

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992343 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.16(22) Дата подачи заявки
2018.05.04

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НАДФН-ОКСИДАЗЫ

(31) 201721015787

(32) 2017.05.04

(33) IN

(86) PCT/IB2018/053121

(87) WO 2018/203298 2018.11.08

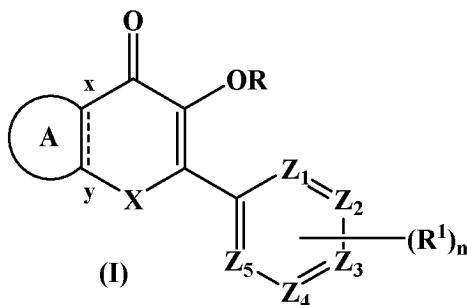
(71) Заявитель:
ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС
С.А. (CH)

(72) Изобретатель:

Сукирти Кумар, Томас Абрахам,
Чаудхари Сачин Сундарлал, Гхарат
Лаксмикант Атмарам, Кхайраткар-
Джоши Неелима, Шах Дайси Маниш,
Мукхопадхьяй Индранил (IN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Данное изобретение относится к замещенным конденсированным гетероарильным и гетероциклическим соединениям, пригодным в качестве ингибиторов никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксидазы (ингибиторы НАДФН-оксидазы), способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и применению данных соединений или композиций в лечении или предупреждении различных заболеваний, состояний и/или расстройств, опосредованных NADPH-оксидазой.



A1

201992343

201992343

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ НАДФН-ОКСИДАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент Индии номер 201721015787 поданной 4 Мая 2017; которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к замещенным конденсированным гетероарильным и гетероциклическим соединениям, пригодным в качестве ингибиторов никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксидазы (ингибиторы НАДФН-оксидазы), способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и применению данных соединений или композиций в лечении или предупреждении различных заболеваний, состояний и/или расстройств, опосредованных НАДФН-оксидазой.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В семейство NOX НАДФН оксидаз (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат оксидаза) включает семейство ферментов, продуцирующих активные формы кислорода (АФК), которые все чаще признаются в качестве источника окислительного стресса во многих параметрах болезней. В то время как NOX2 (также известный как gp91phox), фагоцитарная оксидаза, была известна в течение нескольких десятилетий как фермент, ответственный за окислительный взрыв и связанную с этим бактерицидную активность, другие члены данного семейства генов были идентифицированы лишь недавно. Семейство NOX в настоящее время состоит из семи членов (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и DUOX2), каждый со своим распределением в тканях. После открытия того, что распределение NOX ферментов не ограничивается белыми кровяными клетками, экспоненциальный рост научных докладов показывает, как NOX ферменты отвечают за повышенную генерацию АФК при многочисленных патологических состояниях, таких как воспаление, гипертония, ишемия/реперфузия, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенерации (Lambeth и др., *Semin Immunopathol* 30: 339–363, 2008). Повышенное продуцирование АФК связывали с патофизиологией многих из данных состояний (Lambeth и др., *Semin Immunopathol* 30: 339–363, 2008).

НАДФН-оксидаза генерирует супероксид путем переноса электронов от НАДФН внутри клетки через мембрану и соединение их с молекулярным кислородом с получением супероксид-аниона, реакционноспособного свободного радикала. Супероксид может быть продуцирован в фагосомах, которые содержат поглощенные бактерии и грибы, или он может быть продуцирован вне клетки. В фагосоме супероксид может самопроизвольно образовывать перекись водорода, которая будет подвергаться дальнейшим реакциям для генерации активных форм кислорода (АФК).

Активные формы кислорода представляют собой производные от кислорода малые молекулы, включая кислородные радикалы [супероксид ($O_2^{\cdot-}$), гидроксил ($\cdot OH$), пероксил ($RO_2^{\cdot}$) и алкоксил ($RO^{\cdot}$)] и некоторые не-радикалы, которые являются либо окислительными агентами и/или легко превращаются в радикалы, такие как хлорноватистая кислота ($HOCl$), озон (O_3), синглетный кислород (1O_2) и перекись водорода (H_2O_2). Азотсодержащие окислители, такие как оксид азота, называются активные формы азота (АФА). Генерация АФК представляет собой, как правило, каскад реакций, который начинается с продуцирования супероксида. Супероксид быстро диспропорционирует в перекись водорода либо спонтанно,

особенно при низком pH либо катализируемо супероксиддисмутазой. Другие элементы в каскаде генерации АФК включают реакцию супероксида с оксидом азота с образованием пероксинитрита, катализируемое пероксидазой образование хлорноватистой кислоты из перекиси водорода, и катализируемую железом реакцию Фентона, приводящую к образованию гидроксильного радикала (Klebanoff и др., *Ann Intern Med*, **1980**, 93: 480–489; Thannickal и др., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **2000**, 279: L1005–L1028). АФК активно взаимодействуют с большим количеством молекул включая другие малые неорганические молекулы, а также ДНК, белки, липиды, углеводы и нуклеиновые кислоты. Данная первоначальная реакция может генерировать второй радикал, таким образом, умножая потенциальные повреждения. АФК участвуют не только в клеточных повреждениях и убийстве патогенов, но и в большом количестве обратимых регуляторных процессах практически во всех клетках и тканях. Тем не менее, несмотря на важность АФК в регуляции фундаментальных физиологических процессов, продуцирование АФК также может необратимо уничтожить или изменить функцию молекулы-мишени. Следовательно, АФК все чаще определяется как основной вкладчик в повреждение биологических организмов, так называемый «окислительный стресс».

