-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 20



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 8,78 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,53 (уш.с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,67 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,11 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,28 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,67-2,61 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 536,9 [M+H]⁺.

Пример 99.

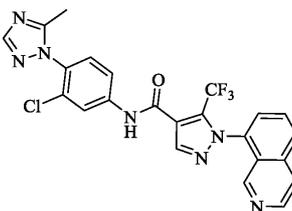
N-(5-Хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 30



^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 2,46-2,49 (м, 1H), 2,48 (с, 2H), 7,87 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,27, 7,39 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=5,95, 0,88 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,60 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,73 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,80 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 498,9 [M+H]⁺.

Пример 100.

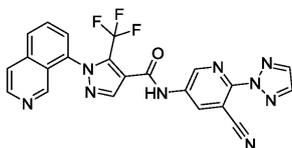
N-(3-Хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 31



^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 2,44 (с, 3H), 7,87 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 8,04 (д, J=5,95 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,73 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,43 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 498,9 [M+H]⁺.

Пример 101.

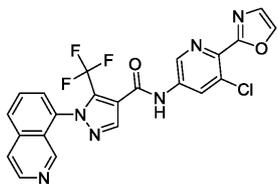
N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 19



^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 8,14 (с, 2H), 8,20 (д, J=7,50 Гц, 1H), 8,36 (т, J=7,94 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,56 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,17 Гц, 1H), 8,77 (д, J=6,17 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,65 Гц, 1H), 9,10 (уш.с, 1H), 9,28 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 476,0 [M+H]⁺.

Пример 102.

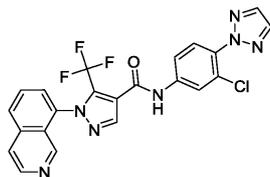
N-(5-Хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 22



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 8,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,58-8,53 (м, 2H), 8,33 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=1,7, 7,3 Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,50 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 531,0 [M+H]⁺.

Пример 103.

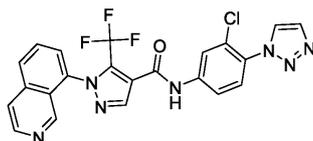
N-(3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 11



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 7,61-7,69 (м, 3H), 7,79-7,86 (м, 2H), 7,91 (с, 2H), 8,02-8,11 (м, 3H), 8,24 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,67$ Гц, 1H), 8,75 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z -531,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 104.

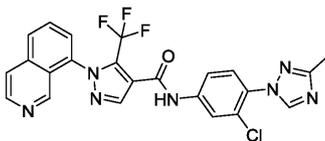
N-(3-Хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 18



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 7,63-7,70 (м, 3H), 7,80-7,87 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,01-8,11 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,70 (д, $J=5,67$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 483,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 105.

N-(3-Хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 29

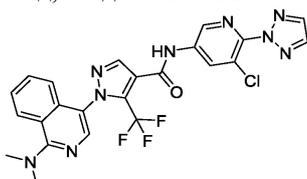


^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ч./млн 2,58 (с, 3H), 7,70 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=8,61, 2,15$ Гц, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,40 (т, $J=7,92$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,60 (д, $J=8,41$ Гц, 1H), 8,70-8,75 (м, 1H), 8,76-8,82 (м, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,56 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z - 497,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следуя методике, описанной в примере 180 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 322.

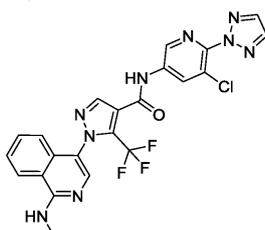
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 322



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,43 (с, 1H), 8,89 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,33 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,76-7,83 (м, 1H), 7,63-7,72 (м, 1H), 7,00 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 3,29 (с, 6H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 527,9.

Пример 323.

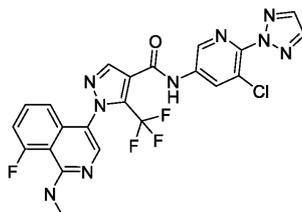
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 323



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,54 (с, 1H), 8,95 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,70 (с, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,89-7,96 (м, 1H), 7,78-7,86 (м, 1H), 7,03 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 3,18 (уш.д, $J=2,65$ Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 513,9.

Пример 324.

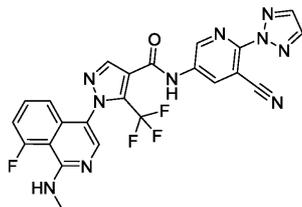
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 324



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 3,33 (д, $J=1,76$ Гц, 3H), 6,98 (уш.д, $J=8,82$ Гц, 1H), 7,61-7,70 (м, 1H), 7,93-8,01 (м, 1H), 8,04 (с, 2H), 8,14 (д, $J=1,54$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,71 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 532,0.

Пример 325.

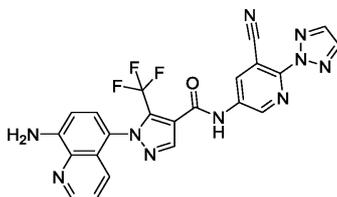
N-(5-Циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 325



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,13 (с, 3H), 6,76 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=13,34$, 8,05 Гц, 1H), 7,83 (тд, $J=8,16$, 5,29 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,54 (уш.д, $J=10,80$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,91 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,16 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 11,57 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 522,9.

Пример 326.

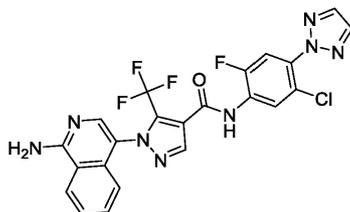
1-(8-Аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 326



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,07 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,90 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,83-8,76 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,2$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 491,0.

Пример 327.

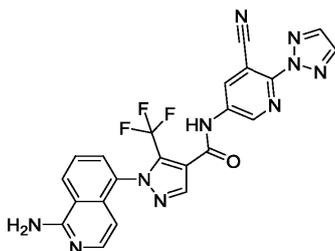
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 327



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,92 (с, 1H), 9,45 (уш.с, 2H), 8,73 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,27 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,99-8,06 (м, 1H), 7,85-7,93 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,16$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 517,0.

Пример 328.

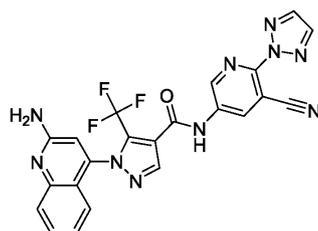
1-(1-Аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 328



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,07 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,67 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,07-8,17 (м, 3H), 7,93 (т, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,68 (уш.д, $J=7,28$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=6,84$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 491,0.

Пример 329.

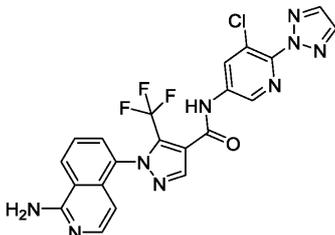
1-(2-Аминохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 329



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 9,07 (уш.с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,37 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,15 (уш.с, 2H), 7,96-8,02 (м, 1H), 7,90 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 490,9.

Пример 330.

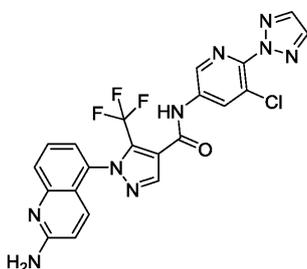
1-(1-Аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 330.



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ч./млн 6,25 (д, $J=6,17$ Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,79 (д, $J=6,17$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,42 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=2,21$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 499,9.

Пример 331.

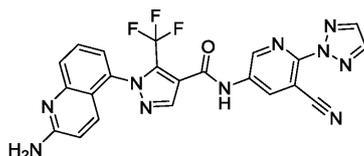
1-(2-Аминохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 331



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,16 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=9,48$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,06$ Гц, 1H), 7,89-7,98 (м, 2H), 8,17 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,92 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 11,46 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 499,9.

Пример 332.

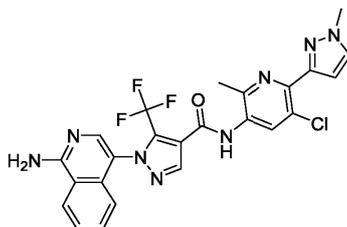
1-(2-Аминохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 332



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,14-7,21 (м, 1H), 7,62 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 7,67-7,74 (м, 1H), 7,90-7,99 (м, 2H), 8,30 (с, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,93 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 9,18 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 11,61 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 490,9.

Пример 333.

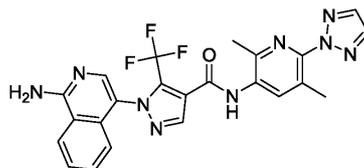
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 333



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,48 (с, 1H), 9,54 (уш.с, 1H), 8,72 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,05 (уш.д, $J=8,16$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,49 (уш.с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 526,9.

Пример 334.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(2,5-диметил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 334

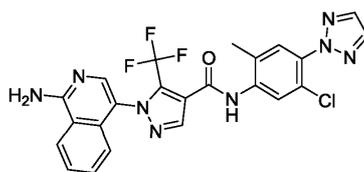


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,59 (с, 1H), 9,69 (уш.с, 2H), 8,78 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 8,08-8,02 (м, 2H), 7,91 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,50 (уш.с, 2H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,23 (с, 3H).

ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 494,0.

Пример 335.

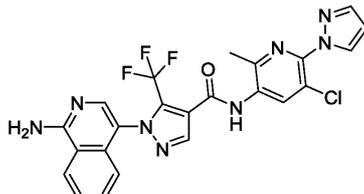
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 335



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,48 (с, 1H), 8,98 (уш.с, 2H), 8,65 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,90-7,96 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (т, $J=7,39$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,04 (уш.д, $J=8,16$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 512,9.

Пример 336.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 336

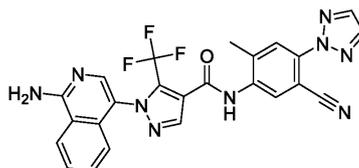


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,53 (с, 3H), 6,55 (дд, $J=2,43$, 1,76 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 1H), 7,80 (д, $J=1,10$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,26 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,29-8,37 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 10,53 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 513,1.

Пример 337.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-

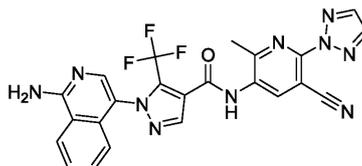
(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 337



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,50 (с, 1H), 9,09-9,43 (м, 2H), 8,67 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,22-8,30 (м, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 7,84 (т, $J=7,61$ Гц, 1H), 7,05 (уш.д, $J=8,38$ Гц, 1H), 2,47 (уш.с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 504,1.

Пример 338.

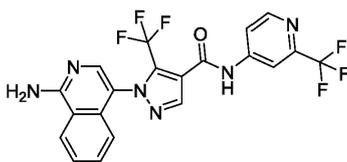
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 338



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 10,89 (с, 1H), 9,32 (уш.с, 2H), 8,70-8,75 (м, 1H), 8,66 (д, $J=8,60$ Гц, 2H), 8,32 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 7,85 (т, $J=7,61$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 505,1.

Пример 339.

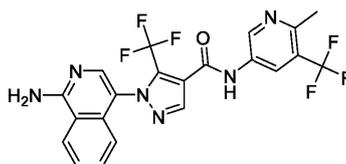
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 339



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,05 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,97-8,03 (м, 2H), 8,28 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,66-8,74 (м, 2H), 9,37 (уш.с, 2H), 11,42 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 467,1.

Пример 377.

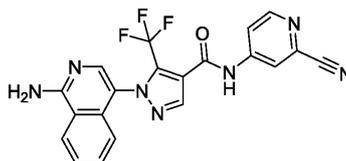
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 377



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,31 (с, 1H), 9,23-10,37 (м, 2H), 9,07 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,58 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,97-8,05 (м, 1H), 7,83-7,91 (м, 1H), 7,02 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 2,60 (д, $J=1,54$ Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 480,9.

Пример 340.

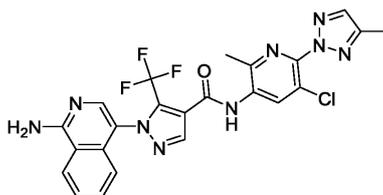
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 340



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,06 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 7,99-8,08 (м, 2H), 8,35 (д, $J=3,53$ Гц, 2H), 8,66-8,72 (м, 2H), 8,76 (уш.д, $J=8,60$ Гц, 1H), 9,64 (уш.с, 2H), 11,59 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 424,0.

Пример 341.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 341



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 2,36 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 6,97 (уш.д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,56-7,73 (м, 1H), 7,81 (уш.с, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,08 (уш.с, 1H), 8,00-8,10 (м, 1H), 8,11-8,26 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,46 (уш.с, 1H), 8,51 (с, 1H), 10,63 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 527,9.

Пример 342.

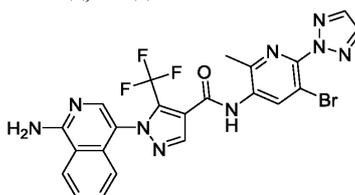
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 342



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 6,92 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,56-7,65 (м, 1H), 7,67-7,78 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,41 (уш.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 11,14 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 466,9.

Пример 343.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-бром-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 343



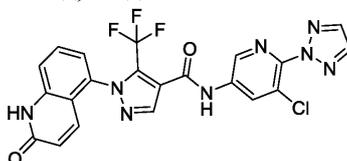
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 10,71 (с, 1H), 9,36 (уш.с, 2H), 8,68 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11-8,18 (м, 2H), 7,94-8,02 (м, 1H), 7,84 (т, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,38$ Гц, 1H), 2,51 (с, 3H).

ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 557,9.

Следуя методикам, описанным в примере 112 или 113 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желая, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения:

Пример 344.

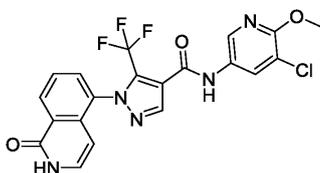
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 344



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 6,61 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 7,64-7,73 (м, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 12,18 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 501,1.

Пример 345.

N-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 345

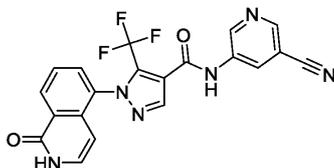


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 3,94 (с, 3H), 5,65 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,67 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,90-7,96 (м, 1H), 8,27 (д, $J=2,43$ Гц, 1H), 8,38-8,47 (м, 3H), 10,74 (с, 1H), 11,62 (уш.с, 1H).

ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 463,9.

Пример 346.

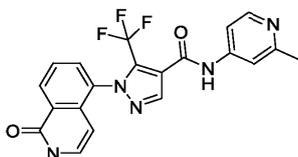
N-(5-Цианопиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 346



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,64 (уш.д, J=5,1 Гц, 1H), 11,31 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,79 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,68-8,63 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 425,1.

Пример 347.

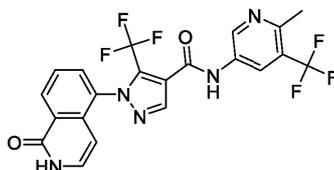
N-(2-Метилпиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 347



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,69 (с, 3H), 5,66 (д, J=7,50 Гц, 1H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,67 (т, J=7,94 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,50 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=6,73, 2,09 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,43 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,84 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 11,65 (уш.д, J=5,51 Гц, 1H), 11,98 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 414,3.

Пример 348.

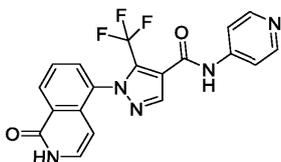
N-(6-Метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 348



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,61 (уш.д, J=5,51 Гц, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,99 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,50 (с, 2H), 8,40 (д, J=7,94 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=7,61, 0,99 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=7,28, 5,95 Гц, 1H), 5,62 (д, J=7,28 Гц, 1H), 2,59 (д, J=1,54 Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 481,9.

Пример 349.

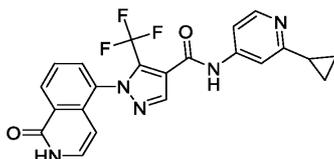
1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 349



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 5,66 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,29 (уш.д, J=6,84 Гц, 1H), 7,63-7,75 (м, 3H), 7,93 (д, J=6,84 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,47-8,54 (м, 3H), 10,93 (уш.с, 1H), 11,64 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 399,9.

Пример 350.

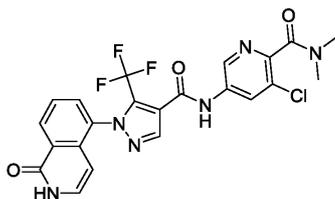
N-(2-Циклопропилпиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 350



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,04-1,16 (м, 2H), 1,27-1,37 (м, 2H), 2,38 (уш.с, 1H), 5,63 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=7,28, 6,17 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1H), 7,87-7,97 (м, 2H), 8,03 (уш.с, 1H), 8,42 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,53 (д, J=6,61 Гц, 1H), 8,67 (уш.с, 1H), 11,63 (уш.д, J=5,51 Гц, 1H), 11,83 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 440,2.

Пример 351.

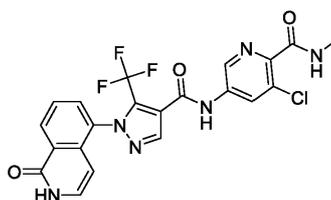
3-Хлор-N,N-диметил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамид, соединение 351



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,64 (уш.д, J=5,3 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,43 (дд, J=2,8, 4,8 Гц, 2H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,78 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 505,1.

Пример 352.

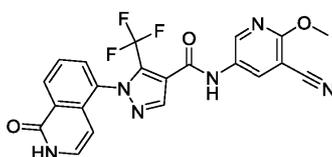
3-Хлор-N-метил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамид, соединение 352



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,64 (уш.д, J=5,7 Гц, 1H), 11,24 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61-8,52 (м, 2H), 8,47-8,38 (м, 2H), 7,94 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,23 (м, 1H), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,78 (д, J=4,9 Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 490,9.

Пример 428.

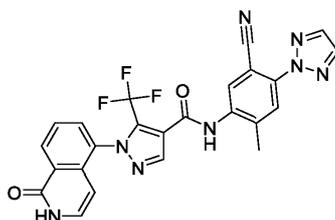
N-(5-Циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 428



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 11,58 (уш.с, 1H), 10,85 (уш.с, 1H), 8,65 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,40 (д, J=8,16 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,72 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,50 Гц, 1H), 5,61 (д, J=7,28 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 455,0.

Пример 446.

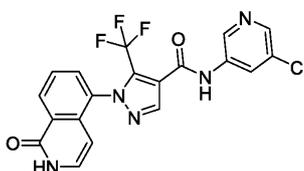
N-(5-Циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 446



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,48 (с, 3H), 5,69 (д, J=7,06 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,28, 6,17 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,45 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 11,63 (уш.д, J=6,17 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 504,9.

Пример 353.

N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 353

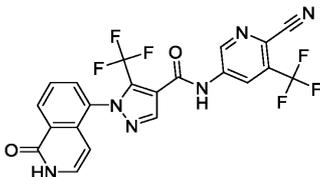


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 5,63 (д, J=7,50 Гц, 1H), 7,27 (уш.д, J=7,50 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 8,34 (т, J=2,21 Гц, 1H), 8,38-8,43 (м, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,21 Гц,

1H), 10,96 (уш.с, 1H), 11,61 (уш.с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 433,9.

Пример 354.

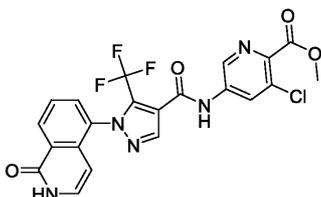
N-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 354



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,61 (уш.д, J=5,51 Гц, 1H), 11,57 (с, 1H), 9,24 (д, J=1,76 Гц, 1H), 8,78 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,94 Гц, 1H), 7,92 (д, J=6,84 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,26 (т, J=6,50 Гц, 1H), 5,61 (д, J=7,28 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 492,9.

Пример 355.

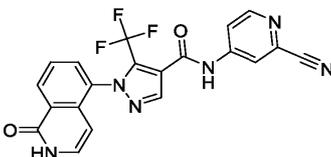
Метил 3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинат, соединение 355



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,64 (уш.д, J=5,3 Гц, 1H), 11,27 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 491,9.

Пример 356.

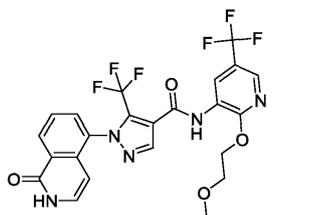
N-(2-Циано-4-пиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 356



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,65 (уш.д, J=4,8 Гц, 1H), 11,44 (с, 1H), 8,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (уш.т, J=6,4 Гц, 1H), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 425,1.

Пример 357.

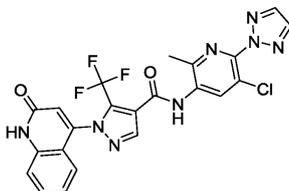
N-(2-(2-Метоксиэтокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 357



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 11,64 (уш.д, J=5,5 Гц, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46-8,39 (м, 3H), 7,93 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,72 (уш.д, J=7,3 Гц, 1H), 4,63-4,55 (м, 2H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,30 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 541,9.

Пример 358.

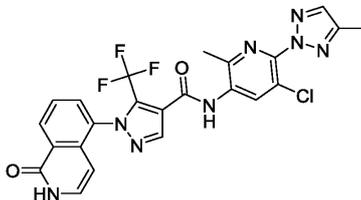
N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 358



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 12,37 (1H, уш.с), 10,65 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,40 (1H, с), 8,16 (2H, с), 7,57-7,69 (1H, м), 7,45 (1H, д, $J=8,16$ Гц), 7,21 (1H, т, $J=7,72$ Гц), 6,92 (1H, с), 6,85 (1H, д, $J=7,94$ Гц), 2,53 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 514,9.

Пример 359.

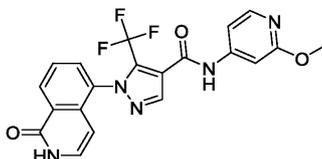
N-(5-Хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 359



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,35 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 5,65 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=6,62$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,86-7,96 (м, 2H), 8,34-8,45 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 11,61 (уш.д, $J=4,85$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 528,9.

Пример 360.

N-(2-Метоксипиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 360



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,89 (с, 3H), 5,63 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,21-7,30 (м, 1H), 7,36-7,44 (м, 2H), 7,63 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=5,95$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 11,22 (уш.с, 1H), 11,62 (уш.д, $J=5,29$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 429,9.

Пример 361.

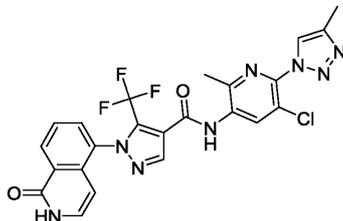
N-(2-Морфолинопиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 361



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,59-3,67 (м, 4H), 3,75-3,83 (м, 4H), 5,67 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=7,28, 5,95$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=6,95, 1,65$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,54$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=7,50, 1,10$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=6,84$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 11,63-11,74 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 485,0.

Пример 362.

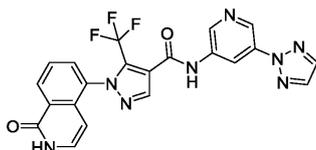
N-(5-Хлор-2-метил-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 362



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,26 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 5,70 (д, $J=7,53$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=6,65$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,78$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,95 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=8,78$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=11,80$ Гц, 2H), 10,64 (с, 1H), 11,65 (уш.д, $J=5,27$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 528,9.

Пример 363.

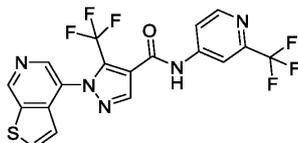
N-(5-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 363



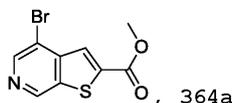
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 5,68 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=7,28, 5,95$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,25 (с, 2H), 8,45 (д, $J=7,94$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,94 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 8,99 (т, $J=2,09$ Гц, 1H), 9,04 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 11,15 (с, 1H), 11,65 (уш.д, $J=5,51$ Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 466,9.

Пример 364.

1-(Тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 364

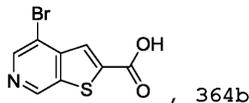


А. Метил 4-бромтиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат, 364а



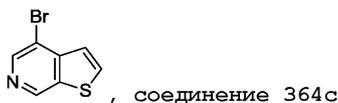
К раствору 3,5-дибромизоникотинальдегида (15 г, 56,63 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли метил 2-меркаптоацетат (6,4 г, 60,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Впоследствии смесь подогрели до 25°C и перемешивали в течение еще 1 ч и к смеси добавляли C_2CO_3 (18,45 г, 56,63 ммоль). Далее смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат=100:0-80:20). Растворители концентрировали с получением неочищенных продуктов в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (15 г, 97,3%).

В. 4-Бромтиено[2,3-с]пиридин-2-карбоновая кислота, 364b



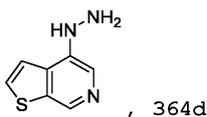
Гидроксид лития (2,640 г, 110,246 ммоль) добавляли к раствору метил 4-бромтиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (15 г, 55,123 ммоль) в ТГФ/ H_2O =1:1 (20 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением и добавляли 30 мл H_2O к смеси. Смесь подкисляли 1М хлороводородом до pH 5 и фильтровали и промывали твердое вещество с использованием H_2O (30 мл \times 2). Твердое вещество высушивали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (12 г, 84,3%).

С. 4-Бромтиено[2,3-с]пиридин, 364с



4-Бромтиено[2,3-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (11,9 г, 46,11 ммоль) добавляли к оксидибензолу (120 мл). Смесь перемешивали при 230°C в течение 8 ч. Смесь очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат=100:0-0:100). Растворители концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества бледно-серого цвета (8 г, 81,0%).

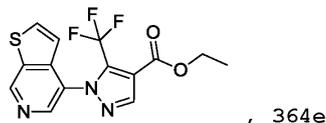
Д. 4-Гидразинилтиено[2,3-с]пиридин, 364d



Димер хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (363,0 мг, 0,70 ммоль) и 4-(2-(ди((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)фосфино)фенил)морфолин (649,7 мг, 1,40 ммоль) добавляли к диоксану (15 мл) и сразу же подвергали реакционную смесь удалению воздуха с использованием N_2 . Полученный раствор перемешивали при кт в атмосфере N_2 в течение 10 мин. В сосуд с реакционной смесью впоследствии помещали 2-метилпропан-2-олат натрия (2,69 г, 28,03 ммоль) и 4-бромтиено[2,3-с]пиридин (3 г, 14,01 ммоль). Сосуд герметично закрывали и выполняли удаление воздуха с использованием N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 мин, впоследствии обрабатывали гидразингидратом (701,5 мг, 4,01 ммоль)

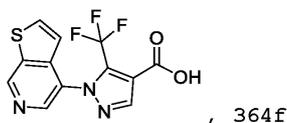
посредством шприца. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N₂ в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (8 г).

Е. Этил 1-(тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, 364е



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (5,815 г, 24,21 ммоль), 4-гидразинилтиено[2,3-с]пиридина (8 г, 48,421 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир:этилацетат=100/0-70/30) с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 35,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 342,2.

Ф. 1-(Тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, 364ф



Гидроксид лития (679,7 мг, 28,38 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (5 г, 14,19 ммоль) в ТГФ/Н₂О=1:1 (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением и добавляли к смеси 30 мл Н₂О. pH раствора доводили до 5 добавлением 1М соляной кислоты и экстрагировали с использованием этилацетата (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. (4,6 г, 97,1%).

Г. 1-(Тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 364

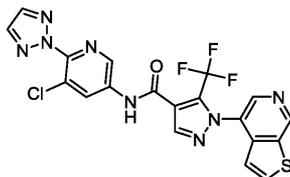


1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (2,25 г, 6,74 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-4-амин (1,092 г, 6,74 ммоль) и пиридин (2,72 мл, 33,70 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (2,47 мл, 26,96 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали реакционную смесь с использованием CH₂Cl₂ (40 мл×2). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-60% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 0,05% ТФУ). Собирали чистые фракции и доводили pH смеси до > 7 добавлением водн. NaHCO₃. Органический растворитель концентрировали под пониженным давлением до выпадения из раствора осадка твердого вещества белого цвета. Твердое вещество белого цвета собирали и высушивали под пониженным давлением с получением продукта (1,6 г, 51,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 457,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,15 (1H, д, J=5,73 Гц), 7,96 (1H, дд, J=5,40, 1,87 Гц), 8,22 (1H, д, J=1,76 Гц), 8,34 (1H, д, J=5,51 Гц), 8,56 (1H, с), 8,65 (1H, с), 8,69 (1H, д, J=5,73 Гц), 9,52 (1H, с), 11,26 (1H, уш.с).

Пример 447.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 447



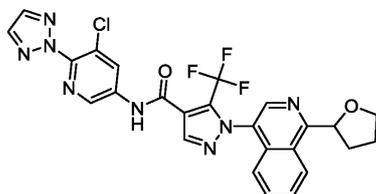
Следуя методике, описанной в примере 364 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали соединение 447. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для

$C_{19}H_{10}ClF_3N_8OS$ - 490,1 полученное m/z - 491,2 $[M+H]^+$.

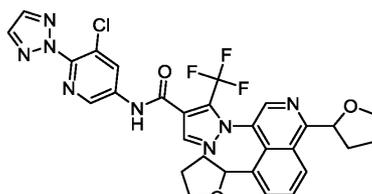
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,18 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,35 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,71-8,75 (м, 1H), 9,52 (с, 1H)

Пример 365 и пример 366.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 365



1-(1,5-Бис(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 366



Смесь ТГФ (1800 мг, 25 ммоль), CH_3CN (2,5 мл), H_2O (2,5 мл), N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (242,5 мг, 0,5 ммоль), ТФУ (0,038 мл, 0,5 ммоль) и персульфата аммония (228 мг, 1 ммоль) взвешивали во флакон на 10 мл. Затем добавляли $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин и герметично закрывали сосуд. Реакционную смесь перемешивали при облучении синим светодиодом при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием ДХМ. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 365 (44 мг, 16%) и соединения 366 (46 мг, 15%).

Соединение 365. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ -554, 1, полученное m/z - 555,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 2,08-2,25 (м, 2H), 2,49 (уш.с, 2H), 4,01-4,12 (м, 1H), 4,12-4,26 (м, 1H), 5,79 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,65-7,77 (м, 2H), 7,93 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,44 (уш.с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,22 (с, 1H).

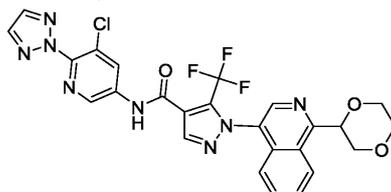
Соединение 366. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{24}ClF_3N_8O_3$ -624, 2, полученное m/z - 625,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 1,74-1,84 (м, 1H), 1,91-2,07 (м, 2H), 2,07-2,25 (м, 2H), 2,34-2,44 (м, 1H), 2,44-2,62 (м, 2H), 3,92-4,00 (м, 1H), 4,02-4,11 (м, 2H), 4,19 (уш.с, 1H), 5,01 (к, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,77 (уш.т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,43 (уш.с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 365 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желая, что должно быть доступно для понижения специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 367.

1-(1-(1,4-Дидоксан-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 367



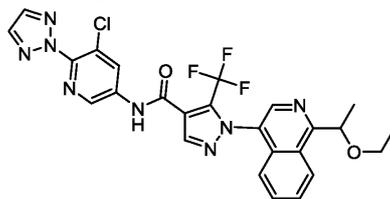
ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_3$ -570, 1, полученное m/z - 571,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,70 (тд, $J=11,6$, 2,8 Гц, 1H), 3,85 (дд, $J=11,8$, 2,0 Гц, 1H), 3,92 (дд, $J=11,6$, 2,2 Гц, 1H), 4,09 (тд, $J=11,5$, 2,6 Гц, 1H), 4,21 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 5,44-5,52 (м, 1H) 7,27 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,60-8,67 (м, 2H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,76 (с,

1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,29 (уш.с, 1H).

Пример 368.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-этоксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 368

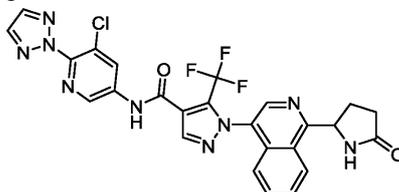


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{20}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 557,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,12 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,66 (д, J=6,5 Гц, 3H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,48-3,67 (м, 1H), 5,34 (к, J=6,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82-7,89 (м, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,36 (уш.с, 1H).

Пример 369.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(5-оксопирролидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 369

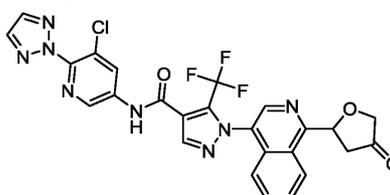


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{17}ClF_3N_9O_2$, 1, полученное m/z - 568,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,09 (уш.д, J=13,8 Гц, 1H), 2,32 (уш.с, 2H), 2,65-2,86 (м, 1H), 5,82 (дд, J=8,3, 3,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (тд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 7,93-7,99 (м, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,32 (уш.с, 1H).

Пример 370.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 370

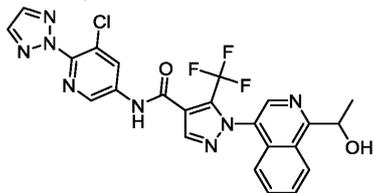


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$, 1, полученное m/z - 569,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,96-3,08 (м, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,07 (уш.с, 1H), 4,13 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,90-7,95 (м, 1H), 7,98 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,29 (с, 1H).

Пример 371.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 371

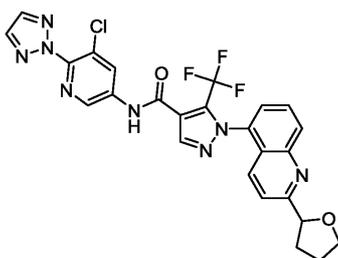


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 529,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,64 (д, J=6,5 Гц, 3H), 5,61 (уш.с, 1H), 5,66-5,74 (м, 1H), 5,69 (уш.д, J=11,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,81-7,87 (м, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,77 (уш.с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,30 (уш.с, 1H).

Пример 372.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 372

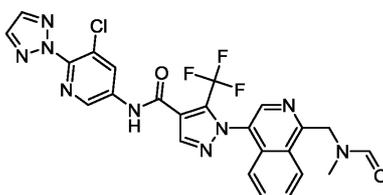


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ -554, 1, полученное m/z - 555,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,92-2,14 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 1H), 3,60 (спт, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,87-3,99 (м, 1H), 3,99-4,15 (м, 1H), 5,06-5,19 (м, 1H), 7,63 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,85-7,90 (м, 1H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,27 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 373.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-((N-метилформаидо)метил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 373

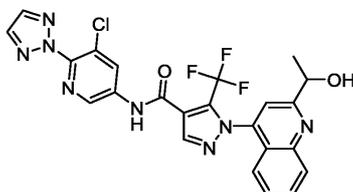


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ - 555,1, полученное m/z - 556,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,75-3,10 (м, 3H), 5,24 (уш.д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 7,29 (дд, $J=8,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,85-8,01 (м, 2H), 8,19 (с, 2H), 8,24-8,36 (м, 1H), 8,52 (дд, $J=8,3, 3,5$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,29 (уш.с, 1H).

Пример 374.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксиэтил)хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 374

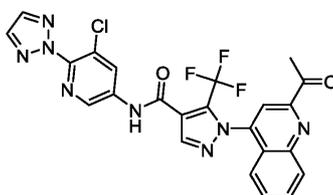


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{16}ClF_3N_{13}O_2$ -528, 1, полученное m/z - 529,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,51 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 5,02 (дд, $J=6,5, 4,5$ Гц, 1H), 5,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,71 (ддд, $J=8,2, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,89-7,95 (м, 2H), 8,16-8,21 (м, 3H), 8,65 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Пример 375.

1-(2-Ацетилхинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 375

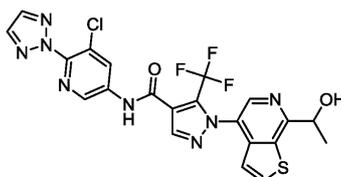


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ -526, 1, полученное m/z - 527,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,86 (с, 3H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,91 (тд, $J=7,6, 1,0$ Гц, 1H), 8,04-8,09 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,41 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,67-8,70 (м, 2H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,27 (с, 1H).

Пример 376.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(1-гидроксиэтил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 376

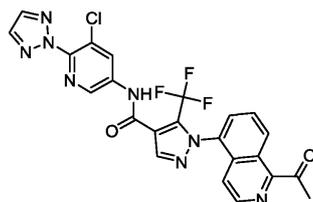


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{14}ClF_3N_8O_2S$ - 534,1, полученное m/z - 535,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 1,55 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 5,17 (кд, $J=6,6, 4,5$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,28 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,54-8,59 (м, 2H), 8,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 11,26 (уш.с, 1H).

Пример 378.

1-(1-Ацетилизохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 378

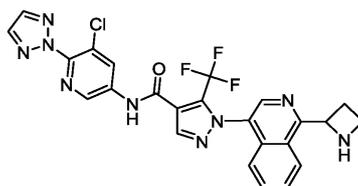


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2S_6$, 1, полученное m/z - 527,2 $[M+H]^+$.

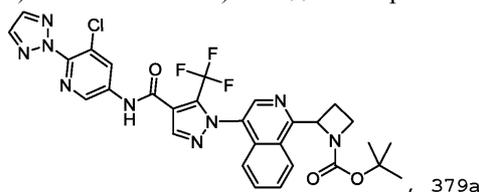
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,83 (с, 3H), 7,28 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=8,9, 7,3$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,74 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,03 (дт, $J=8,8, 1,1$ Гц, 1H), 11,24 (уш.с, 1H).

Пример 379.

1-(1-(Азетидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 379

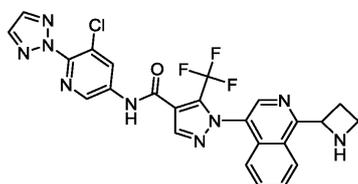


А. трет-Бутил 2-(4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)изохинолин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат, соединение 379а



Смесь трет-бутил азетидин-1-карбоксилата (236 мг, 1,5 ммоль), CH_3CN (2,5 мл), H_2O (2,5 мл), N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид (242,5 мг, 0,5 ммоль), ТФУ (0,038 мл, 0,5 ммоль) и персульфата аммония (228 мг, 1 ммоль) взвешивали во флаконе на 10 мл. Затем добавляли $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин и герметично закрывали сосуд. Реакционную смесь перемешивали при облучении синим светодиодом при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием ДХМ. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 379а (240 мг, 75%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$, 2, полученное m/z - 640,2 $[M+H]^+$.

В. 1-(1-(Азетидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 379



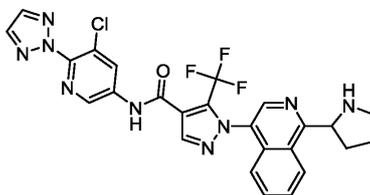
Смесь трет-бутил 2-(4-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)изохинолин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (240 мг, 0,375 ммоль), ТФУ (2 мл) и ДХМ (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в воде и подщелачивали с использованием K_2CO_3 . Водный слой экстрагировали с использованием ДХМ и высушивали органический слой над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в диизопропиловом эфире, твердое вещество собирали фильтрацией, отфильтровывали и высушивали с получением продукта (74 мг, 35,5%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ - 539,1, полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,55-2,79 (м, 1H), 2,89-3,05 (м, 1H), 3,54-3,62 (м, 1H), 3,67-3,79 (м, 1H), 5,81 (уш.т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,30 (уш.д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,81-7,90 (м, 1H), 7,91-7,99 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,29 (уш.д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 379 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желая, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 380.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(пирролидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 380

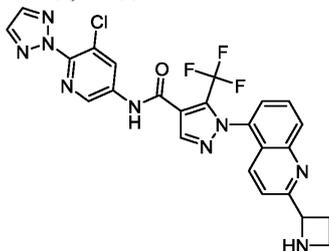


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O$ - 553,1, полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 1,81-2,01 (м, 3H), 2,44-2,50 (м, 1H), 2,98-3,07 (м, 1H), 3,26-3,28 (м, 1H), 5,23 (уш.с, 1H), 7,28 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,59 (уш.д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 381.

1-(2-(Азетидин-2-ил)хинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 381

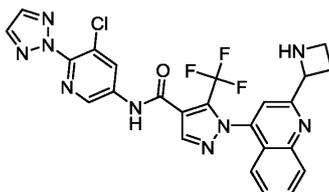


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ - 539,1, полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,31-2,47 (м, 1H), 2,64-2,81 (м, 1H), 3,54-3,66 (м, 1H), 3,73 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,15 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,82-8,03 (м, 3H), 8,18-8,22 (м, 2H), 8,27 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,70 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

Пример 382.

1-(2-(Азетидин-2-ил)хинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 382

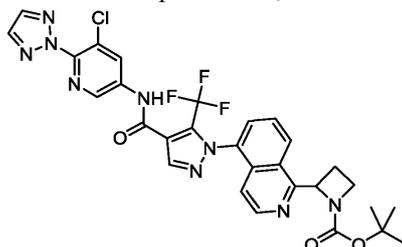


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ - 539,1, полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,32-2,45 (м, 1H), 2,72 (ддт, $J=14,9$, 8,2, 4,1, 4,1 Гц, 1H), 3,35-3,38 (м, 1H), 3,69-3,82 (м, 1H), 5,21 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,70 (ддд, $J=8$, 2, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,91 (ддд, $J=8,4$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,15-8,20 (м, 3H), 8,67 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,29 (уш.с, 1H).

Пример 383.

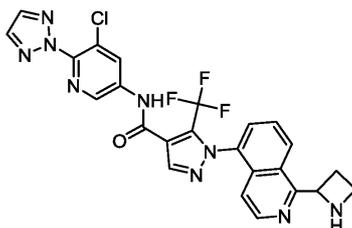
трет-Бутил 2-(5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат, соединение 383



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2, полученное m/z - 640,2 $[M+H]^+$.

Пример 384.

1-(1-(Азетидин-2-ил)изохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 384

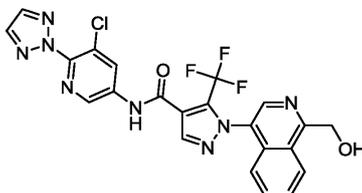


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ - 539,1, полученное m/z - 540,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,67 (уш.с, 1H), 3,03-3,15 (м, 1H), 3,80 (тд, $J=9,1$, 5,9 Гц, 1H), 3,99-4,16 (м, 1H), 6,22 (уш.т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,92-8,00 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,38 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,67 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,29 (уш.с, 1H).