Во время воспаления НАДФН-оксидаза является одним из наиболее важных источников продуцирования АФК в клетках сосудов при воспалительных состояниях (Thabut и др., *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277:22814-22821). В легких ткани постоянно подвергаются воздействию окислителей, которые генерируются либо эндогенно метаболическими реакциями (например, митохондриальным дыханием или активацией набираемых воспалительных клеток) или экзогенно в воздухе (например, сигаретный дым или загрязнители воздуха). Кроме того, легкие, которые постоянно подвержены воздействию высоких давлений кислорода по сравнению с другими тканями, имеют значительную площадь поверхности и кровоснабжение, являются особенно восприимчивыми к травмам, опосредованным АФК (Brigham, *Chest*, **1986**, 89(6): 859-863). Зависимая от НАДФН-оксидазы генерация АФК была описана в легочных эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. Считалось, что активация НАДФН-оксидазы в ответ на стимулы принимает участие в развитии респираторных заболеваний, таких как легочная гипертензия и повышение легочной вазоконстрикции (Djordjevic и др., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol*, **2005**, 25, 519-525; Liua и др., *Am. J. Physiol. Lung, Cell. Mol. Physiol*, **2004**, 287: L111-118). Кроме того, фиброз легких характеризуется воспалением легких и чрезмерной генерацией АФК. Остеокласты, которые являются макрофага-подобными клетками, которые играют ключевую роль в костном кругообороте (например, костной резорбции), генерируют АФК механизмами, зависимыми от НАДФН-оксидазы (Yang и др., *J. Cell. Chem.*, **2002**, 84, 645-654). Диабет, как известно, повышает окислительный стресс (например, повышенное образование АФК автоокислением глюкозы) в организме человека и животных, и было показано, что увеличение окислительного стресса играет важную роль в развитии диабетических осложнений. Было показано, что увеличение локализации пероксида и дисфункции эндотелиальных клеток в центральной сетчатке диабетических крыс совпадает с областями активности НАДФН-оксидазы в эндотелиальных клетках сетчатки (Ellis и др., *Free Rad. Biol. Med.*, **2000**, 28:91-101). Кроме того, было высказано предположение, что контроль окислительного стресса (АФК) в митохондриях и/или воспалении может быть полезным подходом для лечения диабета (Pillarsetti и др., *Expert Opin. Ther. Targets*, **2004**, 8(5):401-408).

АФК также сильно задействованы в патогенезе атеросклероза, клеточной пролиферации, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваниях реперфузионного повреждения в целом (Cai и др., *Trends Pharmacol. Sci.*, **2003**, 24:471-478). Мало того, что продуцирование супероксида, например, в артериальной стенке, увеличивается всеми факторами риска развития атеросклероза, но АФК также вызывают множество

«проатерогенных» клеточных реакций *in vitro*. Было обнаружено увеличение активности НАДФН-оксидазы в стенке сосудов после баллонного повреждения (Shi и др., 2001, *Throm. Vase. Biol.*, **2001**, 21, 739-745).

Считается, что окислительный стресс или повреждение свободными радикалами также является основным причинным фактором при нейродегенеративных заболеваниях. Такие повреждения могут включать митохондриальные нарушения, нейронную демиелинизацию, апоптоз, гибель нейронов и снижение когнитивных функций, что потенциально приводит к развитию прогрессирующих нейродегенеративных расстройств (Nunomura и др., *J. Neuropathol Exp. Neurol.*, **2001**, 60:759-767; Girouard, *J. Appl Physiol.*, **2006**, 100:328-335).

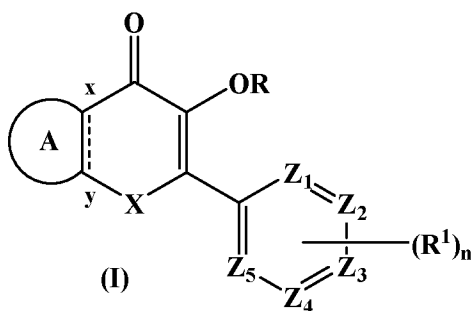
Таким образом, АФК, полученные из НАДФН-оксидазы вносят вклад в патогенез многих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых заболеваний или расстройств, респираторного расстройства или заболевания, заболеваний или расстройств, влияющих на метаболизм, костных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, воспалительных заболеваний, расстройства или заболевания репродуктивной системы, боли, рака и болезни или расстройства желудочно-кишечного тракта. Таким образом, было бы крайне желательно разработать новые активные агенты, сфокусированные на сигнальном каскаде АФК, особенно на НАДФН-оксидазе (NOX).

Некоторые патентные заявки относятся к различным скелетным фрагментам и соединениям, пригодным в качестве ингибиторов НАДФН-оксидазы. Международные публикации № WO2008113856, WO2010035217, WO2010035219, WO2010035220 и WO2010035221 описывают пиразоло производные пиридина в качестве ингибиторов НАДФН-оксидазы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний и расстройств, влияющих на метаболизм, кожных и/или костных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек, нарушений репродукции, воспалительных заболеваний и рака.