Пример 385.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 385

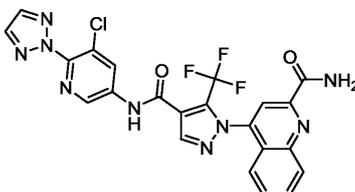


N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (242,5 мг, 0,5 ммоль), ТФУ (0,038 мл, 0,5 ммоль) и ВРО (302 мг, 1 ммоль) взвешивали в MeOH (2,5 мл) во флаконе на 10 мл. Затем добавляли $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин и герметично закрывали сосуд. Реакционную смесь перемешивали при облучении синим светодиодом при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием ДХМ. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 385 (12 мг, 4,7%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, полученное m/z - 515,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 5,17 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,60-5,70 (м, 1H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,82-7,89 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,58 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Пример 386.

4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин-2-карбоксамид, соединение 386



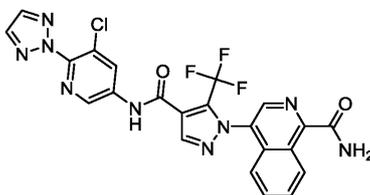
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид (485 мг, 1 ммоль), железа(II) сульфат гептагидрат (139 мг, 0,5 ммоль), формамид (450,5 мг, 10 ммоль) и H₂SO₄ (147 мг, 1,5 ммоль) перемешивали в CH₃CN (5 мл) и воде (5 мл) при 50°C. Медленно добавляли пероксид водорода (0,486 мл, 0,35 г/мл, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду, pH смеси доводили до щелочного при помощи K₂CO₃ и экстрагировали реакционную смесь с использованием ДХМ/MeOH (90/10). Концентрировали органический слой. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,5% раствор NH₄Ac в воде+10% CH₃CN, CH₃CN) с получением соединения 386 (65 мг, 12,3%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂₋₅₂₇, 1, полученное m/z - 528,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,99-8,08 (м, 2H), 8,19 (с, 2H), 8,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,67-8,70 (м, 2H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 386 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 387.

4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)изохинолин-1-карбоксамид, соединение 387

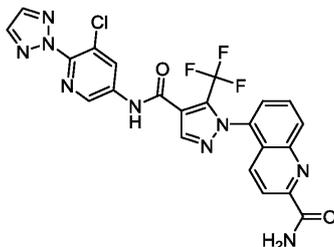


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂₋₅₂₇, 1, полученное m/z - 528,1[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 8,02 (уш.с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,43 (уш.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,90 (д, J=8,5 Гц, 1H), 11,29 (с, 1H).

Пример 388.

5-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)хинолин-2-карбоксамид, соединение 388

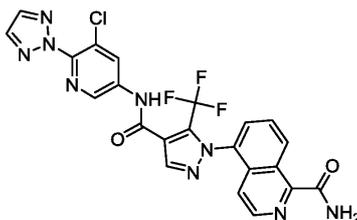


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂₋₅₂₇, 1, полученное m/z - 528,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02-8,05 (м, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,28 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,37-8,45 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 389.

5-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)изохинолин-1-карбоксамид, соединение 389

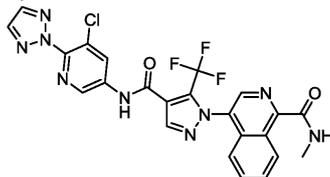


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂₋₅₂₇, 1, полученное m/z - 528,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,16-7,21 (м, 1H), 7,95 (дд, J=8, 7, 7,5 Гц, 2H), 8,16 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,64 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,12-9,18 (м, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 390.

4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамид, соединение 390

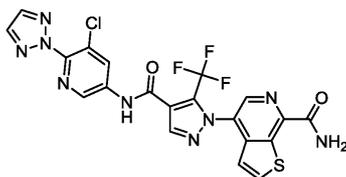


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{15}ClF_3N_9O_2$, 1, полученное m/z - 542,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,93 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 7,32 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,90 (ддд, $J=8,4, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,98 (ддд, $J=8, 2, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,95 (дд, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 9,01 (к, $J=4,5$ Гц, 1H), 11,29 (с, 1H).

Пример 391.

4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид, соединение 391

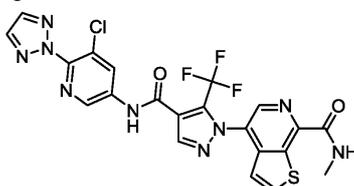


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{11}ClF_3N_9O_2S$ - 533, полученное m/z - 534,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 7,21 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,14 (уш.с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,43 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,60 (уш.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Пример 392.

4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилтиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид, соединение 392

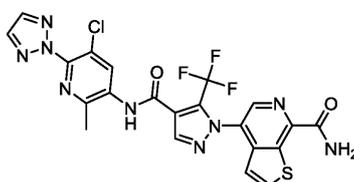


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ - 547,1, полученное m/z - 548 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,93 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 7,21 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,44 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,24 (к, $J=4,5$ Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Пример 393.

4-(4-((5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид, соединение 393

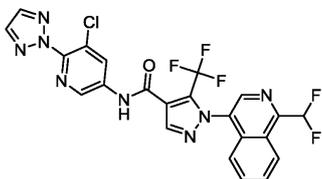


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ - 547,1, полученное m/z - 548 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,58 (с, 3H), 7,24 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,13 (уш.с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,40-8,48 (м, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,80 (с, 1H).

Пример 394.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(дифторметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 394



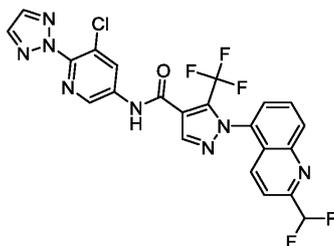
Смесь N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамида (242 мг, 0,5 ммоль), дифторметансульфината цинка (400 мг, 1,35 ммоль), воды (1 мл) и ДХМ (2,5 мл) перемешивали при кт. Добавляли ТФУ (0,038 мл, 0,5 ммоль). Медленно добавляли трет-бутил гидропероксид (322 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество дифторметансульфината цинка (400 мг, 1,35 ммоль) и трет-бутил гидропероксида (322 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду, смесь подщелачивали путем добавления Na_2CO_3 и экстрагировала смесь с использованием ДХМ (20 мл×2). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Неочищенные фракции концентрировали и перемешивали остаток в диизопропиловом эфире, твердое вещество собирали фильтрацией и впоследствии высушивали с получением соединения 394 (39 мг, 14,6%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_5\text{N}_8\text{O}$ - 534,1, полученное m/z - 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J=53,3 Гц, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 8,01-8,07 (м, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,58 (уш.д, J=8,1 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H) 8,92 (с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 394 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желая, что должно быть доступно для понижения специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 395.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамида, соединение 395

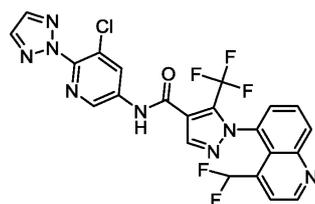


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_5\text{N}_8\text{O}$ - 534,1, полученное m/z - 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,21 (т, J=54,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8, 8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,06-8,09 (м, 1H), 8,09-8,13 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,3 Гц, 1H), 11,31 (с, 1H).

Пример 396.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-(дифторметил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамида, соединение 396

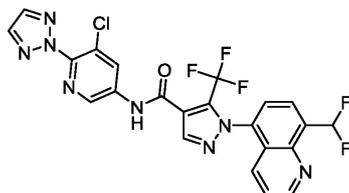


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_5\text{N}_8\text{O}$ - 534,1, полученное m/z - 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 5,96-6,33 (м, 1H), 7,91-7,96 (м, 1H), 8,01 (дд, J=4,3, 2,6 Гц, 1H), 8,03-8,10 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,50 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,24 (д, J=4,5 Гц, 1H), 11,25 (уш.с, 1H).

Пример 397.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-(дифторметил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамида, соединение 397



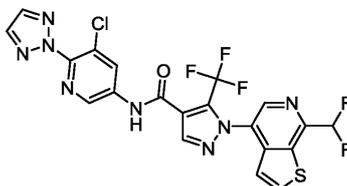
ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClF}_5\text{N}_8\text{O}$ - 534,1, полученное m/z - 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 7,73-7,77 (м, 1H), 7,79-8,12 (м, 3H), 8,20 (с, 2H), 8,26 (д, J=7,7

Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,17 (дд, J=4,3, 1,8 Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 398.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 398

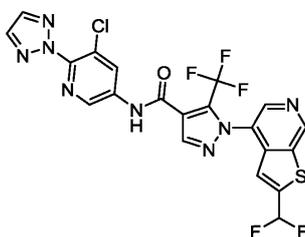


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ - 540, полученное m/z - 541 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,26-7,57 (м, 1H), 7,32 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,50 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85-8,88 (м, 2H), 11,27 (с, 1H).

Пример 399.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 399

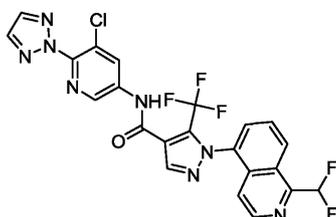


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ - 540, полученное m/z - 541,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,39-7,69 (м, 2H), 8,19 (с, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,61-9,75 (м, 1H), 11,26 (уш.с, 1H).

Пример 400.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(дифторметил)изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 400

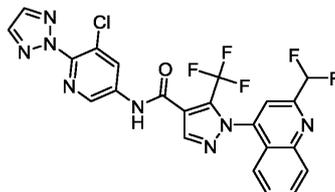


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ - 534,1, полученное m/z - 535,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,28 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=53,5 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,5, 7,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,66-8,74 (м, 3H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Пример 401.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 401

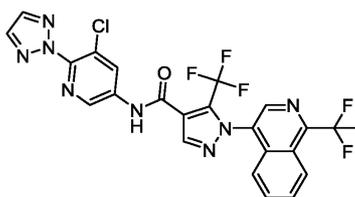


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ - 534,1, полученное m/z - 535,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,14-7,46 (м, 2H), 7,89 (т, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (т, J=7,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,68-8,73 (м, 2H), 8,86-8,91 (м, 1H), 11,27 (с, 1H).

Пример 402.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1,1-дифторэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 402

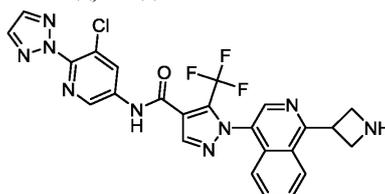


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O$ - 548,1, полученное m/z - 549,1 $[M+H]^+$.

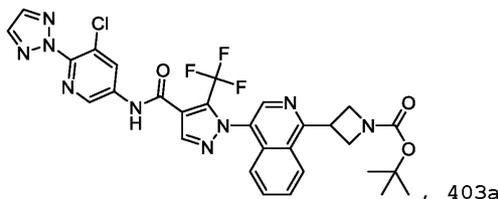
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,31 (т, $J=19,9$ Гц, 3H), 7,38 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 8,01-8,08 (м, 1H), 8,17-8,27 (м, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,63-8,67 (м, 1H), 8,66 (уш.с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 11,30 (с, 1H).

Пример 403.

1-(1-(Азетидин-3-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 403

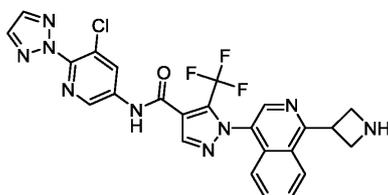


А. трет-Бутил 3-(4-(4-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат, 403а



Смесь 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)-трифтор-боргидрида (289 мг, 1,1 ммоль), N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1E-пиразол-4-карбоксамид (242 мг, 0,5 ммоль), нитрата серебра (34 мг, 0,2 ммоль), персульфата аммония (1141 мг, 5 ммоль) и ТФУ (0,0383 мл, 0,5 ммоль) перемешивали в диоксане (5 мл) и вода (5 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в смесь 1:1 насыщ. водн. $NaHCO_3$ /5% водн. $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали водный слой с использованием ДХМ (3 \times). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 \times 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения 403а (16 мг, 5%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ - 639, 2, полученное m/z - 640,2 $[M+H]^+$.

В. 1-(1-(Азетидин-3-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 403

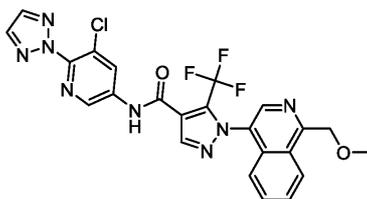


Смесь трет-бутил 3-(4-(4-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (16 мг, 0,025 ммоль) и ТФУ (0,134 мл, 1,75 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Реакционную смесь выливали в воду и подщелачивали путем добавления Na_2CO_3 , впоследствии экстрагировали с использованием ДХМ (2 \times). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 \times 150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 403 (7 мг, 52%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ - 539,2, полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 4,11 (уш.т, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,32 (уш.с, 2H), 4,90 (кв., $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,67-7,79 (м, 2H), 7,96 (с, 2H), 8,04 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,55 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,78 (д, $J=2,4$ Гц, 1H).

Пример 404.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метоксиметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 404

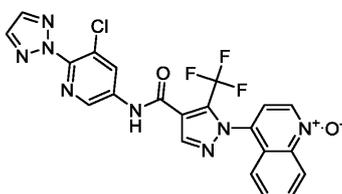


Смесь метоксиуксусной кислоты (135 мг, 1,5 ммоль), N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (242 мг, 0,5 ммоль), нитрата серебра (17 мг, 0,1 ммоль), персульфата аммония (342 мг, 1,5 ммоль) и ТФУ (0,0383 мл, 0,5 ммоль) перемешивали в DMSO (5 мл) и воде (5 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество метоксиуксусной кислоты (135 мг, 1,5 ммоль), нитрата серебра (17 мг, 0,1 ммоль) и персульфата аммония (342 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду, подщелачивали при помощи Na_2CO_3 и экстрагировали с использованием ДХМ (2х). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN). Чистые фракции собирали, концентрировали и перемешивали остаток в диизопропиловом эфире, твердое вещество собирали фильтрацией и впоследствии высушивали с получением соединения 404 (21 мг, 8%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$, 528, 1/полученное m/z - 529,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,42 (с, 3H), 5,10 (уш.с, 2H), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82-7,91 (м, 1H), 7,91-7,99 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,28 (уш.с, 1H).

Пример 405.

4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)хинолин-1-оксид, соединение 405

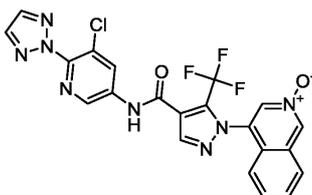


Раствор N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (2425 мг, 5 ммоль) в ДХМ (150 мл) перемешивали при кт. Порциями добавляли m-CPBA (1295 мг, 7,5 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 16 ч. Порциями добавляли дополнительное количество m-CPBA (1295 мг, 7,5 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 4 ч. Порциями добавляли дополнительное количество m-CPBA (1295 мг, 7,5 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл вода, и обрабатывали сульфитом натрия (4726 мг, 37,7 ммоль), и перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли NaHCO_3 (3150 мг, 37,5 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 5 мин. Добавляли ДХМ/MeOH (100 мл, 90/10) и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Осадок собирали фильтрацией. Водный слой экстрагировали с использованием ДХМ/MeOH (100 мл, 90/10, 3х). Объединенные органические слои концентрировали. Полученный остаток кипятили в CH_3CN , охлаждали и собирали фильтрацией полученный осадок, впоследствии высушивали с получением неочищенного соединения 405 (6,3 г, 251%), которое использовали на следующей стадии как есть. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$, 500, 1, полученное m/z - 501,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следуя методике, описанной в примере 405 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 406.

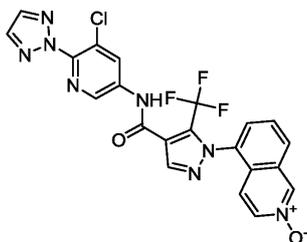
4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)изохинолин-2-оксид, соединение 406



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, полученное m/z 501,1 $[M+H]^+$.

Пример 407.

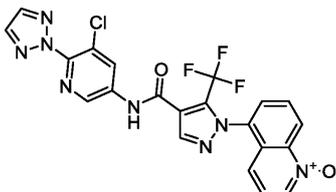
5-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)изохинолин 2-оксид, соединение 407



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, полученное m/z 501,1 $[M+H]^+$.

Пример 408.

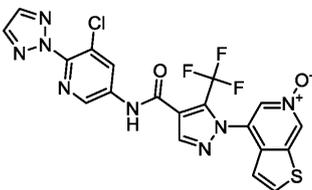
5-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)хинолин 1-оксид, соединение 408



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2S$ 506,1, полученное m/z 507,1 $[M+H]^+$.

Пример 409.

4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин 6-оксид, соединение 409

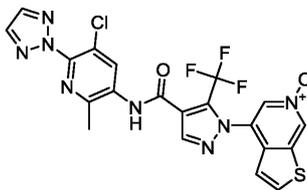


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{10}ClF_3N_8O_2S$ - 506, полученное m/z - 507 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,05 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,36 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

Пример 410.

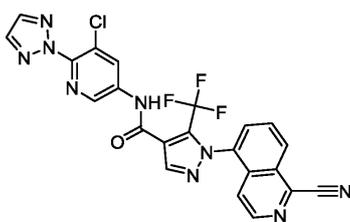
4-(4-((5-Хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин 6-оксид, соединение 410



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{12}ClF_3N_8O_2S$ - 520, полученное m/z - 521,1 $[M+H]^+$.

Пример 411.

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-цианоизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 411



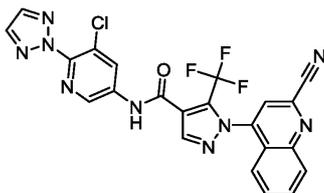
Смесь 5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин 2-оксида (501 мг, 1 ммоль), триметилсилилцианида (119 мг, 1,2 ммоль) и DBU (305 мг, 2 ммоль в ТГФ (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением соединения 411 (330 мг, 65%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₁ClF₃N₉O - 509,1, полученное m/z - 510,1[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,50 (дд, J=5,7, 0,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,5, 7,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,32 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,57 (дт, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,81-8,84 (м, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,26 (уш.с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 411 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 412.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-цианохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 412

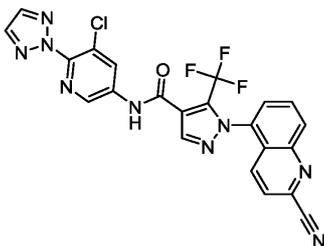


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₁ClF₃N₉O - 509,1, полученное m/z - 510,1[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,44 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=8,3, 7,1, 0,8 Гц, 1H), 8,12 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,39 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,29 (уш.с, 1H).

Пример 413.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-цианохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 413

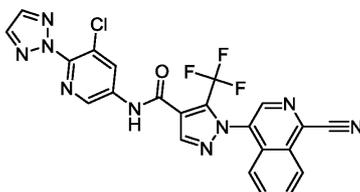


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₁ClF₃N₉O - 509,1, полученное m/z - 510,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,89-7,97 (м, 1H), 8,14-8,19 (м, 3H), 8,20 (с, 2H), 8,44-8,51 (м, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,20 (уш.с, 1H).

Пример 414.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-цианоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 414

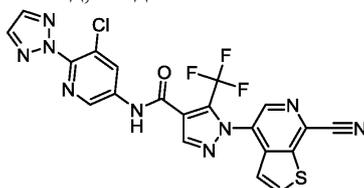


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₁ClF₃N₉O - 509,1, полученное m/z - 510,1[M+H]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 7,47-7,55 (м, 1H), 8,08-8,17 (м, 2H), 8,20 (с, 2H), 8,44-8,53 (м, 1H), 8,68-8,74 (м, 2H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 11,29 (уш.с, 1H).

Пример 415.

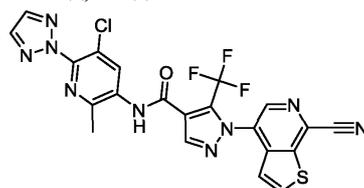
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианотиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 415



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{20}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_9\text{OS}$ 515, полученное m/z - 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 416.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианотиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 416

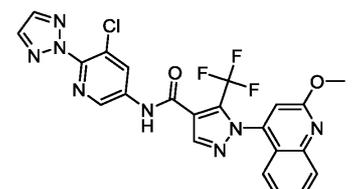


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{OS}$ - 529, полученное m/z - 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

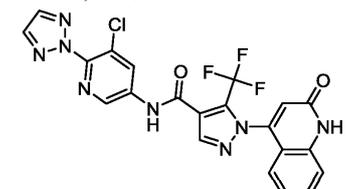
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,57 (с, 3H), 7,43 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,58 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,95 (с, 1H).

Пример 417, пример 418 и пример 419.

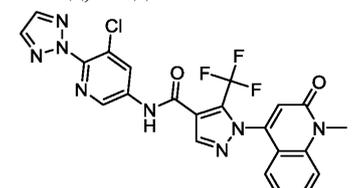
N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксихинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 417



N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 418



N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 419



Смесь 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)хинолин 1-оксида (501 мг, 1 ммоль), тозилангидрида (980 мг, 3 ммоль), Na_2CO_3 (318 мг, 3 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при кт в течение 16 ч. Добавляли ДМФА (10 мл). Добавляли дополнительное количество тозилангидрида (980 мг, 3 ммоль) и Na_2CO_3 (318 мг, 3 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием этилацетата (2×). Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 418 (73 мг, 15%), соединения 419 (48 мг, 9%) и соединения 417 (80 мг, 16%).

Соединение 418. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 501,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 6,85 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,24 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 10,93 (уш.с, 1H).

Соединение 419. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 515,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 3,74 (с, 3H), 6,89 (дд, $J=8,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,34 (дд, $J=8,0, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,67 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 11,24 (уш.с, 1H).