Объектом данного изобретения является также предложение соединений в качестве ингибиторов никотинамид аденин динуклеотид оксидазы (ингибиторы НАДФН-оксидазы) и способу применения данных соединений в лечении или облегчении заболевания или расстройства, при котором требуется ингибирование НАДФН-оксидазы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте, данное изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру,

где

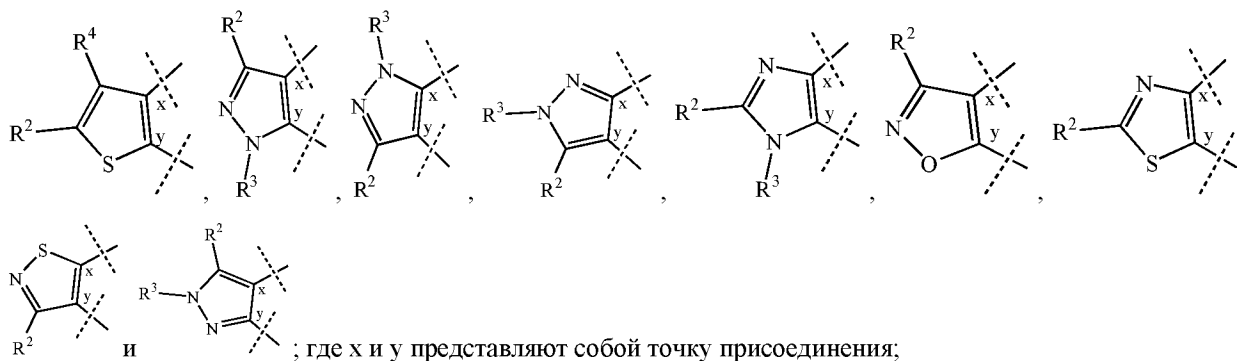
пунктирная линия [---] внутри кольца представляет собой необязательную одинарную связь;

X представляет собой NH или O;

R выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и -C(O)R⁷;

Z_1 представляет собой CH или S;
 Z_2 представляет собой CH;
 Z_3 представляет собой CH или N;
 Z_4 представляет собой CH;
 Z_5 представляет собой CH или отсутствует;

кольцо А выбрано из



в каждом конкретном случае, R^1 независимо выбран из галогена, amino, гидроксиль, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкокси, гало- C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкокси, $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mNR^7S(O)_pR^8$, C_{6-14} арила и от 5- до 14- членного гетероарила; где C_{6-14} арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^2 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидроксиль- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mNR^5C(O)NR^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, от 3- до 15- членного гетероцикла, от 3- до 15- членного гетероцикла- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила; где от 3- до 15- членный гетероцикл, от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила и от 3- до 15- членного гетероцикла;

в каждом конкретном случае, R^3 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидроксиль- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_2N(R^5)_2$, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила, от 3- до 15- членного гетероцикла, от 3- до 15- членного гетероцикла- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила, C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила, от 5- до 14- членного гетероарила и от 5- до 14- членного гетероарил- C_{1-8} алкила; где C_{3-12} циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

в каждом конкретном случае, R^4 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^5 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^6 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^7 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

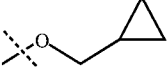
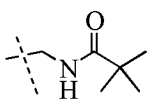
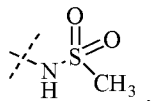
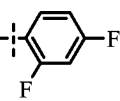
«m» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, оба включительно;

«n» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5, оба включительно; и

«p» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, оба включительно.

Соединения формулы (I) могут включать один или более вариантов реализации изобретения. Варианты реализации изобретения формулы (I) включают соединения формулы (II), как описано ниже в данном документе. Следует понимать, что данные варианты реализации изобретения ниже являются иллюстративными для данного изобретения и не предназначены для ограничения формулы изобретения до

конкретных вариантов реализации изобретения, примеры которых приведены. Кроме того следует понимать, что варианты реализации изобретения, определенные в данном документе, могут быть применены независимо или в сочетании с любым определением любого другого варианта реализации изобретения, определенным в данном документе. Таким образом, данное изобретение охватывает все возможные комбинации и перестановки различных вариантов реализации изобретения, описанных независимо друг от друга. Например, данное изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено выше, где R представляет собой водород, метил или $-C(O)CH_3$ (в соответствии с вариантом реализации изобретения, определенным ниже), X представляет собой NH или O (в соответствии с другим вариантом реализации изобретения, определенным

ниже), R^1 представляет собой F, Cl, NH_2 , OH, метил, метокси, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , OCF_3 , , , ,  или 1H-имидазол-1-ил (в соответствии с еще одним вариантом реализации изобретения, определенным ниже).

Согласно одному варианту реализации изобретения, в частности, предложены соединения формулы (I), где R представляет собой водород, C_{1-8} алкил или $-C(O)R^7$.

Согласно другому варианту реализации изобретения, в частности, предложены соединения формулы (I), где R представляет собой водород, C_{1-8} алкил (например, метил) или $-C(O)R^7$. В данном варианте реализации изобретения, R^7 представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил).

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R представляет собой водород, метил или $-C(O)R^7$. В данном варианте реализации изобретения, R^7 представляет собой метил.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R представляет собой водород, метил или $-C(O)CH_3$.

Согласно другому варианту реализации изобретения, в частности, предложены соединения формулы (I), где R представляет собой водород.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил).

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R представляет собой метил.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R представляет собой $-C(O)R^7$. В данном варианте реализации изобретения, R^7 представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил).

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R представляет собой $-C(O)R^7$. В данном варианте реализации изобретения, R^7 представляет собой метил.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R представляет собой $-C(O)CH_3$.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где X представляет собой NH или O.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где X представляет собой NH.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где X представляет собой O.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₁ представляет собой CH или S, Z₂ представляет собой CH, Z₃ представляет собой CH или N, Z₄ представляет собой CH и Z₅ представляет собой CH или отсутствует.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₁ представляет собой CH, Z₂ представляет собой CH, Z₃ представляет собой CH или N, Z₄ представляет собой CH и Z₅ представляет собой CH.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₁ представляет собой CH, Z₂ представляет собой CH, Z₃ представляет собой CH, Z₄ представляет собой CH и Z₅ представляет собой CH.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₁ представляет собой CH, Z₂ представляет собой CH, Z₃ представляет собой N, Z₄ представляет собой CH и Z₅ представляет собой CH.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₁ представляет собой S, Z₂ представляет собой CH, Z₃ представляет собой N, Z₄ представляет собой CH и Z₅ отсутствует.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₁ представляет собой CH.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₁ представляет собой S.

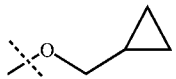
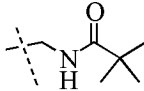
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₃ представляет собой CH.

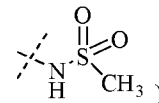
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₅ представляет собой CH.

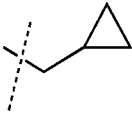
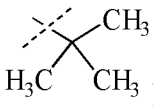
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₃ представляет собой N.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где Z₅ отсутствует.

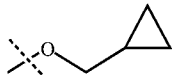
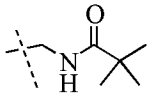
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R¹ представляет собой галоген (например, F, Cl, или Br), amino (например, NH₂), гидроксил (например, OH), C₁₋₈ алкил (например, метил), C₁₋₈ алкокси (например, метокси), C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкокси (например, -OCH₂CH₂OCH₃), гало-C₁₋₈ алкил (например, CF₃), гало-C₁₋₈ алкокси (например, OCF₃), -

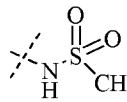
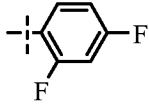
(CH₂)_mOR⁵ (например, ) , -(CH₂)_mNR⁵C(O)R⁶ (например, ) , -(CH₂)_mNR⁷S(O)_pR⁸

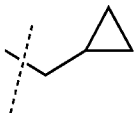
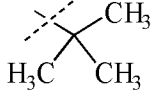
(например, ) , C₆₋₁₄ арил (например, фенил), необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, Cl, F или Br) и от 5- до 14- членного гетероарила (например, 1H-имидазол-1-ил). В данном варианте реализации изобретения, R⁵ представляет собой водород

или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-8} алкил (например, ) , R^6 представляет собой C_{1-8} алкил (например, ) , R^7 представляет собой водород, R^8 представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил), «р» равно 2 и «m» равно 0 или 1.

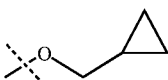
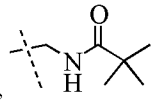
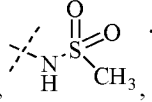
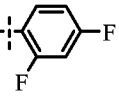
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R^1 представляет собой галоген (например, F, Cl, или Br), amino (например, NH_2), гидроксил (например, OH), C_{1-8} алкил (например, метил), C_{1-8} алкокси (например, метокси), C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкокси (например, $-OCH_2CH_2OCH_3$), гало- C_{1-8} алкил (например, CF_3), гало- C_{1-8} алкокси (например, OCF_3), -

$(CH_2)_mOR^5$ (например, ) , $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$ (например, ) , $-(CH_2)_mNR^7S(O)_pR^8$

(например, ) , C_{6-14} арил (например, ) или от 5- до 14- членный гетероарил (например, 1H-имидазол-1-ил). В данном варианте реализации изобретения, R^5 представляет собой водород или

, R^6 представляет собой , R^7 представляет собой водород, R^8 представляет собой метил, «р» равно 2 и «m» равно 0 или 1.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R^1 представляет собой F, Cl, NH_2 , OH, метил, метокси, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , OCF_3 ,

, , , , или 1H-имидазол-1-ил.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где «n» равно 0, 1, 2 или 3.

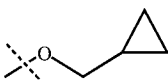
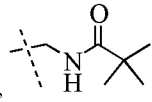
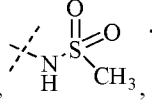
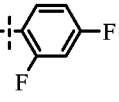
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где «n» равно 0.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где «n» равно 1.