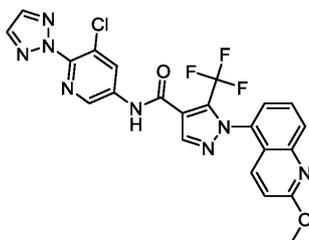
Соединение 417. ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 515,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,09 (с, 3H), 7,15 (дд, $J=8,4, 1,0$ Гц, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,83 (дд, $J=8,4, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 11,01 (уш.с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 417 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желая, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 420.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксихинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 420

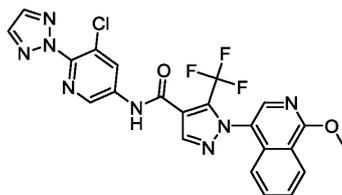


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{14}ClF_3N_{13}O_2$, 1, полученное m/z - 515,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,05 (с, 3H), 7,17 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 8,08 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,25 (уш.с, 1H).

Пример 421.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 421

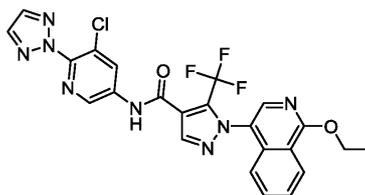


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 515,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 4,22 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 7,13 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,69-7,76 (м, 1H), 7,95 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 8,11 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,35 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,49-8,55 (м, 1H), 8,73-8,79 (м, 1H).

Пример 422.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-этоксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 422



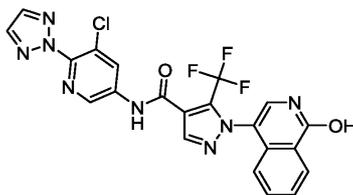
ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{16}ClF_3N_{13}O_2$, 1, полученное m/z - 529,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ч./млн 1,56 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 4,67 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,60-7,68 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,96 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,31 (уш.с, 1H), 8,38 (д,

$J=8,1$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H).

Пример 448.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 448

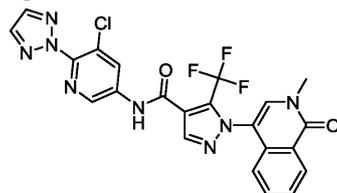


N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид (1000 мг, 1,9 ммоль), iPrOH (30 мл) и HCl 37% в воде (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и растворяли остаток в 50 мл ДХМ. Раствор выливали в 50 мл воды. Смесь подщелачивали при помощи Na₂CO₃ и перемешивали в течение 15 мин. Слои разделяли и экстрагировали водный слой с использованием ДХМ. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: ДХМ/МЕОН в соотношении 5/95) с получением соединения 448 (600 мг, 62%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₂ClF₃N₈O₂ 500,1, полученное m/z - 501,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 6,78 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,74-7,82 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,29 (дд, $J=8,1, 0,8$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 11,53 (уш.с, 1H).

Пример 423.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 423

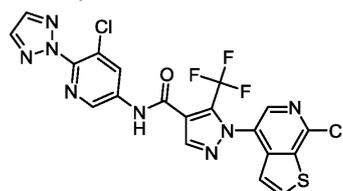


N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид (190 мг, 0,307 ммоль, чистота 81%) C₂CO₃ (100 мг, 0,307 ммоль) и йодметан (43,6 мг, 0,307 ммоль) в ДМА (2 мл) перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды. Смесь экстрагировали с использованием 3х этилацетата и промывали органический слой с помощью 20 мл воды, высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN). Чистые фракции собирали и концентрировали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали в диизопропиловом эфире, твердое вещество собирали фильтрацией, впоследствии отфильтровывали и высушивали с получением соединения 423 (155 мг, 98%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₄ClF₃N₈O₂₋₅₁₄, 1, полученное m/z - 515,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 3,60 (с, 3H), 6,82 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,34 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,26 (уш.с, 1H).

Пример 424.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлортиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 424



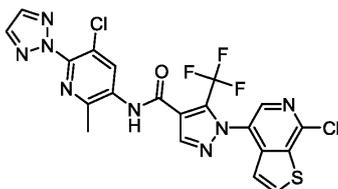
Смесь 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин 6-оксида (2900 мг, 5,72 ммоль) и POCl₃ (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и растворяли в 150 мл ДХМ. Раствор добавляли по каплям к 150 мл воды. Смесь подщелачивали при помощи Na₂CO₃ и впоследствии переме-

шивали в течение 15 мин. Слои разделяли и экстрагировали водный слой с использованием ДХМ. Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/МЕОН с соотношением от 2/98 до 95/5) с получением неочищенного соединения (2,55 мг, 85%). Часть неочищенного соединения (150 мг) очищали посредством препаративной СА{(неподвижная фаза: Chiralpak Daicel IC 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, EtOH+0,4 iPrNH₂) с получением соединения 424 (104 мг). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₉H₉Cl₂F₃N₈OS - 524, полученное m/z - 525[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 7,29 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,45 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 424 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 426.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлортиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 426

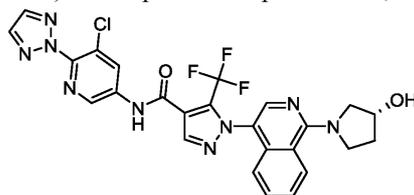


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₁₁Cl₂F₃N₈OS - 538, полученное m/z - 539 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 2,57 (с, 3H), 7,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,43-8,49 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 10,63 (уш.с, 1H).

Пример 427.

(R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 427



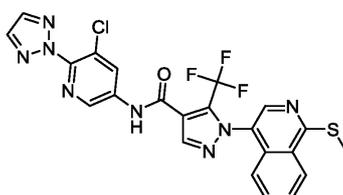
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (250 мг, 0,48 ммоль), (R)-3-гидроксипирролидин (87 мг, 0,96 ммоль) и C₂CO₃ (314 мг, 0,96 ммоль) в DMSO (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, CH₃CN) с получением соединения 427 (90 мг, 33%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₁₉ClF₃N₉O₂₋₅₆₉, 1, полученное m/z - 570,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,91-2,00 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 3,68 (уш.д, J=11,4 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=10,8, 7,9, 2,8 Гц, 1H), 4,10 (уш.д, J=10,2 Гц, 2H), 4,39-4,48 (м, 1H), 5,04 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,71 (т, J=7,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,50 (уш.с, 1H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,25 (уш.с, 1H).

Следуя методике, описанной в примере 427 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 429.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 429

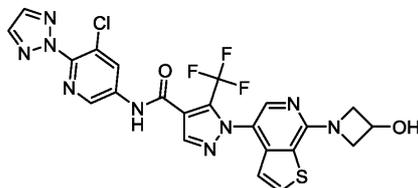


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₄ClF₃N₈OS - 530,1 полученное m/z - 531,1 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,76 (с, 3H), 7,21 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,91-7,97 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,34 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,27 (уш.с, 1H).

Пример 430.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 430

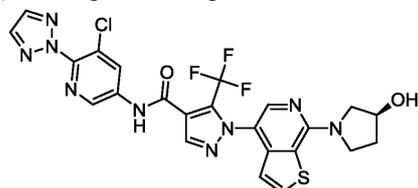


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ - 561,1, полученное m/z - 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 4,12 (дд, $J=9,3, 4,4$ Гц, 2H), 4,55-4,62 (м, 2H), 4,67 (уш.д, $J=6,2$ Гц, 1H), 5,82 (уш.с, 1H), 6,94 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,14 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 11,14 (уш.с, 1H).

Пример 431.

(S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 431

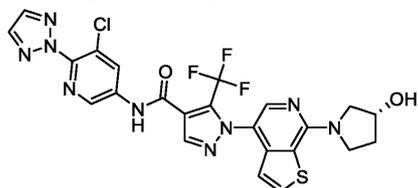


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ - 575, полученное m/z - 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,93-2,03 (м, 1H), 2,04-2,18 (м, 1H), 3,82 (уш.д, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,90-4,06 (м, 3H), 4,46 (уш.с, 1H), 5,10 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,11 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,66 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 11,23 (уш.с, 1H).

Пример 432.

(R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 432

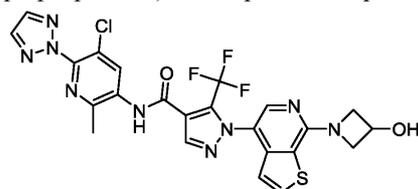


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ - 575,1, полученное m/z - 576,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 1,93-2,03 (м, 1H), 2,04-2,21 (м, 1H), 2,10 (м, $J=13,0, 8,7, 8,7, 4,3$ Гц, 1H), 3,82 (уш.д, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,90-4,07 (м, 3H), 4,46 (уш.с, 1H), 5,10 (уш.д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,11 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,21 (уш.с, 1H).

Пример 433.

N-(5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 433

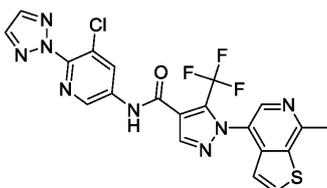


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ - 575,1, полученное m/z - 576,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,57 (с, 3H), 3,33 (дд, $J=10,4, 9,2$ Гц, 1H), 4,13 (уш.дд, $J=8,5, 4,5$ Гц, 2H), 4,58 (уш.т, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,65-4,73 (м, 1H), 6,97 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,14 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,53 (с, 1H).

Пример 434.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-метилтиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 434



N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлортиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (131 мг, 0,25 ммоль), метилбориновую кислоту (60 мг, 1 ммоль) и K_3PO_4 (212 мг, 1 ммоль) суспендировали в диоксане (20 мл) и воде (3 мл). Добавляли $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (20,5 мг, 0,025 ммоль) и газообразный азот барботировали через реакционную смесь в течение 15 мин, впоследствии нагревали при $100^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды, экстрагировали с использованием этилацетата (3×) и промывали органический слой с помощью 10 мл воды. Органический слой впоследствии высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 434 (15 мг, 12%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{12}ClF_3N_8OS$ 504,1, полученное m/z - 505,1 $[M+H]^+$.

Следуя методике, описанной в примере 434 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения.

Пример 435.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-циклопропилтиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 435

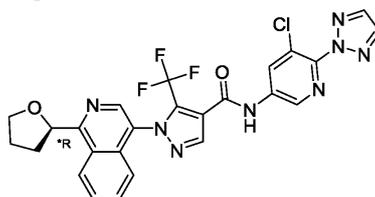


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ - 530,1, полученное m/z - 531 $[M+H]^+$.

Следующие соединения были получены посредством разделения энантиомеров с использованием препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2 , EtOH с 0,1% триэтиламина). Чистые фракции собирали, концентрировали и перемешивали остатки в диизопропиловом эфире, твердое вещество собирали фильтрацией и впоследствии высушивали с получением чистых энантиомеров (стерические центры обозначались произвольно).

Пример 436.

(R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 436

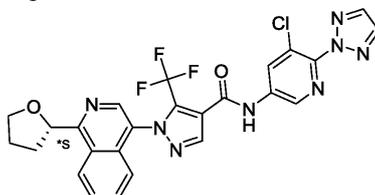


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ -554, 1, полученное m/z - 555,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 2,01-2,18 (м, 2H), 2,31-2,43 (м, 1H), 2,56-2,71 (м, 1H), 3,60 (спт, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,89-4,05 (м, 2H), 5,82 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,83-7,89 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,61-8,66 (м, 2H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H).

Пример 437.

(S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 437

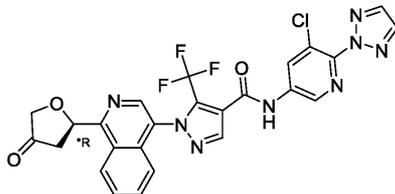


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ -554, 1, полученное m/z - 555,2 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ч./млн 2,01-2,20 (м, 2H), 2,31-2,42 (м, 1H), 2,54-2,72 (м, 1H), 3,55-3,68 (м, 1H), 3,89-4,08 (м, 2H), 5,82 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,83-7,89 (м, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,61-8,66 (м, 2H), 8,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H).

Пример 438.

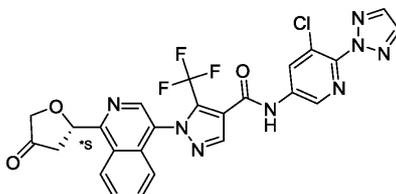
(R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 438



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_3$ -568, 1, полученное m/z - 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 439.

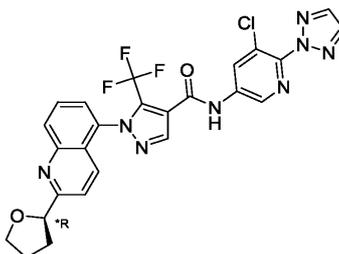
(*S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 439



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_3$ -568, 1, полученное m/z - 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 440.

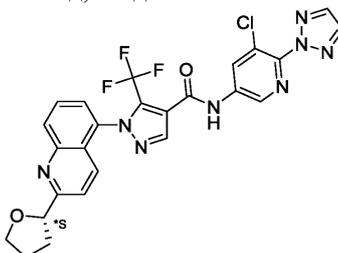
(R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 440



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ -554, 1, полученное m/z - 555,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 441.

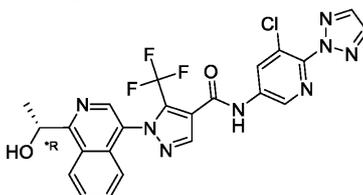
(S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 441



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ -554, 1, полученное m/z - 555,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 442.

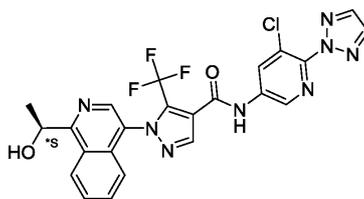
(*R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 442



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ -528, 1, полученное m/z - 529,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 443.

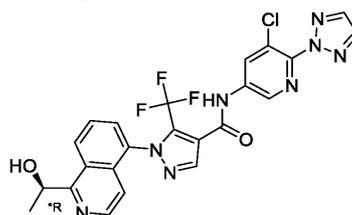
(S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 443



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 529,1[M+H]⁺.

Пример 444

(*R)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 444

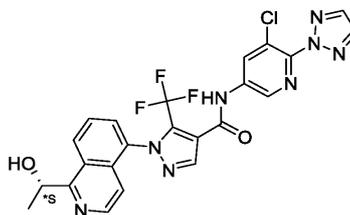


ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 529 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,62 (д, J=6,5 Гц, 3H), 5,52-5,74 (м, 2H), 6,93 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,88 (м, J=8,5, 7,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,53 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,18-11,52 (м, 1H), 11,29 (с, 1H).

Пример 445

(*S)-N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 445



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$, 1, полученное m/z - 529 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч./млн 1,62 (д, J=6,5 Гц, 3H), 5,52-5,74 (м, 2H), 6,93 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,88 (м, J=8,5, 7,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,53 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 11,18-11,52 (м, 1H), 11,29 (с, 1H).

Биологические примеры.

Анализы *in vitro* включают анализы, в которых определяют морфологию клеток, экспрессию белка и/или цитотоксичность, активность ингибирования фермента и/или последующие функциональные последствия обработки клеток соединениями изобретения. Альтернативные или дополнительные анализы *in vitro* могут быть использованы для количественного определения способности ингибитора к связыванию с молекулами белка или нуклеиновой кислоты внутри клетки.

Ингибиторное связывание может быть измерено путем радиоактивного мечения ингибитора перед связыванием, выделения комплекса ингибитора/молекулы-мишени и определения количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно или дополнительно связывание ингибитора можно определять посредством проведения эксперимента по конкуренции, в котором новые ингибиторы инкубируют с очищенными белками или нуклеиновыми кислотами, связанными с известными радиолигандами. Подробные условия иллюстративных систем для анализа соединения формулы (I) настоящего изобретения в качестве ингибиторов MALT1 приведены в биологических примерах ниже.

Такие анализы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Практикующий специалист в данной области может оценить, что в традиционных анализах могут быть выполнены модификации для разработки эквивалентных или других анализов, которые могут быть использованы для сравнительного оценивания активности или других характеристик соединений и/или композиций, как описано в настоящем документе.

Анализы *in vitro*

Биологический пример 1.

Биохимический анализ протеазной активности MALT1.

Протеазную активность MALT1 оценивали в анализе *in vitro* с использованием тетрапептида в ка-

честве субстрата и полноразмерного белка MALT1 (Strep-MALT1(1-824)-His) очищенного из клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом. Тетрапептид LRSR связывали с AMC (7-амино-4-метилкумарином) и получали погашенный флуоресцентный субстрат для протеазы MALT1 (SM Biochemicals). Отщепление AMC от остатка аргинина приводило к увеличению флуоресценции кумарина, измеряемой на 460 нм (длина волны возбуждения 355 нм). Итоговый буфер для анализа состоял из 10 нМ белка FL MALT1, 200 мкМ Ac-LRSR-AMC, 50 мМ Tris pH 7,5, 0,6 М цитрата, 1 мМ DTT, 1 мМ EDTA, 0,05% BSA и 1,5% DMSO. Исследуемые соединения наносили по 50 нл в 100% DMSO в лунку черного планшета 384-Proxiplate (Perkin Elmer). Концентрации исследуемых соединений варьировали от 30 мкМ до 0,5 нМ с использованием 11 шагов разведения (1:3). Фоновый сигнал измеряли в контрольных лунках, содержащих буфер для анализа без фермента, которые служили контролем минимального сигнала (МС). Значения контролей максимального сигнала (НС) получали с использованием реакции с ферментом, но без добавления соединения. Соединения предварительно инкубировали с ферментом MALT1 в течение 50 мин при КТ. Далее добавляли субстрат и измеряли флуоресценцию на флуоресцентном сканере Lab-systems fluogospkan при длине волны возбуждения 355 нм и длине волны испускания 460 нм, что соответствовало временной точке 0. Реакционную смесь далее инкубировали в течение 4 ч при КТ и измеряли флуоресценцию. Для вычисления IC_{50} значение во временной точке 0 вычитали из значения во временной точке 4 ч для учета поправки на возможную автофлуоресценцию соединений.

Ферментативная реакция за инкубационный период 4 ч была линейной. За счет характеристики субстрата Ac-LRSR-AMC определяли значение константы Михаэлиса K_M 200 мкМ.

Значения IC_{50} вычисляли с использованием следующей формулы (Z первоначальное должно быть $> 0,5$):

LC=медиана значений контроля минимального сигнала

= контроль минимального сигнала: реакция без клеток

НС=медиана значений контроля максимального сигнала

= контроль максимального сигнала: реакция с клетками без соединения

% Эффект= $100 - [(образец - LC) / (НС - LC) \times 100]$

% Контроль= $(образец / НС) \times 100$

% Контроль_{мин} = $(образец - LC) / (НС - LC) \setminus 100$

Кривую наилучшего приближения строили методом наименьшей суммы квадратов для графика зависимости величины %Контроль_{мин} от концентрации соединения. Отсюда можно получить значение IC_{50} (концентрация ингибитора, вызывающая 50%-ое ингибирование). Кроме того, получали оценку наклона графика в виде коэффициента Хилла.

Расчет IC_{50} :

$$DATA_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + \exp(HILL * (LCONC_i - IC50))} + \epsilon_i$$

при UB=верхняя граница;

LB=нижняя граница.

Использовано в "Lexis Dose Response Curve Fitting", версия 1.0. Полученные в результате данные показаны в табл. 2.