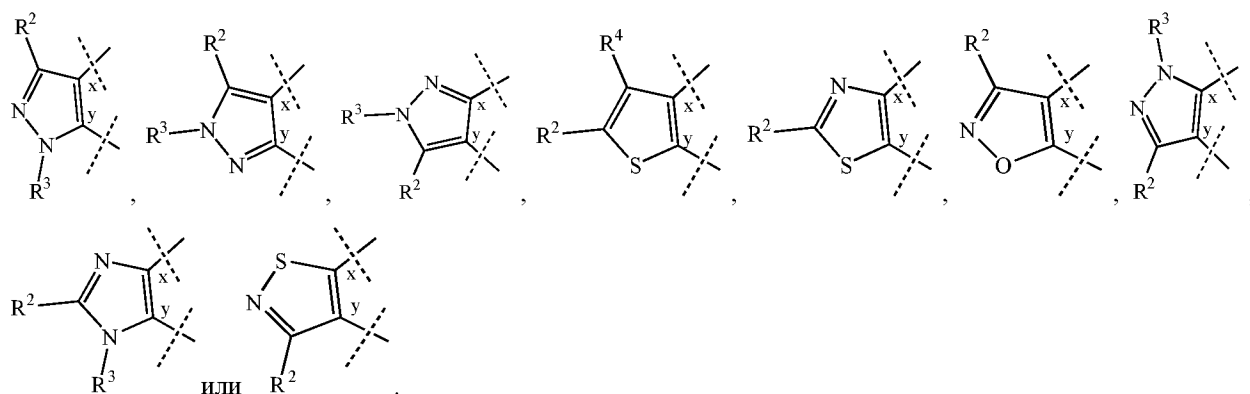
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где «n» равно 2.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где «n» равно 3.

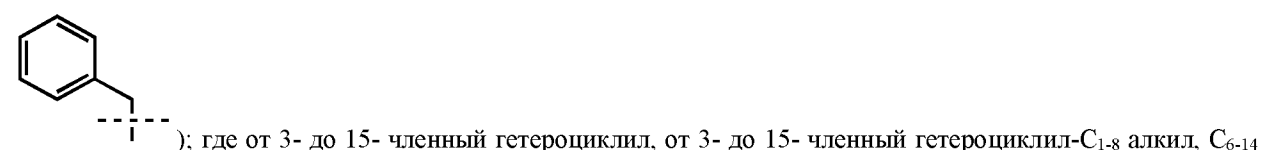
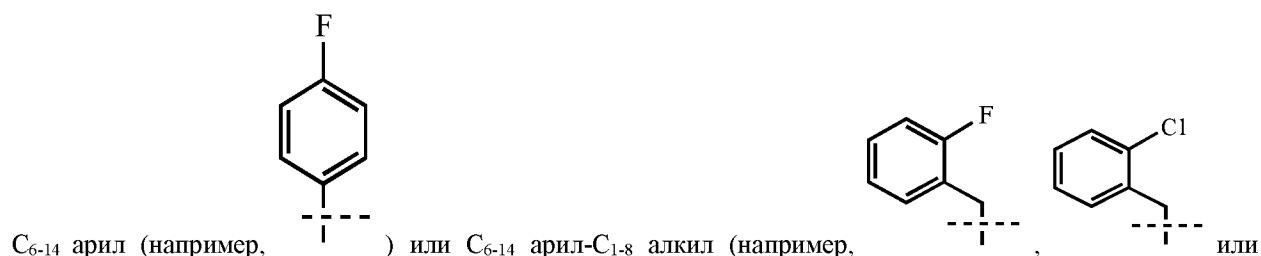
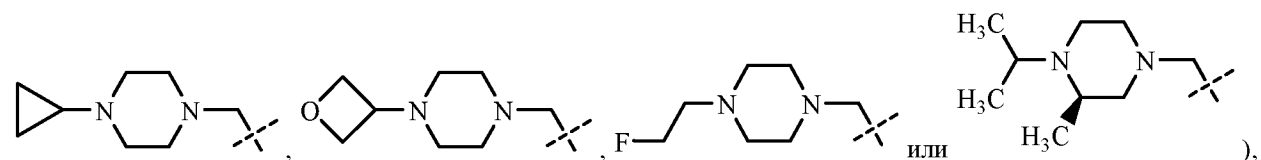
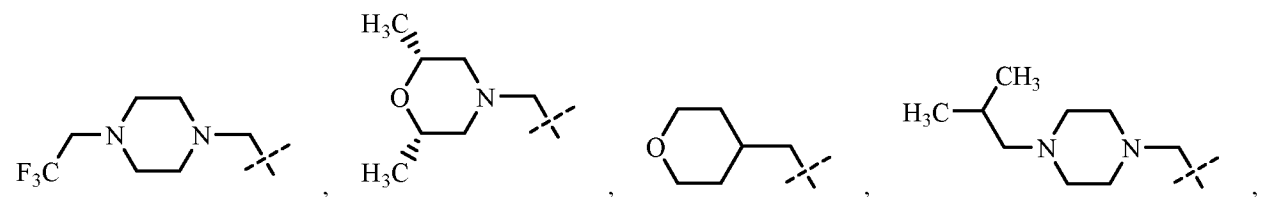
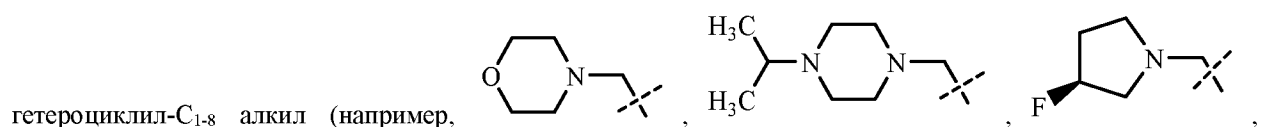
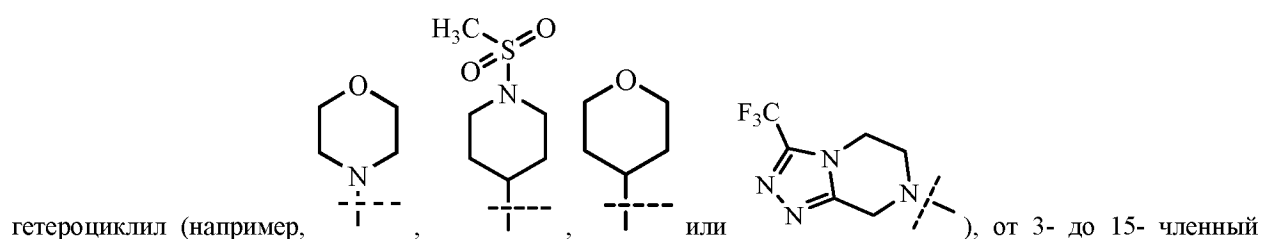
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R^1 представляет собой F, Cl, NH_2 , OH, метил, метокси, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , OCF_3 ,

, , , , или 1H-имидазол-1-ил и «n» равно 0, 1, 2 или 3.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где кольцо A представляет собой



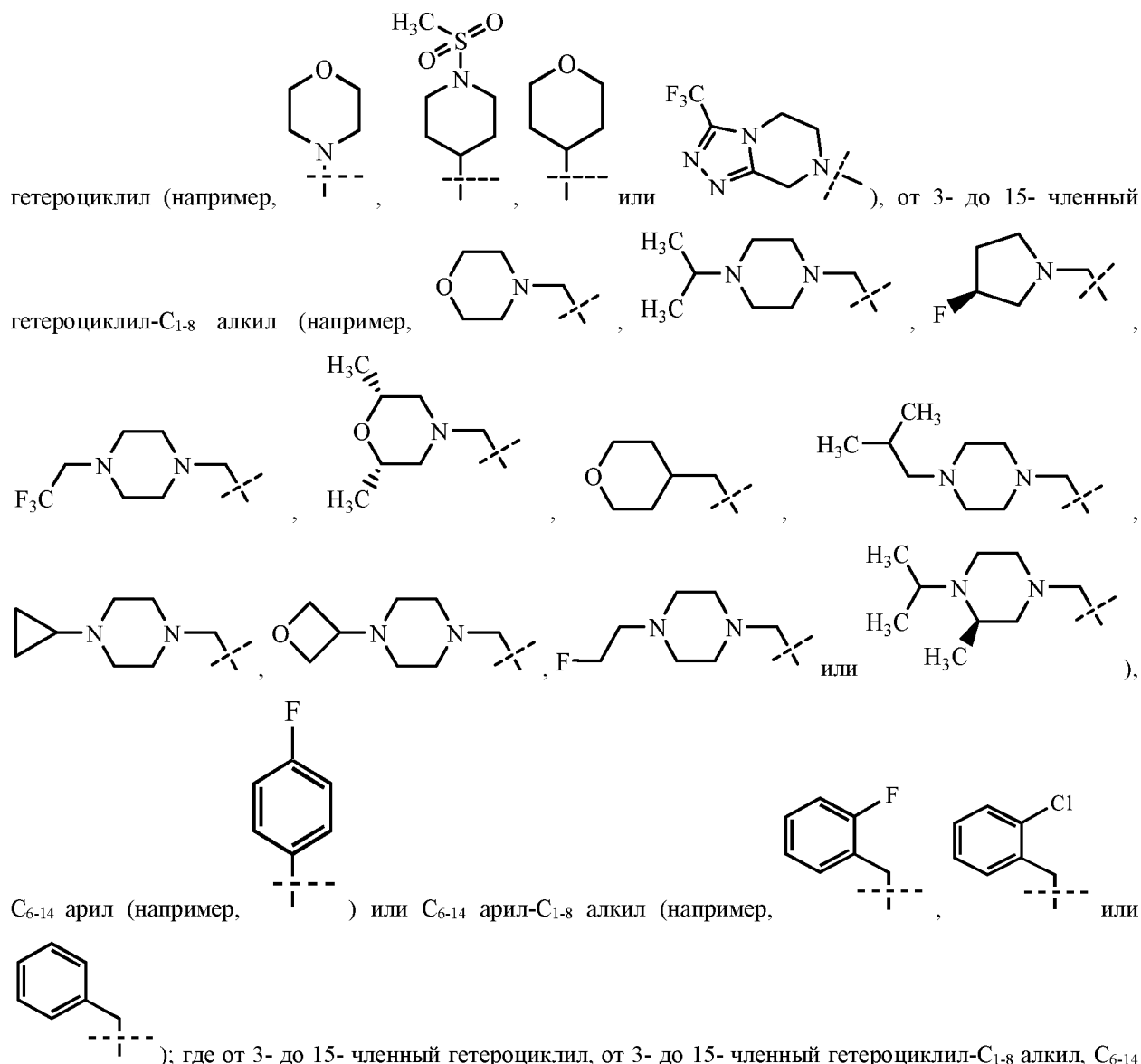
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R^2 представляет собой водород, C_{1-8} алкил (например, метил, этил, изопропил или изобутил), гало- C_{1-8} алкил (например, трифторметил или дифторметил), гидроксид- C_{1-8} алкил (например, $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (например, $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (например, $-C(O)NH_2$), от 3- до 15- членный