Таблица 2

| № соединения | MALT1_Биохимическая активность (Ac-LRSR-амс) IC_{50} (мкМ) | № соединения | MALT1_Биохимическая активность (Ac-LRSR-амс) IC_{50} (мкМ) |
|--------------|--|--------------|--|
| 1 | 0,389 | 227 | 1,148 |
| 2 | 0,012 | 228 | 1,122 |
| 3 | 0,191 | 229 | 1,122 |
| 4 | 0,200 | 230 | 1,072 |
| 5 | 0,214 | 231 | 0,891 |

045333

| | | | |
|----|-------|-----|-------|
| 6 | 0,091 | 232 | 0,891 |
| 7 | 0,041 | 233 | 0,871 |
| 8 | 0,013 | 234 | 0,851 |
| 9 | 0,065 | 235 | 0,776 |
| 11 | 0,977 | 236 | 0,724 |
| 12 | 4,073 | 237 | 0,676 |
| 13 | 6,026 | 238 | 0,676 |
| 14 | 4,571 | 239 | 0,661 |
| 15 | 4,169 | 240 | 0,631 |
| 16 | 0,724 | 241 | 0,562 |
| 17 | 0,141 | 242 | 0,437 |
| 18 | 2,291 | 243 | 0,417 |
| 19 | 0,229 | 244 | 0,398 |
| 20 | 9,550 | 245 | 0,389 |
| 21 | 1,445 | 246 | 0,380 |
| 22 | 0,661 | 247 | 0,347 |
| 23 | 0,089 | 248 | 0,331 |
| 24 | 0,074 | 249 | 0,331 |
| 25 | 0,072 | 250 | 0,316 |
| 26 | 0,631 | 251 | 0,302 |
| 27 | 0,035 | 252 | 0,282 |
| 28 | 0,068 | 253 | 0,282 |
| 29 | 2,455 | 254 | 0,282 |
| 30 | 5,012 | 255 | 0,275 |
| 31 | 8,913 | 256 | 0,240 |
| 32 | 0,019 | 257 | 0,234 |
| 33 | 1,096 | 258 | 0,229 |
| 34 | 0,009 | 259 | 0,219 |
| 35 | 0,813 | 260 | 0,204 |
| 36 | 0,063 | 261 | 0,195 |
| 37 | 1,445 | 262 | 0,191 |
| 38 | 0,020 | 263 | 0,191 |
| 39 | 0,759 | 264 | 0,166 |
| 40 | 0,048 | 265 | 0,166 |

045333

| | | | |
|----|--------|-----|-------|
| 41 | 0,891 | 266 | 0,158 |
| 42 | 0,162 | 267 | 0,155 |
| 43 | 0,060 | 268 | 0,155 |
| 44 | 0,083 | 269 | 0,155 |
| 45 | 0,398 | 270 | 0,145 |
| 46 | 0,056 | 271 | 0,145 |
| 47 | 0,011 | 272 | 0,145 |
| 48 | 0,631 | 273 | 0,145 |
| 49 | 0,155 | 274 | 0,141 |
| 50 | 0,020 | 275 | 0,138 |
| 51 | 0,045 | 276 | 0,138 |
| 52 | 0,035 | 277 | 0,132 |
| 53 | 0,100 | 278 | 0,129 |
| 54 | 0,275 | 279 | 0,126 |
| 55 | 0,182 | 280 | 0,126 |
| 56 | 0,257 | 281 | 0,123 |
| 57 | 0,043 | 282 | 0,123 |
| 58 | 0,141 | 283 | 0,123 |
| 59 | 0,031 | 284 | 0,120 |
| 60 | 11,482 | 285 | 0,112 |
| 61 | 0,102 | 286 | 0,110 |
| 62 | 0,059 | 287 | 0,095 |
| 63 | 0,295 | 288 | 0,095 |
| 64 | 1,148 | 289 | 0,091 |
| 65 | 0,060 | 290 | 0,081 |
| 66 | 0,069 | 291 | 0,081 |
| 67 | 2,042 | 292 | 0,079 |
| 68 | 0,151 | 293 | 0,076 |
| 69 | 0,060 | 294 | 0,076 |
| 70 | 0,479 | 295 | 0,074 |
| 71 | 1,585 | 296 | 0,072 |
| 72 | 0,407 | 297 | 0,251 |
| 73 | 0,724 | 298 | 1,349 |
| 74 | 0,372 | 299 | 0,105 |

045333

| | | | |
|-----|--------|-----|-------|
| 75 | 27,542 | 300 | 4,169 |
| 76 | 8,318 | 301 | 0,141 |
| 77 | 0,417 | 302 | 0,054 |
| 78 | 0,055 | 303 | 0,282 |
| 79 | 0,098 | 304 | 0,062 |
| 80 | 0,724 | 305 | 0,062 |
| 81 | 0,123 | 306 | 0,058 |
| 82 | 0,676 | 307 | 0,058 |
| 83 | 0,034 | 308 | 0,058 |
| 84 | 0,214 | 309 | 0,055 |
| 85 | 0,132 | 310 | 0,052 |
| 86 | 0,071 | 311 | 0,050 |
| 87 | 0,141 | 312 | 0,049 |
| 88 | 0,107 | 313 | 0,043 |
| 89 | 0,041 | 314 | 0,039 |
| 90 | 0,021 | 315 | 0,033 |
| 91 | 0,015 | 316 | 0,037 |
| 92 | 0,019 | 317 | 0,065 |
| 93 | 0,060 | 318 | 0,083 |
| 94 | 0,019 | 319 | 0,107 |
| 95 | 0,117 | 320 | 0,069 |
| 96 | 0,759 | 321 | 0,021 |
| 97 | 0,209 | 322 | 0,214 |
| 98 | 0,200 | 323 | 0,174 |
| 99 | 0,011 | 324 | 0,117 |
| 100 | 0,037 | 325 | 0,055 |
| 101 | 2,692 | 326 | 0,045 |
| 102 | 0,042 | 327 | 0,079 |
| 103 | 1,514 | 328 | 2,570 |
| 104 | 0,204 | 329 | 0,661 |
| 105 | 0,058 | 330 | 0,646 |
| 106 | 0,447 | 331 | 0,501 |
| 107 | 1,288 | 332 | 0,417 |
| 108 | 0,023 | 333 | 0,245 |

045333

| | | | |
|-----|-------|-----|--------|
| 109 | 0,010 | 334 | 0,417 |
| 110 | 0,019 | 335 | 0,174 |
| 111 | 0,010 | 336 | 0,214 |
| 112 | 0,017 | 337 | 0,141 |
| 113 | 0,011 | 338 | 0,058 |
| 114 | 0,011 | 339 | 0,117 |
| 115 | 0,012 | 340 | 0,209 |
| 116 | 0,015 | 341 | 0,025 |
| 117 | 0,013 | 342 | 0,115 |
| 118 | 0,015 | 343 | 0,020 |
| 119 | 0,013 | 344 | 1,230 |
| 120 | 0,030 | 345 | 0,093 |
| 121 | 0,022 | 346 | 0,275 |
| 122 | 0,013 | 347 | 0,933 |
| 123 | 0,013 | 348 | 0,195 |
| 124 | 0,020 | 349 | 13,490 |
| 125 | 0,013 | 350 | 1,259 |
| 126 | 0,015 | 351 | 0,068 |
| 127 | 0,015 | 352 | 0,044 |
| 128 | 0,016 | 353 | 0,115 |
| 129 | 0,016 | 354 | 0,052 |
| 130 | 0,017 | 355 | 0,010 |
| 131 | 0,017 | 356 | 0,123 |
| 132 | 0,019 | 357 | 0,977 |
| 133 | 0,019 | 358 | 0,019 |
| 134 | 0,020 | 359 | 0,028 |
| 135 | 0,021 | 360 | 2,692 |
| 136 | 0,021 | 361 | 12,303 |
| 137 | 0,023 | 362 | 0,138 |
| 138 | 0,023 | 363 | 26,303 |
| 139 | 0,023 | 364 | 0,098 |
| 140 | 0,024 | 365 | 0,060 |
| 141 | 0,025 | 366 | 8,913 |
| 142 | 0,026 | 367 | 0,110 |

045333

| | | | |
|-----|-------|-----|--------|
| 143 | 0,026 | 368 | 0,331 |
| 144 | 0,028 | 369 | 0,155 |
| 145 | 0,028 | 370 | 0,107 |
| 146 | 0,032 | 371 | 0,069 |
| 147 | 0,030 | 372 | 1,995 |
| 148 | 0,032 | 373 | 0,138 |
| 149 | 0,029 | 374 | 0,087 |
| 150 | 0,008 | 375 | 0,355 |
| 151 | 0,214 | 376 | 0,024 |
| 152 | 0,018 | 377 | 0,457 |
| 153 | 0,012 | 378 | 0,447 |
| 154 | 0,019 | 379 | 0,501 |
| 155 | 0,019 | 380 | 0,447 |
| 156 | 0,022 | 381 | 4,898 |
| 157 | 0,023 | 382 | 0,331 |
| 158 | 0,074 | 383 | 10,000 |
| 159 | 0,105 | 384 | 5,888 |
| 160 | 0,389 | 385 | 0,054 |
| 161 | 0,282 | 386 | 0,107 |
| 162 | 0,363 | 387 | 0,030 |
| 163 | 0,224 | 388 | 1,995 |
| 164 | 0,282 | 389 | 0,186 |
| 165 | 0,245 | 390 | 0,102 |
| 166 | 0,229 | 391 | 0,007 |
| 167 | 0,110 | 392 | 0,026 |
| 168 | 0,107 | 393 | 0,012 |
| 169 | 0,072 | 394 | 0,095 |
| 170 | 0,135 | 395 | 3,467 |
| 171 | 0,071 | 396 | 0,447 |
| 172 | 0,069 | 397 | 0,214 |
| 173 | 0,059 | 398 | 0,060 |
| 174 | 0,059 | 399 | 0,316 |
| 175 | 0,047 | 400 | 0,209 |
| 176 | 0,045 | 401 | 0,056 |

045333

| | | | |
|-----|-------|-----|-------|
| 177 | 0,044 | 402 | 0,178 |
| 178 | 0,042 | 403 | 0,871 |
| 179 | 0,042 | 404 | 0,091 |
| 180 | 0,026 | 405 | 0,044 |
| 181 | 0,038 | 406 | 0,076 |
| 182 | 0,035 | 407 | 0,021 |
| 183 | 0,035 | 408 | 0,112 |
| 184 | 0,032 | 409 | 2,291 |
| 185 | 0,018 | 410 | 0,071 |
| 186 | 0,380 | 411 | 0,033 |
| 187 | 0,178 | 412 | 0,022 |
| 188 | 0,115 | 413 | 0,288 |
| 189 | 0,078 | 414 | 0,019 |
| 190 | 0,170 | 415 | 0,054 |
| 191 | 0,036 | 416 | 2,570 |
| 192 | 0,025 | 417 | 0,174 |
| 193 | 0,041 | 418 | 0,550 |
| 194 | 0,076 | 419 | 0,015 |
| 195 | 0,324 | 420 | 0,010 |
| 196 | 3,162 | 421 | 0,020 |
| 197 | 0,015 | 422 | 0,011 |
| 198 | 0,026 | 423 | 0,054 |
| 199 | 0,110 | 424 | 0,072 |
| 200 | 0,040 | 425 | 0,389 |
| 201 | 0,028 | 426 | 0,013 |
| 202 | 0,051 | 427 | 0,009 |
| 203 | 0,162 | 428 | 0,011 |
| 204 | 0,035 | 429 | 0,030 |
| 205 | 0,195 | 430 | 0,013 |
| 206 | 1,738 | 431 | 0,017 |
| 207 | 0,331 | 432 | 0,098 |
| 208 | 0,316 | 433 | 0,170 |
| 209 | 0,224 | 434 | 0,214 |
| 210 | 0,072 | 435 | 0,170 |

| | | | |
|-----|--------|-----|-------|
| 211 | 0,035 | 436 | 1,318 |
| 212 | 10,965 | 437 | 1,778 |
| 213 | 10,000 | 438 | 0,071 |
| 214 | 6,026 | 439 | 0,178 |
| 215 | 5,754 | 440 | 1,585 |
| 216 | 5,370 | 441 | 0,977 |
| 217 | 4,898 | 442 | 0,062 |
| 218 | 3,467 | 443 | 0,013 |
| 219 | 2,692 | 444 | 0,058 |
| 220 | 2,138 | 445 | 0,079 |
| 221 | 2,042 | 446 | 0,032 |
| 222 | 1,698 | 447 | 0,447 |
| 223 | 1,698 | 448 | 1,288 |
| 224 | 1,660 | 449 | 0,023 |
| 225 | 1,230 | 450 | 0,010 |
| 226 | 1,202 | | |

Биологический пример 2.

Индукцированная PMA продукция IL2 в клетках Jurkat.

Клетки Jurkat выращивали в полной среде RPMI 1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 10 мМ HEPES, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Перед анализом для соединений делали последовательные 2-4-кратные разведения в DMSO. В каждой лунке 10 мкл соединения, разведенного DMSO, дополнительно разводили 240 мкл полной среды RPMI1640. Клетки Jurkat собирали центрифугированием при 1200 об/мин в течение 5 мин, промывали один раз средой RPMI 1640 и суспендировали в свежей полной среде RPMI 1640 в концентрации $1,25 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки Jurkat (2×10^5 клеток) в объеме 160 мкл сеяли в каждую лунку 96-луночных плоскодонных планшетов. К каждой лунке добавляли по 20 мкл соединения, разведенного в полной среде RPMI 1640 и инкубировали с клетками Jurkat в течение 30 мин при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂. В каждую лунку добавляли по 20 мкл разведенного раствора PMA/Ionomycin (81 нМ/1,3 мкМ соответственно, ebioscience, кат. № 00-4970-93) в полной среде RPMI 1640. После инкубации при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂ в течение 20 ч собирали супернатанты. Концентрацию IL-2 определяли методом ELISA (IL2 DuoSet, R&D Systems, кат. № DY202). Колориметрическую интенсивность при 450 нм считывали сканером для планшета Spectramax и анализировали программным обеспечением Softmax Pro. Жизнеспособность клеток определяли при помощи набора Cell Titer Glo kit (Promega, кат. № G7571) с использованием сканера Victor Luminescence (Victor 3V 4202938 производства Perkin Elmer).

Полученные в результате данные представлены в табл. 3.

Биологический пример 3.

Анализ человеческого IL6/IL10 методом Mesoscale.

Сигнализация NF κ B регулирует секрецию нескольких цитокинов, включая IL6 и IL10. Секрецию цитокинов IL6 и IL10 клетками TMD8 или OCI-LY3 ABC-DLBCL измеряли с использованием анализа Mesoscale. Ингибирование сигнализации NF κ B при помощи ингибиторов MALT1 или BTK приводит к уменьшению секреции IL6/10.

Клетки TMD8 или OCI-LY3 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 1 мМ пирувата натрия (Invitrogen), 2 мМ L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Количество пассажей клеток не должно превышать 30. Концентрацию клеток при культивировании следует поддерживать на уровне 0,5-2,5 миллионов в мл, и к ним нужно каждые 2-3 дня добавлять 50 мкМ свежего бета-меркаптоэтанола. При анализе Mesoscale бета-меркаптоэтанола не использовали.

Для анализа Mesoscale сеяли по 100 000 клеток TMD8 или OCI-LY3 в лунку черных 96-луночных планшетов с прозрачным дном (Corning #3904), и исследуемые соединения добавляли в 9 последовательных разведениях (1:2) в диапазоне от 15 мкМ до 58,6 нМ (итоговая концентрация DMSO - 0,3%). Для определения максимального сигнала (контроль максимального сигнала (HC)) использовали контрольные лунки с DMSO. Обработка ингибитором BTK RN486 в диапазоне доз от 30 нМ до 131 пМ (9 разведений 1:2) служила положительным контролем ингибирования пути NF κ B, и ее применяли для определения максимального ингибирования (контроль минимального сигнала (LC)). Соединения и клетки инкубировали в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂ (объем при анализе составлял 150 мкл). После 24 ч инкубации 50 мкл супернатанта переносили в планшет MSD (набор V-Plex Proinflammation Panel 1 (челов.), Mesoscale (MSD)) и инкубировали в течение 2 ч при интенсивном встряхивании (600 об/мин) при комнатной тем-

пературе. После инкубации планшеты промывали 3 раза при помощи PBS+0,05% Tween-20 и добавляли по 25 мкл раствора детекторных антител (антитела IL6 & IL10 в разбавителе 3 (MSD)) в лунку и инкубировали 2 ч при интенсивном встряхивании (600 об/мин) при комнатной температуре. После 3-кратного отмывания PBS+0,05% Tween-20 планшеты инкубировали со 150 мкл 2× Read Buffer T и считывали визуализирующим устройством SECTOR. Полученные в результате данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

| № соединения | Человеческий IL6, анализ Mesoscale (TMD-8) IC50 (мкМ) | Человеческий IL10, анализ Mesoscale (TMD-8) IC50 (мкМ) | Человеческий IL6, анализ Mesoscale (OCI-LY3) IC50 (мкМ) | Человеческий IL10, анализ Mesoscale (OCI-LY3) IC50 (мкМ) | Продукция IL-2 в Jurkat PMA IC50 (мкМ) |
|--------------|---|--|---|--|--|
| 1 | | | | | 0,31 |
| 2 | 0,052 | 0,028 | | | 0,059 |
| 3 | 0,219 | 0,138 | | | 0,16 |
| 4 | 0,339 | 0,214 | | | 0,36 |
| 5 | 0,282 | | | | 0,14 |
| 6 | 0,112 | | | | 0,023 |
| 7 | 0,166 | | | | 0,13 |
| 8 | 0,032 | | | | 0,0052 |
| 9 | 0,195 | | | | 0,039 |
| 11 | ~ 13,5 | | | | 0,68 |
| 16 | 1,479 | | | | |
| 17 | 0,794 | | | | 0,17 |
| 19 | 1,950 | | | | 0,41 |
| 21 | > 15 | | | | |
| 22 | > 15 | | | | 1,86 |

045333

| | | | | | |
|----|---------|--------|--|--|-------|
| 23 | 0,107 | | | | 0,81 |
| 24 | 0,093 | 0,129 | | | 0,74 |
| 25 | 0,174 | | | | 0,21 |
| 26 | 0,575 | | | | 0,79 |
| 27 | 0,105 | | | | |
| 28 | 0,141 | | | | 0,2 |
| 32 | 0,017 | 0,014 | | | 0,002 |
| 33 | 7,413 | 1,047 | | | |
| 34 | ~ 0,011 | 0,007 | | | 0,016 |
| 35 | 6,026 | 2,884 | | | 3,24 |
| 36 | 0,135 | 0,141 | | | 0,27 |
| 38 | 0,046 | 0,014 | | | 0,021 |
| 39 | 1,950 | 0,955 | | | 1,97 |
| 40 | 0,030 | 0,035 | | | 0,095 |
| 41 | ~ 2,09 | 0,851 | | | 0,30 |
| 42 | 0,117 | ~ 0,11 | | | 0,011 |
| 43 | 0,102 | 0,081 | | | 0,054 |
| 45 | 0,355 | 0,204 | | | 0,073 |
| 46 | ~ 0,046 | 0,032 | | | 0,022 |
| 47 | ~ 0,048 | ~ 0,01 | | | 0,009 |
| 48 | ~ 0,83 | ~ 2,14 | | | 0,45 |
| 49 | ~ 0,083 | 0,076 | | | 0,018 |
| 50 | 0,107 | 0,047 | | | 0,031 |
| 51 | 0,062 | 0,126 | | | 0,096 |
| 52 | 0,079 | 0,091 | | | 0,13 |
| 53 | 0,200 | 0,240 | | | 0,38 |
| 54 | 0,110 | 0,269 | | | 0,37 |
| 55 | ~ 0,093 | 0,195 | | | 0,13 |
| 56 | 0,490 | 0,275 | | | |
| 57 | 0,081 | 0,085 | | | |
| 58 | 0,331 | 0,288 | | | |
| 59 | 0,068 | 0,074 | | | |
| 61 | 0,263 | 0,224 | | | |
| 62 | 0,112 | 0,085 | | | |

045333

| | | | | | |
|-----|--------|-------|--|--|--|
| 63 | 2,042 | 1,445 | | | |
| 65 | 0,282 | 0,120 | | | |
| 66 | 0,331 | 0,132 | | | |
| 68 | 0,417 | 0,257 | | | |
| 69 | 0,058 | 0,063 | | | |
| 70 | 1,096 | 0,891 | | | |
| 72 | 0,851 | 1,380 | | | |
| 73 | 0,417 | 0,339 | | | |
| 74 | 1,380 | 1,380 | | | |
| 78 | 0,081 | 0,112 | | | |
| 79 | ~ 0,34 | 0,251 | | | |
| 81 | 0,135 | 0,138 | | | |
| 82 | 0,240 | 0,295 | | | |
| 83 | 0,032 | 0,043 | | | |
| 84 | 0,148 | 0,355 | | | |
| 85 | 0,095 | 0,120 | | | |
| 86 | 0,037 | 0,148 | | | |
| 87 | 0,251 | 0,324 | | | |
| 88 | 0,331 | 0,209 | | | |
| 89 | 0,074 | 0,095 | | | |
| 90 | 0,098 | 0,135 | | | |
| 91 | 0,151 | 0,155 | | | |
| 92 | 0,102 | 0,132 | | | |
| 93 | 0,447 | 0,501 | | | |
| 94 | 0,089 | 0,105 | | | |
| 95 | 0,646 | 0,302 | | | |
| 96 | 1,047 | 0,676 | | | |
| 97 | 0,575 | 0,257 | | | |
| 98 | 0,468 | 0,417 | | | |
| 99 | 0,068 | 0,047 | | | |
| 100 | 0,251 | 0,155 | | | |
| 102 | 0,110 | 0,186 | | | |
| 103 | > 15 | > 15 | | | |
| 104 | > 15 | > 15 | | | |

045333

| | | | | | |
|-----|---------|---------|-------|-------|--|
| 105 | 0,851 | 0,813 | | | |
| 106 | 1,259 | 0,617 | | | |
| 107 | 3,467 | 1,175 | | | |
| 108 | > 0,302 | > 0,302 | | | |
| 109 | | | 0,028 | 0,031 | |
| 110 | | | 0,025 | 0,024 | |
| 111 | | | 0,107 | 0,089 | |
| 112 | | | 0,115 | 0,098 | |
| 113 | | | 0,170 | 0,079 | |
| 114 | | | 0,034 | 0,029 | |
| 115 | 0,054 | 0,046 | 0,013 | 0,010 | |
| 116 | 0,013 | 0,025 | 0,018 | 0,018 | |
| 117 | | | 0,012 | 0,012 | |
| 118 | | | 0,017 | 0,012 | |
| 119 | | | 0,072 | 0,040 | |
| 120 | 0,102 | 0,085 | | | |
| 121 | | | 0,058 | 0,050 | |
| 122 | | | 0,052 | 0,056 | |
| 123 | 0,389 | 0,182 | | | |
| 124 | 0,021 | 0,015 | | | |
| 125 | | | 0,046 | 0,024 | |
| 126 | 0,021 | 0,043 | | | |
| 127 | | | 0,029 | 0,026 | |
| 128 | 0,095 | 0,105 | 0,027 | 0,036 | |
| 129 | 0,120 | 0,123 | 0,018 | 0,014 | |
| 130 | 0,214 | 0,166 | | | |
| 131 | 0,056 | 0,021 | | | |
| 132 | | | 0,141 | 0,095 | |
| 133 | 0,126 | 0,054 | | | |
| 134 | 0,058 | 0,046 | | | |
| 135 | | | 0,098 | 0,083 | |
| 136 | 0,045 | 0,031 | | | |
| 137 | 0,170 | 0,200 | 0,026 | 0,017 | |
| 138 | 0,245 | 0,126 | | | |

045333

| | | | | | |
|-----|----------|----------|-------|-------|--|
| 139 | | | 0,050 | 0,036 | |
| 140 | 0,072 | 0,028 | | | |
| 141 | 0,051 | 0,039 | | | |
| 142 | 0,107 | 0,017 | | | |
| 143 | 0,098 | 0,056 | | | |
| 144 | 0,052 | 0,049 | | | |
| 145 | 0,126 | 0,047 | | | |
| 146 | 0,331 | 0,132 | | | |
| 147 | 0,200 | 0,085 | | | |
| 148 | 0,105 | 0,112 | | | |
| 149 | 0,912 | 2,630 | | | |
| 150 | 0,457 | 0,178 | | | |
| 151 | 0,224 | 0,200 | | | |
| 152 | 0,110 | 0,100 | 0,034 | 0,040 | |
| 153 | 0,141 | 0,162 | 0,054 | 0,081 | |
| 154 | | | 0,098 | 0,095 | |
| 155 | | | 0,093 | 0,068 | |
| 156 | 2,512 | 2,344 | | | |
| 157 | | | 1,778 | 0,912 | |
| 158 | > 1,514 | 0,380 | | | |
| 159 | > 15,136 | 0,955 | | | |
| 160 | 0,095 | 0,093 | | | |
| 161 | > 15,136 | > 15,136 | | | |
| 162 | | | 0,437 | 0,309 | |
| 163 | | | 0,095 | 0,071 | |
| 164 | | | 1,660 | | |
| 165 | | | 0,447 | 0,339 | |
| 166 | | | 0,457 | 0,479 | |
| 167 | | | 0,191 | 0,174 | |
| 168 | | | 0,123 | 0,044 | |
| 169 | | | 0,166 | 0,182 | |
| 170 | 0,339 | 0,112 | | | |
| 171 | 0,091 | 0,060 | | | |
| 172 | | | 0,204 | 0,158 | |

045333

| | | | | | |
|-----|----------|-------|-------|-------|--|
| 173 | 0,550 | 0,240 | | | |
| 174 | | | 0,251 | 0,112 | |
| 175 | > 3,02 | 0,204 | | | |
| 176 | | | 0,117 | 0,095 | |
| 177 | 0,933 | 0,363 | | | |
| 178 | | | 0,589 | 0,427 | |
| 179 | | | 0,288 | 0,174 | |
| 180 | | | 0,079 | 0,081 | |
| 181 | | | 0,141 | 0,110 | |
| 182 | 7,586 | 2,512 | | | |
| 183 | 6,607 | 2,138 | | | |
| 184 | 4,266 | 1,000 | | | |
| 185 | 0,186 | 0,162 | | | |
| 186 | | | 1,122 | 0,891 | |
| 187 | | | 0,162 | 0,112 | |
| 188 | 0,046 | 0,050 | | | |
| 189 | 0,107 | 0,063 | 0,039 | 0,027 | |
| 190 | | | 0,186 | 0,093 | |
| 191 | | | 0,022 | 0,013 | |
| 192 | | | 0,046 | 0,042 | |
| 193 | | | 0,117 | 0,079 | |
| 194 | 0,078 | 0,098 | 0,100 | 0,068 | |
| 195 | | | 0,107 | 0,071 | |
| 196 | | | 0,083 | 0,041 | |
| 197 | | | 0,123 | 0,085 | |
| 198 | | | 0,115 | 0,091 | |
| 199 | | | 0,295 | | |
| 200 | | | 0,380 | 0,282 | |
| 201 | | | 0,117 | 0,120 | |
| 202 | 5,012 | 2,951 | | | |
| 203 | 5,623 | 2,692 | | | |
| 204 | 0,525 | 1,148 | | | |
| 205 | > 15,136 | 1,905 | | | |
| 206 | 6,166 | 3,890 | | | |

045333

| | | | | | |
|-----|----------|----------|-------|-------|--|
| 207 | | | 0,525 | 0,513 | |
| 208 | > 15,136 | 8,710 | | | |
| 209 | 1,479 | 1,122 | | | |
| 210 | | | 0,417 | 0,380 | |
| 211 | 1,660 | 2,291 | | | |
| 212 | 1,023 | 0,513 | | | |
| 213 | > 15,136 | > 15,136 | | | |
| 214 | 2,042 | 2,239 | | | |
| 215 | 12,303 | 2,089 | | | |
| 216 | 0,912 | 0,339 | | | |
| 217 | 0,537 | 0,269 | | | |
| 218 | 0,174 | 0,087 | | | |
| 219 | | | 0,102 | 0,126 | |
| 220 | 0,851 | 0,468 | | | |
| 221 | 0,331 | 0,331 | | | |
| 222 | 3,311 | 0,575 | | | |
| 223 | 0,759 | 1,175 | | | |
| 224 | 0,575 | 0,832 | | | |
| 225 | 0,407 | 0,794 | | | |
| 226 | 0,257 | 0,093 | | | |
| 227 | 6,457 | 0,550 | | | |
| 228 | 0,692 | 0,813 | | | |
| 229 | 0,912 | 0,331 | | | |
| 230 | 1,413 | 0,759 | | | |
| 231 | 0,724 | 0,851 | | | |
| 232 | | | 0,145 | 0,182 | |
| 233 | | | 0,331 | 0,240 | |
| 234 | 0,263 | 0,141 | | | |
| 235 | 0,708 | 1,122 | | | |
| 236 | 1,380 | 0,427 | 0,380 | 0,309 | |
| 237 | 0,275 | 0,182 | | | |
| 238 | 0,032 | 0,050 | 0,044 | 0,035 | |
| 239 | 0,324 | 0,562 | | | |
| 240 | 0,398 | 0,135 | | | |

045333

| | | | | | |
|-----|----------|---------|----------|--------|--|
| 241 | 0,049 | 0,069 | 0,051 | 0,037 | |
| 242 | | | 0,065 | 0,054 | |
| 243 | 0,363 | 0,339 | 0,120 | 0,129 | |
| 244 | 0,741 | 0,245 | 0,174 | 0,155 | |
| 245 | 0,708 | 0,141 | | | |
| 246 | | | 0,135 | 0,063 | |
| 247 | > 1,5136 | 1,778 | | | |
| 248 | 1,514 | 0,468 | | | |
| 249 | 0,148 | 0,148 | | | |
| 250 | | | 0,269 | 0,407 | |
| 251 | | | 2,188 | 2,239 | |
| 252 | | | 0,158 | 0,123 | |
| 253 | | | > 15,136 | 12,589 | |
| 254 | | | 0,081 | 0,079 | |
| 255 | | | 0,059 | 0,041 | |
| 256 | | | 0,257 | 0,240 | |
| 257 | > 3,2 | 0,646 | | | |
| 258 | 0,589 | 0,316 | | | |
| 259 | | | 0,145 | 0,151 | |
| 260 | > 3,02 | > 3,02 | > 3,02 | > 3,02 | |
| 261 | 0,794 | 0,479 | | | |
| 262 | | | 0,182 | 0,129 | |
| 263 | > 0,302 | > 0,302 | | | |
| 264 | 0,123 | 0,036 | | | |
| 265 | > 1,5136 | 0,120 | | | |
| 266 | | | 0,186 | 0,178 | |
| 267 | 0,035 | 0,056 | | | |
| 268 | 0,158 | 0,229 | 0,095 | 0,063 | |
| 269 | | | 0,083 | 0,085 | |
| 270 | | | 0,170 | 0,098 | |
| 271 | | | 0,112 | 0,095 | |
| 272 | | | 0,126 | 0,087 | |
| 273 | | | 0,085 | 0,066 | |
| 274 | | | 2,754 | 3,162 | |

045333

| | | | | | |
|-----|----------|--------|--------|-------|--|
| 275 | | | 0,240 | 0,234 | |
| 276 | | | 0,186 | 0,117 | |
| 277 | 0,170 | 0,095 | 0,089 | 0,087 | |
| 278 | | | 0,141 | 0,219 | |
| 279 | 3,715 | 2,754 | | | |
| 280 | 5,495 | 2,399 | | | |
| 281 | 2,570 | 3,020 | | | |
| 282 | | | 0,741 | 0,417 | |
| 283 | | | 0,851 | 0,550 | |
| 284 | | | 0,589 | 0,724 | |
| 285 | | | 0,229 | 0,204 | |
| 286 | | | 0,200 | 0,200 | |
| 287 | | | 0,229 | 0,234 | |
| 288 | | | 0,251 | 0,091 | |
| 289 | | | 0,132 | 0,123 | |
| 290 | | | 0,186 | 0,110 | |
| 291 | | | 0,110 | 0,100 | |
| 292 | | | 0,151 | 0,115 | |
| 293 | | | 0,447 | 0,251 | |
| 294 | | | 1,585 | 0,871 | |
| 295 | | | 1,259 | 0,724 | |
| 296 | | | 0,182 | 0,069 | |
| 297 | | | 0,135 | 0,115 | |
| 298 | | | 0,050 | 0,025 | |
| 299 | | | 0,537 | 0,309 | |
| 300 | | | 0,525 | 0,339 | |
| 301 | | | 0,501 | 0,417 | |
| 302 | | | 0,102 | 0,059 | |
| 303 | 0,234 | 0,174 | 0,251 | 0,275 | |
| 304 | 3,311 | 3,236 | | | |
| 305 | > 15,136 | 7,943 | | | |
| 306 | > 3,02 | > 3,02 | > 3,02 | 2,630 | |
| 307 | | | 0,447 | 0,427 | |
| 308 | | | 0,219 | 0,166 | |

045333

| | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|--|
| 309 | | | 0,151 | 0,117 | |
| 310 | | | 0,646 | 0,490 | |
| 311 | | | 0,034 | 0,037 | |
| 312 | 8,318 | 2,455 | | | |
| 313 | 7,244 | 4,169 | | | |
| 314 | | | 1,023 | 0,692 | |
| 315 | 0,447 | 0,339 | 0,095 | 0,132 | |
| 316 | | | 0,251 | 0,182 | |
| 317 | | | 0,072 | 0,066 | |
| 318 | | | 0,162 | 0,138 | |
| 319 | | | 0,020 | 0,018 | |
| 320 | | | 0,182 | 0,093 | |
| 321 | | | 0,066 | 0,049 | |
| 322 | 0,562 | 0,708 | 0,148 | 0,135 | |
| 323 | | | 0,195 | 0,141 | |
| 324 | | | 0,040 | 0,016 | |
| 325 | | | 0,646 | 0,794 | |
| 326 | | | 0,105 | 0,089 | |
| 327 | | | 0,129 | 0,100 | |
| 328 | | | 0,741 | 0,589 | |
| 329 | 1,660 | 1,445 | | | |
| 330 | | | 0,021 | 0,025 | |
| 331 | | | 0,309 | 0,339 | |
| 332 | | | 0,048 | 0,044 | |
| 333 | | | 0,155 | 0,123 | |
| 334 | | | 0,186 | 0,251 | |
| 335 | | | 0,132 | 0,060 | |
| 336 | | | 0,209 | 0,117 | |
| 337 | | | 0,209 | 0,182 | |
| 338 | | | 0,045 | 0,031 | |
| 339 | | | 0,107 | 0,087 | |
| 340 | | | 0,295 | 0,229 | |
| 341 | | | 0,479 | 0,389 | |
| 342 | | | 0,162 | 0,132 | |

045333

| | | | | | |
|-----|---------|---------|-------|-------|--|
| 343 | | | 0,069 | 0,037 | |
| 344 | | | 0,052 | 0,052 | |
| 345 | | | 0,079 | 0,058 | |
| 346 | | | 0,457 | 0,224 | |
| 347 | | | 0,043 | 0,031 | |
| 348 | | | 0,100 | 0,068 | |
| 349 | | | 0,079 | 0,060 | |
| 350 | | | 0,204 | 0,182 | |
| 351 | | | 0,078 | 0,046 | |
| 352 | | | 0,129 | 0,087 | |
| 353 | | | 0,692 | 0,537 | |
| 354 | | | 0,457 | 0,437 | |
| 355 | | | 0,912 | 0,407 | |
| 356 | | | 0,295 | 0,209 | |
| 357 | | | 0,015 | 0,015 | |
| 358 | | | 0,123 | 0,126 | |
| 359 | | | 0,098 | 0,091 | |
| 360 | | | 0,020 | 0,020 | |
| 361 | 1,259 | 0,617 | | | |
| 362 | 3,467 | 1,175 | | | |
| 363 | > 0,302 | > 0,302 | | | |
| 364 | | | 0,028 | 0,031 | |
| 365 | | | 0,025 | 0,024 | |
| 366 | | | 0,107 | 0,089 | |
| 367 | | | 0,115 | 0,098 | |
| 368 | | | 0,170 | 0,079 | |
| 369 | | | 0,034 | 0,029 | |
| 370 | 0,054 | 0,046 | 0,013 | 0,010 | |
| 371 | 0,013 | 0,025 | 0,018 | 0,018 | |
| 372 | | | 0,012 | 0,012 | |
| 373 | | | 0,017 | 0,012 | |
| 374 | | | 0,072 | 0,040 | |
| 375 | 0,102 | 0,085 | | | |
| 376 | | | 0,058 | 0,050 | |

045333

| | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|--|
| 377 | | | 0,052 | 0,056 | |
| 378 | 0,389 | 0,182 | | | |
| 379 | 0,021 | 0,015 | | | |
| 380 | | | 0,046 | 0,024 | |
| 381 | 0,021 | 0,043 | | | |
| 382 | | | 0,029 | 0,026 | |
| 383 | 0,095 | 0,105 | 0,027 | 0,036 | |
| 384 | 0,120 | 0,123 | 0,018 | 0,014 | |
| 385 | 0,214 | 0,166 | | | |
| 386 | 0,056 | 0,021 | | | |
| 387 | | | 0,141 | 0,095 | |
| 388 | 0,126 | 0,054 | | | |
| 389 | 0,058 | 0,046 | | | |
| 390 | | | 0,098 | 0,083 | |
| 391 | 0,045 | 0,031 | | | |
| 392 | 0,170 | 0,200 | 0,026 | 0,017 | |
| 393 | 0,245 | 0,126 | | | |
| 394 | | | 0,050 | 0,036 | |
| 395 | 0,072 | 0,028 | | | |
| 396 | 0,051 | 0,039 | | | |
| 397 | 0,107 | 0,017 | | | |
| 398 | 0,098 | 0,056 | | | |
| 399 | 0,052 | 0,049 | | | |
| 400 | 0,126 | 0,047 | | | |
| 401 | 0,331 | 0,132 | | | |
| 402 | 0,200 | 0,085 | | | |
| 403 | 0,105 | 0,112 | | | |
| 404 | 0,912 | 2,630 | | | |
| 405 | 0,457 | 0,178 | | | |
| 406 | 0,224 | 0,200 | | | |
| 407 | 0,110 | 0,100 | 0,034 | 0,040 | |
| 408 | 0,141 | 0,162 | 0,054 | 0,081 | |
| 409 | | | 0,098 | 0,095 | |
| 410 | | | 0,093 | 0,068 | |

| | | | | | |
|-----|----------|----------|-------|-------|--|
| 411 | 2,512 | 2,344 | | | |
| 412 | | | 1,778 | 0,912 | |
| 413 | > 1,514 | 0,380 | | | |
| 414 | > 15,136 | 0,955 | | | |
| 415 | 0,095 | 0,093 | | | |
| 416 | > 15,136 | > 15,136 | | | |
| 417 | | | 0,437 | 0,309 | |
| 418 | | | 0,095 | 0,071 | |
| 419 | | | 1,660 | | |
| 420 | | | 0,447 | 0,339 | |
| 421 | | | 0,457 | 0,479 | |
| 422 | | | 0,191 | 0,174 | |
| 423 | | | 0,123 | 0,044 | |
| 424 | | | 0,166 | 0,182 | |
| 425 | 0,339 | 0,112 | | | |
| 426 | 0,091 | 0,060 | | | |
| 427 | | | 0,204 | 0,158 | |
| 428 | 0,550 | 0,240 | | | |
| 429 | | | 0,251 | 0,112 | |
| 430 | > 3,02 | 0,204 | | | |
| 431 | | | 0,117 | 0,095 | |
| 432 | 0,933 | 0,363 | | | |
| 433 | | | 0,589 | 0,427 | |
| 434 | | | 0,288 | 0,174 | |
| 435 | | | 0,079 | 0,081 | |
| 436 | | | 0,141 | 0,110 | |
| 437 | 7,586 | 2,512 | | | |
| 438 | 6,607 | 2,138 | | | |
| 439 | 4,266 | 1,000 | | | |
| 440 | 0,186 | 0,162 | | | |
| 441 | | | 1,122 | 0,891 | |
| 442 | | | 0,162 | 0,112 | |
| 443 | 0,046 | 0,050 | | | |
| 444 | 0,107 | 0,063 | 0,039 | 0,027 | |
| 445 | | | 0,186 | 0,093 | |
| 446 | | | 0,022 | 0,013 | |
| 447 | | | 0,046 | 0,042 | |
| 448 | | | 0,117 | 0,079 | |
| 449 | 0,078 | 0,098 | 0,100 | 0,068 | |
| 450 | | | 0,107 | 0,071 | |

Биологический пример 4.

Анализы пролиферации.

Для анализа антипролиферативных эффектов исследуемые на ингибирование MALT1 соединения протестировали в 4-дневных анализах пролиферации с использованием трех разных клеточных линий DLBCL. Оценивали две клеточные линии ABC-DLBCL с активирующими мутациями в классическом пути NF κ B (OCI-Ly3 (мутации CARD11, MYD88 & A20), TMD8 (мутации CD79B & MYD88), которые по существу чувствительны к ингибированию пути NF κ B. Клеточная линия GCB-DLBCL (OCI-Ly7), в отношении которой было выявлено отсутствие активной сигнализации NF κ B, служила отрицательным контролем для исключения соединений с общими цитотоксическими эффектами.

Клетки OCI-Ly3 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональ-

ной бычьей сыворотки (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Клетки TMD8 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 1 mM пирувата натрия (Invitrogen), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Концентрацию клеток при культивировании следует поддерживать на уровне 0,5-2,5 миллионов в мл, и к ним нужно каждые 2-3 дня добавлять 50 мкм свежего бета-меркаптоэтанола. При анализе пролиферации бета-меркаптоэтанол не использовали. Клетки OCI-Ly7 выращивали в среде IMDM (ThermoFisher) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина. Количество пассажей клеток не должно превышать 30 (в случае клеток OCI-Ly3 использовали пассажи с номерами менее 10).

Для оценивания антипролиферативных эффектов наносили по 400 нл исследуемых соединений в лунку 96-луночных планшетов (Costar, кат. № 3904). Сеяли по 10 000 клеток TMD8, 10000 клеток OCI-Ly3 или 2000 клеток OCI-Ly7 в 100 мкл среды в лунку и инкубировали в течение 4 дней при 37°C и 5% CO₂. Количество клеток для посева выбирали на основе кривых роста для обеспечения линейного роста клеток. После 4 дней инкубации в каждую лунку добавляли по 50 мкл реагента CellTiterGLO (Promega) и измеряли люминесценцию прибором Envision после 10 мин инкубации при комнатной температуре.

Значения IC₅₀ вычисляли с использованием следующей формулы (Z первоначальное должно быть > 0,5):

LC=медиана значений контроля минимального сигнала

=контроль минимального сигнала: реакция без клеток

HC=медиана значений контроля максимального сигнала

=контроль максимального сигнала: реакция с клетками без соединения

% Эффект=100-(образец-LC)/(HC-LC)×100

% Контроль=(образец/HC)×100

% Контроль_{мин}=(образец-LC)/(HC-LC)×100

Кривую наилучшего приближения строили методом наименьшей суммы квадратов для графика зависимости величины %Контроль от концентрации соединения. Отсюда можно получить значение IC₅₀ (концентрация ингибитора, вызывающая 50% цитотоксичность). Кроме того, получали оценку наклона графика в виде коэффициента Хилла.

Расчет IC₅₀:

$$DATA_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + \exp(HILL * (LCONC_i - IC50))} + \varepsilon_i$$

при UB=верхняя граница;

LB=нижняя граница.