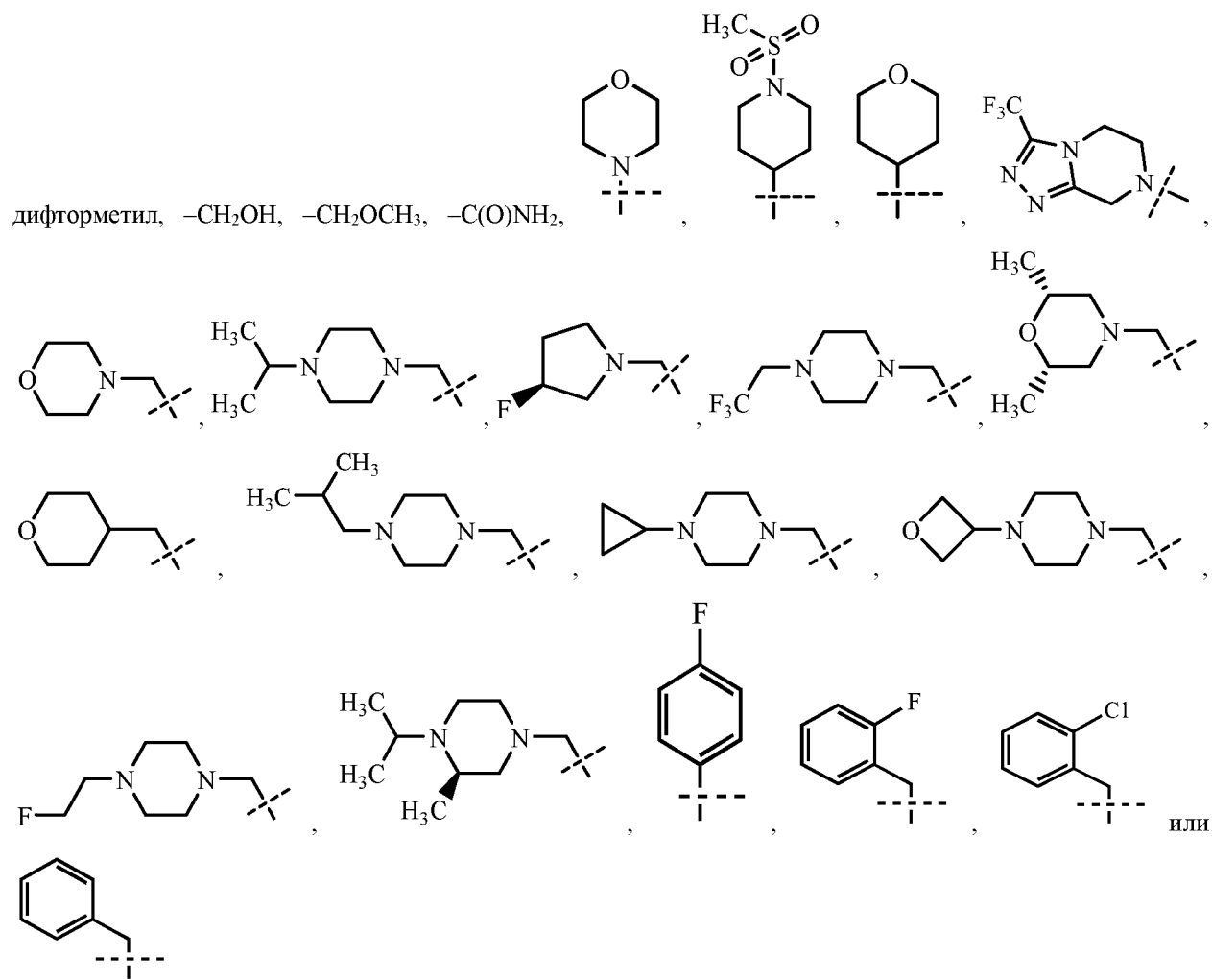
(например, Cl, F или Br), C_{1-8} алкила (например, метила, 2-метилпропила или проп-2-ила), гало- C_{1-8} алкила (например, трифторметила, трифторэтила или фторэтила), $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (например, $-S(O)_2CH_3$), C_{3-12}

циклоалкила (например, циклопропила) и от 3- до 15- членного гетероциклила (например, оксетана). В данном варианте реализации изобретения R^5 представляет собой водород или C_{1-8} алкил (например, метил); R^6 представляет собой водород; «р» равно 2 и «m» равно 0 или 1.