Полученные в результате данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

| № соедине ния | Антипролиферативный эффект: | Антипролиферативный эффект: |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | OCI-LY-3 IC50 (мкМ) | TMD-8 IC50 (мкМ) |
| 2 | 0,42 | 13,80 |
| 3 | ~ 2,88 | 9,55 |
| 4 | ~ 0,50 | ~ 15,85 |
| 5 | ~ 0,78 | > 20 |
| 6 | 0,62 | 9,33 |
| 7 | 0,43 | ~ 14,13 |
| 8 | 0,11 | ~ 7,59 |
| 9 | ~ 2,40 | 10,72 |
| 11 | ~ 9,55 | 12,59 |
| 16 | 0,58 | 10,72 |
| 17 | ~ 4,37 | 9,33 |
| 19 | 1,10 | > 20 |
| 21 | ~ 12,88 | > 20 |
| 22 | ~ 0,31 | 16,98 |
| 23 | 3,39 | 8,32 |
| 24 | ~ 1,95 | ~ 10 |
| 25 | 3,31 | ~ 14,13 |
| 26 | 4,79 | 8,71 |
| 27 | 1,95 | 13,80 |
| 28 | 1,51 | 6,61 |
| 32 | 0,11 | 4,90 |
| 33 | > 20 | > 20 |
| 34 | ~ 0,22 | ~ 12,02 |
| 35 | 10,72 | 10,96 |
| 36 | 1,91 | 7,94 |
| 38 | 1,15 | 3,80 |
| 39 | ~ 1,12 | 14,45 |
| 40 | 0,15 | 6,17 |
| 41 | 1,58 | > 20 |
| 42 | 0,56 | 6,17 |
| 43 | ~ 0,26 | 4,68 |

045333

| | | |
|----|--------|---------|
| 45 | 0,34 | ~ 9,33 |
| 46 | 0,63 | 9,33 |
| 47 | ~ 0,19 | 8,13 |
| 48 | 0,30 | 16,22 |
| 49 | 0,41 | 5,01 |
| 50 | 0,09 | 7,08 |
| 51 | 0,20 | ~ 6,61 |
| 52 | 0,21 | 5,01 |
| 53 | 1,07 | ~ 13,49 |
| 54 | 0,46 | 8,71 |
| 55 | 0,54 | 5,25 |
| 56 | 0,54 | > 20 |
| 57 | 0,22 | ~ 8,91 |
| 58 | 0,50 | 4,47 |
| 59 | 0,14 | 6,76 |
| 61 | 1,26 | ~ 14,12 |
| 62 | 0,23 | 10,00 |
| 63 | ~ 1,15 | > 7,94 |
| 65 | 0,26 | 10,23 |
| 66 | 0,81 | ~ 8,71 |
| 68 | 0,37 | ~ 19,05 |
| 69 | 0,43 | ~ 16,22 |
| 70 | ~ 1,35 | ~ 13,81 |
| 72 | 1,66 | > 20 |
| 73 | 1,95 | ~ 11,48 |
| 74 | 2,45 | > 20 |
| 78 | ~ 0,49 | 7,59 |
| 79 | ~ 2,34 | 8,32 |
| 81 | ~ 1,35 | 11,48 |
| 82 | ~ 1,58 | 6,31 |
| 83 | 0,51 | ~ 8,32 |
| 84 | 1,7 | > 20 |
| 85 | 1,66 | > 20 |
| 86 | 0,78 | ~ 11,22 |

045333

| | | |
|-----|----------|----------|
| 87 | 1,7 | ~ 13,80 |
| 88 | 1,35 | ~ 12,02 |
| 89 | 0,74 | > 20 |
| 90 | 0,52 | ~ 3,89 |
| 95 | 3,8 | ~ 7,94 |
| 96 | 7,08 | ~ 15,49 |
| 97 | 3,47 | ~ 5,89 |
| 98 | 5,75 | ~ 10,96 |
| 99 | 0,65 | ~ 3,24 |
| 100 | 1,95 | ~ 5,25 |
| 108 | 1,122 | 1,660 |
| 109 | > 19,953 | > 19,953 |
| 110 | 0,220 | 1,445 |
| 111 | 0,284 | 3,311 |
| 112 | 0,966 | 6,310 |
| 113 | 0,912 | 13,804 |
| 114 | 0,193 | 2,692 |
| 115 | 1,212 | 19,953 |
| 116 | 0,344 | 6,918 |
| 117 | 0,211 | 1,585 |
| 118 | 0,158 | 0,832 |
| 119 | 0,193 | 0,355 |
| 120 | 0,325 | 1,950 |
| 121 | 0,692 | 1,905 |
| 122 | 0,132 | 0,162 |
| 123 | 0,395 | 0,501 |
| 124 | 0,593 | 0,977 |
| 125 | 0,285 | 1,023 |
| 126 | 0,135 | 0,794 |
| 127 | 0,432 | 11,220 |
| 128 | 0,188 | |
| 129 | 0,179 | 2,455 |
| 130 | 0,417 | 3,467 |
| 131 | 0,265 | 2,630 |

045333

| | | |
|-----|-------|----------|
| 132 | 0,571 | 7,762 |
| 133 | 0,273 | 3,311 |
| 134 | 1,015 | 19,953 |
| 135 | 1,308 | 3,090 |
| 136 | 0,414 | 2,291 |
| 137 | 0,819 | 2,399 |
| 138 | 0,447 | 2,512 |
| 139 | 0,275 | 1,413 |
| 140 | 1,166 | 5,370 |
| 141 | 0,505 | 6,026 |
| 142 | 0,380 | 0,832 |
| 143 | 0,423 | 9,550 |
| 144 | 0,482 | 2,570 |
| 145 | 0,626 | 4,571 |
| 146 | 0,337 | 1,023 |
| 147 | 0,966 | 11,482 |
| 148 | 0,692 | 3,802 |
| 149 | 0,759 | 4,365 |
| 150 | 0,282 | > 7,943 |
| 152 | 0,411 | 3,802 |
| 153 | 0,265 | 3,802 |
| 154 | 0,395 | 2,239 |
| 155 | 0,302 | 1,380 |
| 156 | 0,776 | 5,248 |
| 157 | 1,269 | 7,079 |
| 158 | 0,567 | 4,571 |
| 167 | 1,023 | 4,571 |
| 169 | 1,751 | 8,913 |
| 172 | 0,504 | 4,786 |
| 173 | 1,728 | 2,692 |
| 174 | 0,804 | 1,698 |
| 175 | 1,084 | 1,230 |
| 176 | 1,594 | > 19,953 |
| 177 | 1,711 | 6,607 |

| | | |
|-----|-------|----------|
| 178 | 2,802 | > 19,953 |
| 179 | 0,763 | 1,950 |
| 181 | 1,496 | > 7,943 |
| 182 | 3,144 | 5,248 |
| 183 | 3,569 | > 19,953 |
| 184 | 0,585 | 6,026 |
| 191 | 0,866 | 0,912 |
| 192 | 0,593 | 4,571 |
| 193 | 0,521 | 3,631 |
| 197 | 0,295 | 7,413 |
| 198 | 0,641 | 3,020 |
| 200 | 1,388 | 7,413 |
| 201 | 0,782 | 3,631 |
| 202 | 1,357 | 2,344 |
| 204 | 1,718 | 5,888 |
| 221 | 0,912 | 2,570 |
| 302 | 0,692 | 0,955 |
| 306 | 0,540 | 1,514 |
| 308 | 0,617 | 4,571 |
| 310 | 1,269 | |
| 311 | 2,317 | 3,548 |
| 312 | 0,516 | 0,501 |
| 313 | 0,939 | 7,943 |
| 314 | 0,631 | 1,862 |
| 315 | 1,084 | 6,761 |
| 316 | 1,454 | 3,090 |
| 326 | 0,881 | 3,236 |
| 338 | 1,148 | 1,445 |
| 376 | 1,072 | 1,445 |
| 385 | 0,837 | 1,514 |
| 387 | 0,692 | 2,188 |
| 391 | 0,505 | 0,676 |
| 405 | 0,513 | 4,365 |
| 411 | 0,486 | 0,871 |
| 418 | 0,464 | 3,631 |
| 419 | 1,116 | 5,754 |
| 425 | 0,905 | 10,965 |
| 446 | 1,065 | > 19,953 |
| 447 | 0,313 | 2,188 |
| 448 | 0,550 | 5,623 |
| 450 | 0,295 | 2,818 |

Биологический пример 5.

Исследование эффективности в отношении опухолей.

Опухолевые клетки OCI-Ly3 (DSMZ, кат. № ACC 761) человеческой диффузной В-крупноклеточной лимфомы можно культивировать *in vitro* в среде RPMI с добавлением инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сыворотки (10% об./об.) и 2 мМ L-глутамин 200 мМ при 37°C в воздушной атмосфере с 5% CO₂. Клетки можно регулярно пересевать два раза в неделю. Клетки, находящиеся в фазе экспоненциального роста, можно собирать и подсчитывать, разводить 1:1 в матриксе Matrigel™ (Corning Matrigel™ Matrix Basement Membrane Growth Factor Reduced) для прививки опухолевых клеток.

Самцам мышей NSG (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{flwj1}/SzJ) подкожно можно прививать клетки OCI-Ly3 (10×10^6 клеток в смеси 1:1 среда:Matrigel™ в объеме 200 мкл) в паховую область каждого животного. День прививки опухоли можно обозначать как день 0. Контроль размеров опухоли можно проводить дважды в неделю, начиная с седьмого дня после имплантации, пока средний объем опухоли не достигнет 169 ± 42 мм³, и в это время мышей можно рандомизировать на экспериментальные группы по объему опухоли. Соединение или несущую среду можно вводить перорально с учетом массы тела (5 мл/кг) один или два раза в день до завершения исследования. Два раза в неделю можно регистрировать размер опухолей и массу тела.

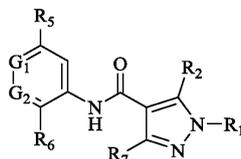
Конечными точками исследований являются ингибирование роста опухоли, максимальная опухолевая нагрузка (размер индивидуальной опухоли, равный 10 мас.% тела) и потеря массы тела больше 20% от массы тела в момент начала лечения. Процентное изменение массы тела можно вычислять по формуле: изменение массы тела = $[(C-I)/I] \times 100$, где C представляет собой текущую массу тела, а I представляет собой массу тела при начале лечения. Размер опухоли можно измерять дважды в неделю в двух направлениях с использованием штангенциркуля, а объем можно выражать в мм³ с использованием формулы: $V = 0,5a \times b^2$, где a и b представляют собой большой и малый диаметры опухоли соответственно. Полную регрессию опухоли (CR) определяли как уменьшение опухолей до предела, который не обнаруживается при пальпации (20 мм³). Частичную регрессию опухоли (PR) определяли как уменьшение опухолей по меньшей мере вдвое относительно исходного объема опухоли. Для расценивания CR или PR в качестве устойчивых требовалось определение CR или PR минимум в течение трех или более последовательных измерений опухоли.

В соответствующих таблицах исследований приводится сводная статистика, включая среднее и стандартную ошибку среднего (SEM) по объему опухолей и различия в объеме опухоли в каждой группе для каждой временной точки. Статистический анализ различий по объему опухоли между группами можно проводить с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для повторяющихся измерений с последующим тестом Тьюки при помощи программного обеспечения GraphPad Prism версия 6.

Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными с целью иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ выбран из группы, состоящей из

- i) нафтален-1-ила, необязательно замещенного фтором или аминогруппой; и
- ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, циклопропила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, 1-этоксипропила, гидрокси, метокси, этокси, фтора, хлора, брома, метилтио, циано, amino, метиламино, диметиламино, 4-оксотетрагидрофуран-2-ила, 5-оксопирролидин-2-ила, 1,4-диоксанила, аминокарбонила, метилкарбонила, метиламинокарбонила, оксо, 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ила, N-(метил)формамидометила, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, 1-метокси-этила, дифторметила, фтора, хлора, брома, циано и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, C₁₋₄ алкила, фтора, хлора, брома, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила и метансульфонила; или, если G₁ представляет собой N, R₃ дополнительно выбран из C₁₋₄ алкоксикарбонила;

R₄ выбран из группы, состоящей из

- i) водорода, если G_2 представляет собой N;
- ii) C_{1-4} алкокси;
- iii) циано;
- iv) циклопропилокси;
- v) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазолила, оксазолила, изоксазолила, пиразолила, пирролила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила, имидазолила, 2-амино-пиримидин-4-ила, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-2-ила, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-2-ила, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ила, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-1-ила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, C_{1-4} алкила, карбокси, метоксикарбонила, аминокарбонила, гидроксиметила, аминометила, (диметиламино)метила, амина, метоксиметила, трифторметила, амина(C_{2-4} алкил)амино или циано;
- vi) 1-метил-пиперидин-4-илокси;
- vii) 4-метил-пиперазин-1-илкарбонила;
- viii) (4-аминобутил)аминокарбонила;
- ix) (4-амино)бутокси;
- x) 4-(4-аминобутил)пиперазин-1-илкарбонила;
- xi) метоксикарбонила;
- xii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокарбонила;
- xiii) 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ила;
- xiv) 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ила;
- xv) 2-оксопирролидин-1-ила;
- xvi) (E)-(4-аминобут-1-ен)-1-ил-аминокарбонила;
- xvii) дифторметокси; и
- xviii) морфолин-4-илкарбонила;

R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, брома, метокси, метилсульфонила, циано, C_{1-4} алкила, этинила, морфолин-4-ила, трифторметила, гидроксиэтила, метилкарбонила, метилсульфинила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила, азетидин-2-ила, метилтио и 1,1-дифторэтила;

или R_4 и R_5 могут быть взяты вместе с образованием 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-5-ила, 1,3-диоксо[4,5]пиридин-5-ила, 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ила, 2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксол-5-ила, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ила, 1-оксоизоиндолин-5-ила или 2-метил-1-оксоизоиндолин-5-ила, 1H-индазол-5-ила;

R_6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, фтор, 2-метокси-этокси, хлор, циано или трифторметил;

R_7 представляет собой водород или фтор;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, в котором R_1 представляет собой изохинолин-8-ил, R_2 представляет собой трифторметил, G_1 представляет собой $C(R_4)$, причем R_4 представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, G_2 представляет собой N, а R_5 представляет собой водород;

соединения, в котором R_1 представляет собой изохинолин-8-ил, R_2 представляет собой трифторметил, G_1 представляет собой $C(R_4)$, причем R_4 представляет собой 1H-имидазол-1-ил, G_2 представляет собой N, а R_5 представляет собой хлор;

соединения, в котором R_1 представляет собой изохинолин-8-ил, R_2 представляет собой трифторметил, G_1 представляет собой $C(R_4)$, причем R_4 представляет собой 1H-1,2,3-триазол-1-ил, G_2 представляет собой N, а R_5 представляет собой водород;

соединения, в котором R_1 представляет собой изохинолин-8-ил, R_2 представляет собой трифторметил, G_1 представляет собой $C(R_4)$, причем R_4 представляет собой водород, G_2 представляет собой N, а R_5 представляет собой фтор;

N-(2-хлор-3-пиридинил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид; и

5-метил-N-3-пиридинил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

2. Соединение по п.1, в котором R_1 выбран из группы, состоящей из

- i) нафтаген-1-ила, необязательно замещенного заместителем в виде аминогруппы или фтора; и
- ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, метокси, фтора, хлора,

брома, циано, amino, метиламино, 4-оксотетрагидрофуран-2-ила, 5-оксопирролидин-2-ила, 1,4-диоксанила, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, N-(метил)формаимидометила, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила.

3. Соединение по п.1, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

i) нафтален-1-ила, необязательно замещенного заместителем в виде аминогруппы или фтора; и
ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, диформетила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила.

4. Соединение по п.1, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

i) нафтален-1-ила, необязательно замещенного заместителем в виде аминогруппы или фтора; и
ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino или оксо.

5. Соединение по п.1, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

i) нафтален-1-ила, 4-амино-нафтален-1-ила, 4-фторнафтален-1-ила или 5-фторнафтале-1-ила; и
ii) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из изохинолин-1-ила, изохинолин-4-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-8-ила, хинолин-7-ила, циннолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиазин-8-ила, фталазин-1-ила, нафтиридин-5-ила, тиено[3,2-с]пиадин-4-ила, фуоро[3,2-с]пиадин-4-ила, фуоро[2,3-с]пиадин-7-ила, хиноксалин-5-ила, 1Н-индазол, фуоро[3,2-б]пиадин-7-ила, пиазоло[1,5-а]пиазин-4-ила, хинолин-4-ила, хинолин-5-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ила, бензо[d]тиазол-7-ила, 1-гидроксиизохинолин-5-ила, бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ила, тиено[2,3-с]пиадин-4-ила, пиазоло[1,5-а]пиадин-4-ила, тиено[3,2-б]пиадин-7-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ила, 1-амино-8-фторизохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-5-ила, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ила, 7-(1-гидроксиэтил)тиено[2,3-с]пиадин-4-ила, тиено[2,3-d]пиадин-4-ила, тиено[2,3-с]пиадин-7-ила, 1,7-нафтиридин-5-ила, пирроло[1,2-а]пиазин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиадин-5-ила, 1-аминокарбонил-изохинолин-4-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, 8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ила, тиено[3,2-d]пиадин-4-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиадин-5-ила, 3-метилимидазо[1,2-а]пиадин-5-ила, 1-оксо-хинолин-4-ила, 8-аминохинолин-5-ила, бензо[d]оксазол-4-ила, 3-метилтиено[3,2-б]пиадин-7-ила, 1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ила, (3R-гидрокси-пирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 2-(диформетил)хинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-гидроксиизохинолин-4-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 7-(диформетил)тиено[2,3-с]пиадин-4-ила, 1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-4-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, хиназолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиадин-3-ила, тиазоло[5,4-d]пиадин-7-ила, 6-N-оксидо-тиено[2,3-с]пиадин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиадин-3-ила, фуоро[2,3-d]пиадин-4-ила, 2-фторхинолин-5-ила, бензо[d]изотиазол-3-ила, 7-метилпиазоло[1,5-а]пиадин-4-ила, 1-(гидроксиэтил)хинолин-4-ила, 1-(метоксиметил)изохинолин-4-ила, 1-фторизохинолин-4-ила, 1-(диформетил)изохинолин-4-ила, 8-фторхинолин-4-ила, 1-(тетрагидрофуран-2(R)-ил)изохинолин-4-ила, 2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиадин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-(аминокарбонил)хинолин-4-ила, 1Н-индазол-7-ила, 1-(1,4-диоксан-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиадин-5-ила, 1-хлоризохинолин-4-ила, 2-цианохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ила, бензо[d]изоксазол-3-ила, 2-аминобензо[d]тиазол-7-ила, 1,7-нафтиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиазин-5-ила, (N-((метил)формаимидо)метил)изохинолин-4-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиадин-5-ила, 2-метилбензо[d]оксазол-7-ила, 1,5-нафтиридин-4-ила, 5-оксопирролидин-2-илизохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-индазол-3-ила, 1-(1,1-дифторэтил)изохинолин-4-ила, 1-(1(*S)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-(метиламино)изохинолин-4-ила, 4-фторизохинолин-1-ила, 1Н-пиазоло[4,3-б]пиадин-7-ила, 5-фторхинолин-8-ила, 6-фторимидазо[1,2-а]пиадин-5-ила, 2-метилфуоро[3,2-б]пиадин-7-ила, 8-(диформетил)хинолин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2Н-ил)изохинолин-4-ила, 1-(диметиламино)изохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-пиазоло[3,4-с]пиадин-7-ила, 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиадин-5-ила, 2-метоксизохинолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиадин-5-ила, 2-(диформетил)тиено[2,3-с]пиадин-4-ила, 1-(1-этоксиэтил)изохинолин-4-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-4-ила, 2-метилбензо[d]тиазол-7-ила, 2-ацетилхинолин-4-ила, 1-(метилтио)изохинолин-4-ила, 2-аминохинолин-5-ила, 1-метоксиизохинолин-5-ила, имидазо[1,2-б]пиадин-6-ила, 1-(пирролидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 4-(диформетил)хинолин-5-ила, 1-ацетилизохинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-этоксиизохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-пиазоло[3,4-б]пиадин-4-ила, 1-аминоизохинолин-5-ила, 1-метил-1Н-индазол-4-ила, 2-аминохинолин-4-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ила, 1-(азетидин-3-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилтиено[3,2-б]пиадин-7-ила, бензо[d][1,2,3]тиадиазол-4-ила, 1-(1(S)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, имидазо[1,2-а]пиадин-8-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-5-ила, 2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, 1,6-нафтиридин-4-ила, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2-аминокарбонил-хинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-4-ила, 2-цианохинолин-5-ила, 2-метоксихинолин-5-ила, 2-метилбензо[d]оксазол-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-5-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-5-ила, 1,5-бис(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (R)-8-фтор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (S)-8-фтор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 3-(гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 8-(3-гидроксиазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-5-ила и 1-(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-2-ил)изохинолин-5-ила.

6. Соединение по п.1, в котором R₂ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано, брома, хлора и трифторметила.

7. Соединение по п.6, в котором R₂ представляет собой трифторметил.

8. Соединение по п.1, в котором R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила, метансульфонила и хлора; или, если G₁ представляет собой N, R₃ дополнительно выбран из C₁₋₄ алкоксикарбонила.

9. Соединение по п.1, в котором R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора.

10. Соединение по п.1, в котором G₂ представляет собой N.

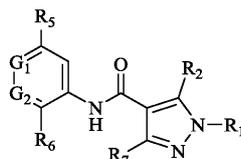
11. Соединение по п.1, в котором R₅ представляет собой водород, хлор, фтор, бром, циано, метил, этил или трифторметил; или R₄ и R₅ могут быть взяты вместе с образованием 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила или 8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила.

12. Соединение по п.11, в котором R₅ представляет собой водород, хлор или циано.

13. Соединение по п.1, в котором R₆ представляет собой водород или метил.

14. Соединение по п.1, в котором R₇ представляет собой водород.

15. Соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ выбран из группы, состоящей из

i) нафтален-1-ила, 4-фторнафтален-1-ила, 5-фторнафтален-1-ила или 4-аминонафтален-1-ила; и
ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино, 4-оксотетрагидрофуран-2-ила, 5-оксопирролидин-2-ила, 1,4-диоксанила, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, N-(метил)формамидометила, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано, брома, хлора и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила, метансульфонила и хлора; или, если G₁ представляет собой N, R₃ дополнительно выбран из C₁₋₄ алкоксикарбонила;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из

i) водорода, если G₂ представляет собой N;
ii) C₁₋₄ алкокси;
iii) циано;
iv) циклопропилокси;
v) карбокси;
vi) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, оксадиазолила, имидазолила и 2-аминопиримидин-4-ила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, карбок-

си, метоксикарбонила, гидроксиметила, аминокарбонила, (диметиламино)метила, amino, метоксиметила, трифторметила, amino(C₂₋₄ алкил)амино и циано;

- vii) 1-метил-пиперидин-4-илокси;
- viii) 4-метил-пиперазин-1-илкарбонила;
- ix) (4-аминобутил)аминокарбонила;
- x) (4-амино)бутокси;
- xi) метоксикарбонила;
- xii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокарбонила;
- xiii) 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ила; и
- xiv) морфолин-4-илкарбонила;

R₅ представляет собой водород, хлор, фтор, бром, циано, метил, этил или трифторметил; или R₄ и R₅ могут быть взяты вместе с образованием 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила или 8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила;

R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

и, при условии, что соединение формулы (I) отличается от

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-имидазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой хлор;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1H-1,2,3-триазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

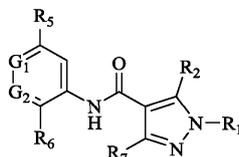
соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой водород, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой фтор;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид; и

5-метил-N-3-пиридинил-1-(2-хинолинил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

16. Соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ выбран из группы, состоящей из

- i) нафтаден-1-ила, необязательно замещенного заместителем в виде аминогруппы или фтора; и
- ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из дейтерия, метила, дифторметила, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino, аминокарбонила, метиламинокарбонила, оксо, тетрагидрофуран-2-ила, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из

- i) водорода, когда G₂ представляет собой N;
- ii) C₁₋₄ алкокси;
- iii) циано;
- iv) циклопропилокси;
- v) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из триазолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, оксадиазолила и имидазолила, причем гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, карбокси, метоксикарбонила, гидроксиметила, аминокарбонила, (диметиламино)метила и amino, метоксиметила;

- vi) (4-амино)бутокси;
- vii) метоксикарбонила;
- viii) 5-хлор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-иламинокрбонила; и
- ix) 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ила;

R₅ представляет собой водород, бром или циано;

R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 2Н-1,2,3-триазол-2-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1Н-имидазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой хлор;

соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой 1Н-1,2,3-триазол-1-ил, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой водород;

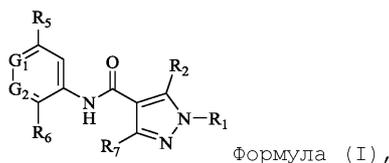
соединения, в котором R₁ представляет собой изохинолин-8-ил, R₂ представляет собой трифторметил, G₁ представляет собой C(R₄), причем R₄ представляет собой водород, G₂ представляет собой N, а R₅ представляет собой фтор;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид; и

5-метил-N-3-пиридинил-1-(2-хинолинил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

17. Соединение формулы (I):



где R₁ выбран из группы, состоящей из

- i) нафтаден-1-ила, необязательно замещенного заместителем в виде аминогруппы или фтора; и
- ii) девяти-десятичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксиметила, 1-гидроксиэтила, гидрокси, фтора, циано, amino, оксо, 3-гидрокси-пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, 3-гидроксиазетидинила, азетидин-3-ила или азетидин-2-ила;

R₂ выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циано и трифторметила;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

R₄ выбран из группы, состоящей из

- i) метокси;
- ii) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-карбоксо-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксикарбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 4-аминокрбонил-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила, 5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-циано-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 5-амино-1Н-1,2,3-триазол-1-ила, 2Н-1,2,3-триазол-4-ила, 2Н-тетразол-5-ила, 4-(аминометил)-1Н-пиразол-1-ила, 4-(метоксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила и 4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ила; и

iii) метоксикарбонила;

R₅ представляет собой водород, хлор или циано;

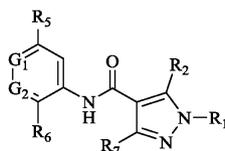
R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-1-(2-хинолинил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

18. Соединение формулы (I):



Формула (I),

где R₁ независимо выбран из группы, состоящей из

- i) нафтален-1-ила, 4-амино-нафтален-1-ила, 4-фторнафтален-1-ила или 5-фторнафтален-1-ила; и
- ii) гетероарила, выбранного из группы, состоящей из изохинолин-1-ила, изохинолин-4-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-8-ила, хинолин-7-ила, циннолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-8-ила, фталазин-1-ила, нафтиридин-5-ила, тиено[3,2-с]пиридин-4-ила, фуоро[3,2-с]пиридин-4-ила, фуоро[2,3-с]пиридин-7-ила, хиноксалин-5-ила, 1Н-индазол, фуоро[3,2-б]пиридин-7-ила, пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ила, хинолин-4-ила, хинолин-5-ила, 1-аминоизохинолин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ила, бензо[д]тиазол-7-ила, 1-гидроксиизохинолин-5-ила, бензо[о1][1,2,3]тиадиазол-7-ила, тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, тиено[3,2-б]пиридин-7-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ила, 1-амино-8-фторизохинолин-4-ила, 8-фторизохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-5-ила, пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-ила, 7-(1-гидроксиэтил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, тиено[2,3-д]пиримидин-4-ила, тиено[2,3-с]пиридин-7-ила, 1,7-нафтиридин-5-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-аминокарбонил-изохинолин-4-ила, бензо[д]тиазол-4-ила, 8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ила, тиено[3,2-д]пиримидин-4-ила, 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-оксо-хинолин-4-ила, 8-аминохинолин-5-ила, бензо[д]оксазол-4-ила, 3-метилтиено[3,2-б]пиридин-7-ила, 1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ила, (3R-гидрокси)пирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-гидроксиизохинолин-4-ила, 1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-цианоизохинолин-4-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, хиназолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, тиазоло[5,4-д]пиримидин-7-ила, 6-N-оксидо-тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, фуоро[2,3-д]пиримидин-4-ила, 2-фторхинолин-5-ила, бензо[д]изотиазол-3-ила, 7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(гидроксиэтил)хинолин-4-ила, 1-(метоксиметил)изохинолин-4-ила, 1-фторизохинолин-4-ила, 1-(дифторметил)изохинолин-4-ила, 8-фторхинолин-4-ила, 8-фторхинолин-5-ила, 1-(тетрагидрофуран-2(R)-ил)изохинолин-4-ила, 2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-(аминокарбонил)хинолин-4-ила, 1Н-индазол-7-ила, 1-(1,4-диоксан-2-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1-хлоризохинолин-4-ила, 2-цианохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ила, бензо[д]изоксазол-3-ила, 2-аминобензо[д]тиазол-7-ила, 1,7-нафтиридин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-5-ила, (N-((метил)формамидо)метил)изохинолин-4-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 2-метилбензо[д]оксазол-7-ила, 1,5-нафтиридин-4-ила, 5-оксопирролидин-2-илизохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-индазол-3-ила, 1-(1,1-дифторэтил)изохинолин-4-ила, 1-(1(*S)-гидроксиэтил)изохинолин-4-ила, 1-(метиламино)изохинолин-4-ила, 4-фторизохинолин-1-ила, 1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-7-ила, 5-фторхинолин-8-ила, 6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 2-метилфуоро[3,2-б]пиридин-7-ила, 8-(дифторметил)хинолин-5-ила, 1-(4-оксотетрагидрофуран-2Н-ил)изохинолин-4-ила, 1-(диметиламино)изохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-ила, 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ила, 2-метоксизохинолин-4-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-5-ила, 2-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 1-(1-этоксиэтил)изохинолин-4-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-4-ила, 2-метилбензо[д]тиазол-7-ила, 2-ацетилхинолин-4-ила, 1-(метилтио)изохинолин-4-ила, 2-аминохинолин-5-ила, 1-метоксизохинолин-5-ила, имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ила, 1-(пирролидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 4-(дифторметил)хинолин-5-ила, 1-ацетилизохинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-этоксиизохинолин-4-ила, 1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ила, 1-аминоизохинолин-5-ила, 1-метил-1Н-индазол-4-ила, 2-аминохинолин-4-ила, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ила, 1-(азетидин-3-ил)изохинолин-4-ила, 2-метилтиено[3,2-б]пиридин-7-ила, бензо[д][1,2,3]тиадиазол-4-ила, 1-(1(S)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-8-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ила, 2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(1(R)-гидроксиэтил)изохинолин-5-ила, 1,6-нафтиридин-4-ила, 1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-ила, 2-аминокарбонил-хинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-5-ила, 2-хлорхинолин-4-ила, 2-цианохинолин-5-ила, 2-метоксизохинолин-5-ила, 2-метилбензо[д]оксазол-4-ила, 2-(дифторметил)хинолин-5-ила, 2-(азетидин-2-ил)хинолин-5-ила, 1-(азетидин-2-ил)изохинолин-5-ила, 1,5-бис(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ила, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 8-фтор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (R)-8-фтор-1-(3-гидрокси)пирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, (S)-8-фтор-1-(3-гидрокси)пирролидин-1-ил)изохинолин-4-ила, 3-(гидроксиазетидин-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ила, 8-(3-гидроксиазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-5-ила и 1-(1-трет-буксокарбонил)азетидин-2-ил)изохинолин-5-ила;

R₂ представляет собой трифторметил;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G₂ представляет собой N или C(R₃); так, что в любом случае только один из G₁ и G₂ представляет собой N;

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из 2H-1,2,3-триазол-2-ила, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 1H-имидазол-2-ила, 4-амино-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ила, 4-((диметиламино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 4-метоксикарбонил-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 4-аминокарбонил-2H-1,2,3-триазол-2-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-ила и 1,3,4-оксадиазол-2-ила;

R₅ представляет собой водород, бром или циано;

R₆ представляет собой водород или метил;

R₇ представляет собой водород;

или их энантиомер, диастереомер, гидрат или фармацевтически приемлемую солевую форму.

19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

N-(2-цианопиридин-4-ил)-1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-цианопиридин-3-ил)-1-(нафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(3-хлор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-изобутил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-этил-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(3-циано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(3-циано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-1-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторхинолин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(4-аминобутил)-3-хлор-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамид;
 1-(изохинолин-4-ил)-N-(2-метил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 метил 6-хлор-4-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколината;
 метил 4-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколината;
 N-(2-цианопиридин-4-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-циклопропокси-пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-этоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-цианопиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(6-(4-аминобутоксид)-5-цианопиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(8-хлор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-циклопропокси-пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(циннолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фууро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фууро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,6-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(6-(4-(4-аминобутил)пиперазин-1-карбонил)-5-циано-пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиперазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хиноксалин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 трет-бутил 2-(5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата;
 N-(3-(метилсульфонил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1,5-бис(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-(азетидин-2-ил)изохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(3-(метилсульфонил)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-(азетидин-2-ил)хинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-метил-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(2,5-диэтил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-цианохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(2-хлорхинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-хлорхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин-2-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,6-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(5-циано-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

2-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты;

N-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(2-метилпиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-(азетидин-3-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,5-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты;

N-(5-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(4-аминобутил)-3-циано-5-(1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамид;

N-(4-(4-(аминометил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилфенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(2-аминохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-аминоизохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-метил-6-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-этоксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-(азетидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-аминохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-ацетилизохинолин-5-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-(дифторметил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(пирролидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-аминохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 2-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-циано-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(7-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-ацетилхинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(6-(5-(аминометил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-(азетидин-2-ил)хинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-этоксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 метил 1-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата;
 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-2-этил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)тиено[2,3-c]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксихинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-хлор-6-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 3-(3-циано-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты;
 1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 метил 2-(2-хлор-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)фенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата;
 N-(5-циано-6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(3-хлор-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 метил 3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколината;
 N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-цианопиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-(дифторметил)хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 (*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилфуро[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(дифторметил)изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторхинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторизохинолин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)изохинолин-1-карбоксамиды;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды;
 (*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1,1-дифторэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 5-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 (*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 (*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(5-оксопирролидин-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 метил 3-(3-циано-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата;
 N-(5-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(5-((диметиламино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(6-(4-(аминометил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-((N-метилформамино)метил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пирозин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изотиазоло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(1H-пиррол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метоксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 5-бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-цианохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-(1,4-диоксан-2-ил)изохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1H-индазол-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин-2-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(4-оксотетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(6-(4-амино-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 (*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(дифторметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(метоксиметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(1-гидроксиэтил)хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(бензо[d]изотиазол-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фууро[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин 6-оксида;
 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 (*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-цианоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(1-гидроксиэтил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(дифторметил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидрофуран-2-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(4-(4-(аминометил)-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорфенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(дифторметил)хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-(метиламино)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-

1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d]оксазол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторнафтален-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(3-хлор-4-(4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(8-аминохинолин-5-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)хинолин 1-оксида;

N-(5-циано-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

метил 2-циано-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)бензоата;

N-(6-(5-амино-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(4-циано-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(6-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-цианопиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(6-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтор-1-гидроксиизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d]тиазол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[1,2-a]пиразин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

4-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)изохинолин-1-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[1,2-а]пиазин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,7-нафтиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиазоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[2,3-д]пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиазоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-(1-гидроксиэтил)тиено[2,3-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 метил 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата;
 N-(5-хлор-6-(4-((диметиламино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-бром-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-цианоизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиазоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(6-(4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(6-(4-амино-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-хлорпиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(3-циано-4-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

или их энантиомера, диастереомера, гидрата или фармацевтически приемлемой солевой формы.

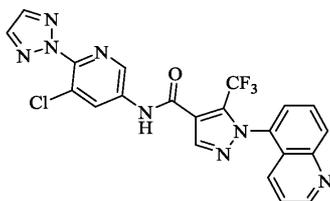
20. Соединение по п.19, выбранное из группы, состоящей из:

- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(нафталин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(бензофуран-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(тиено[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторхинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(фуро[2,3-с]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- метил-2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата;
- 2-(3-хлор-5-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота;
- 1-(1-амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(1-амино-8-фторизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(4-(гидроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-гидроксиизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(бензо[d][1,2,3]тиадиазол-7-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторнафталин-1-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-карбоксамид;

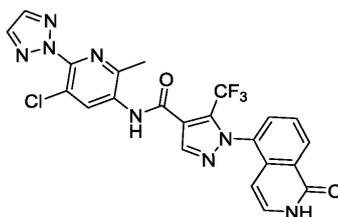
или их энантиомера, гидрата или фармацевтически приемлемой солевой формы.

21. Соединение по п.20, представляющее собой



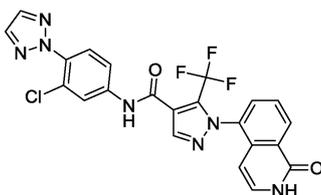
или его гидрат или фармацевтически приемлемая солевая форма.

22. Соединение по п.20, представляющее собой



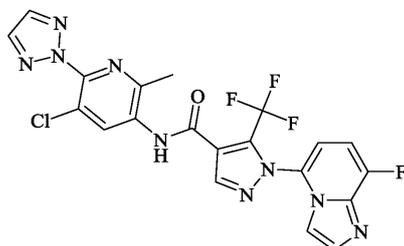
или его гидрат или фармацевтически приемлемая солевая форма.

23. Соединение по п.20, представляющее собой



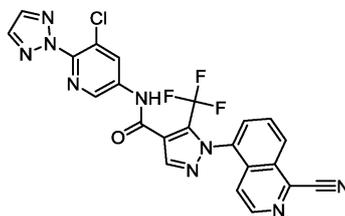
или его гидрат или фармацевтически приемлемая солевая форма.

24. Соединение по п.19, представляющее собой



или его гидрат или фармацевтически приемлемая солевая форма.

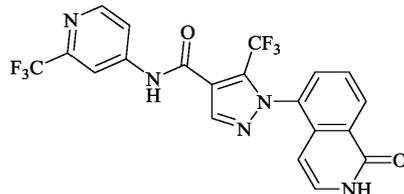
25. Соединение по п.19, представляющее собой



или его гидрат или фармацевтически приемлемая солевая форма.

26. Соединение по любому из пп.20-25, где соединение представляет собой гидрат.

27. Соединение по п.20, представляющее собой



или его гидрат или фармацевтически приемлемая солевая форма.

28. Соединение по п.27, где соединение представляет собой гидрат.

29. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(изохинолин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 2-циано-4-(1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)бензойной кислоты;
 N-(2-морфолинопиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-N-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 3-хлор-N,N-диметил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамида;
 3-хлор-N-метил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиколинамида;
 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)-N-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
 N-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1-(хинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

или их гидрата или фармацевтически приемлемой солевой формы.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп.1-29 и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента и фармацевтически приемлемого разбавителя.

31. Фармацевтическая композиция по п.30, представляющая собой твердую дозированную форму для перорального введения.

32. Фармацевтическая композиция по п.30, представляющая собой сироп, эликсир или суспензию.

33. Способ лечения заболевания, причем указанное заболевание зависит от ингибирования транслокационного белка 1 лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT1), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-29.

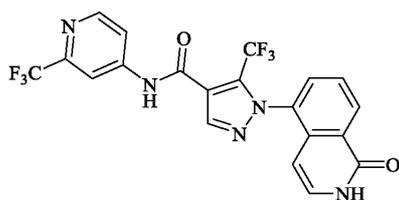
34. Способ по п.33, в котором указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (РА), псориазического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

35. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (РА), псориазического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп.30-32.

36. Применение соединения по любому из пп.1-29 для лечения заболевания, где указанное заболевание зависит от ингибирования транслокационного белка 1 лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT1).

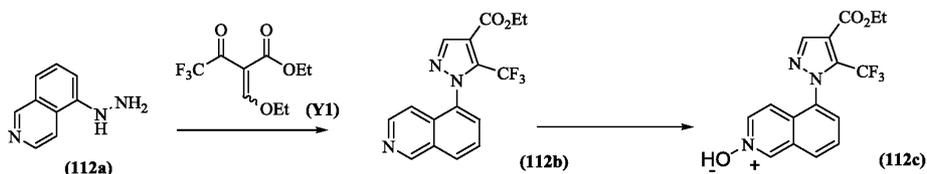
37. Применение по п.36, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (РА), псориазического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

38. Способ получения соединения, которое представляет собой



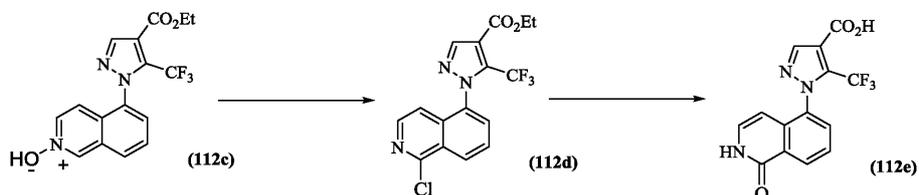
включающий стадии:

(i)



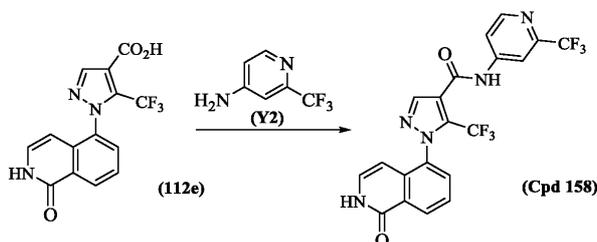
взаимодействия (112a) с промежуточным соединением (Y1) с получением (112b); затем окисления (112b) с получением (112c);

(ii)



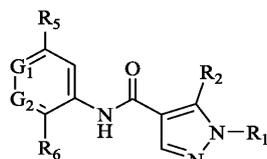
превращения (112c) в (112d); последующей обработки (112d) концентрированной соляной кислотой с получением (112e);

(iii)



взаимодействия (112e) с (Y2) в присутствии органического растворителя; с получением указанного соединения.

39. Способ получения соединения формулы (Ia)

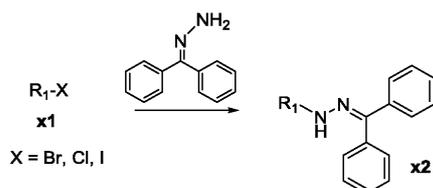


Формула (Ia)

где R_1 представляет собой 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил; R_2 представляет собой CF_3 ; G_1 представляет собой N; G_2 представляет собой C(R_3), где R_3 представляет собой трифторметил; и R_5 , R_6 и R_7 представляют собой водород;

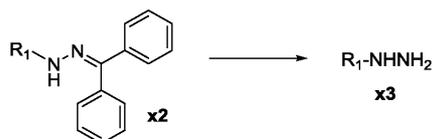
включающий стадии:

(i)



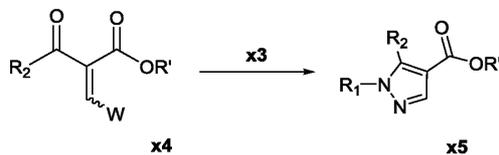
взаимодействия промежуточного соединения формулы x1 (где X представляет собой бром, хлор или йод) с бензофенонгидразином в присутствии палладиевого катализатора, лиганда и основания с получением гидразина формулы x2;

(ii)



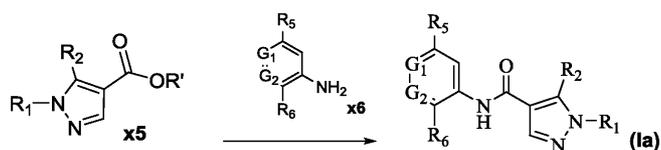
кислотного гидролиза гидразина формулы x2 с получением гидразина формулы x3;

(iii)



взаимодействия промежуточного соединения формулы x4 (где R' представляет собой C₁₋₄-алкил, а W представляет собой OEt или NMe₂) с гидразином формулы x3 с получением пиразола формулы x5;

(iv)



гидролиза пиразола формулы x5; затем преобразования в соединение формулы (Ia) посредством сочетания с промежуточным соединением формулы x6.