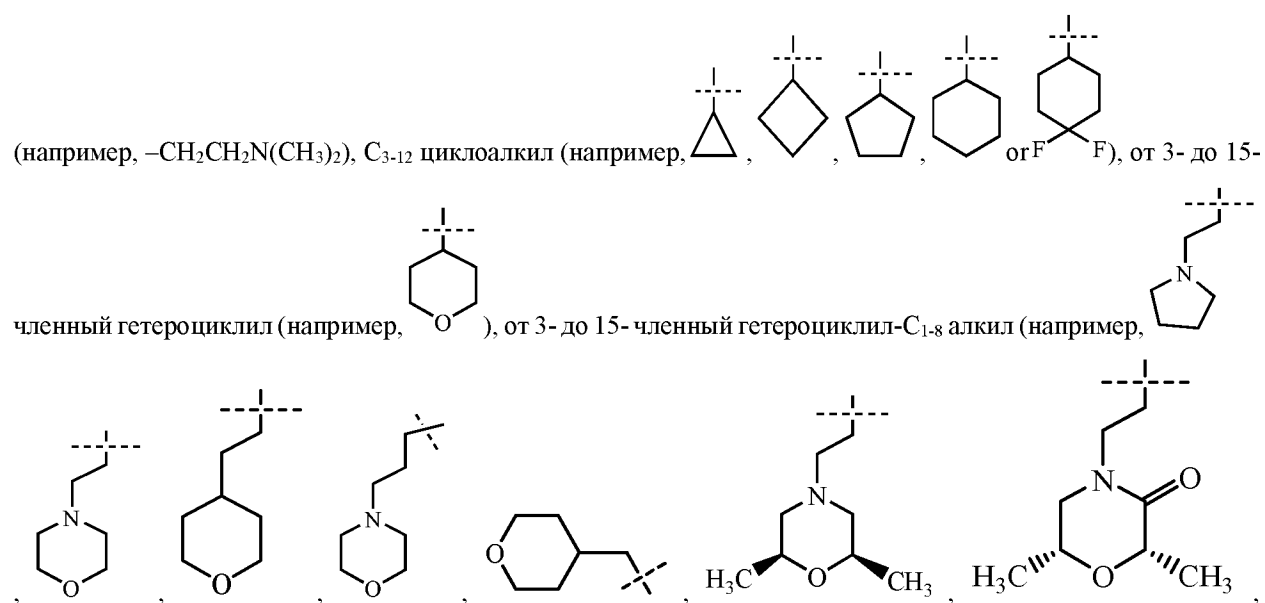
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R^2 представляет собой водород, C_{1-8} алкил (например, метил, этил, изопропил или изобутил), гало- C_{1-8} алкил (например, трифторметил или дифторметил), гидроксид- C_{1-8} алкил (например, $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (например, $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (например, $-C(O)NH_2$), от 3- до 15- членный

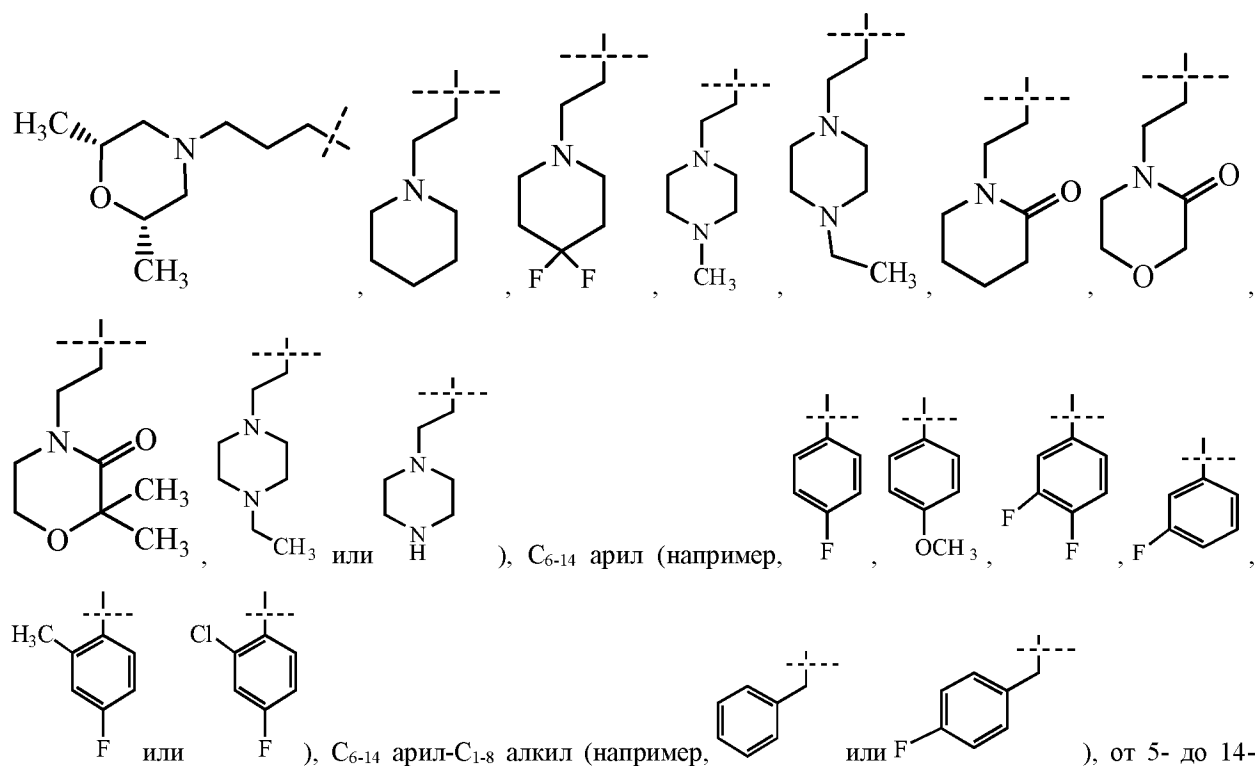


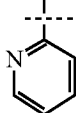
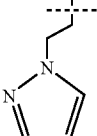
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R^2 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, изобутил, трифторметил,

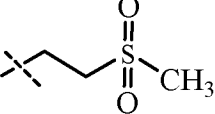


Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R^3 представляет собой водород, C_{1-8} алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или изопентил), гало- C_{1-8} алкил (например, трифторэтил), $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), гидроксиг- C_{1-8} алкил (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$

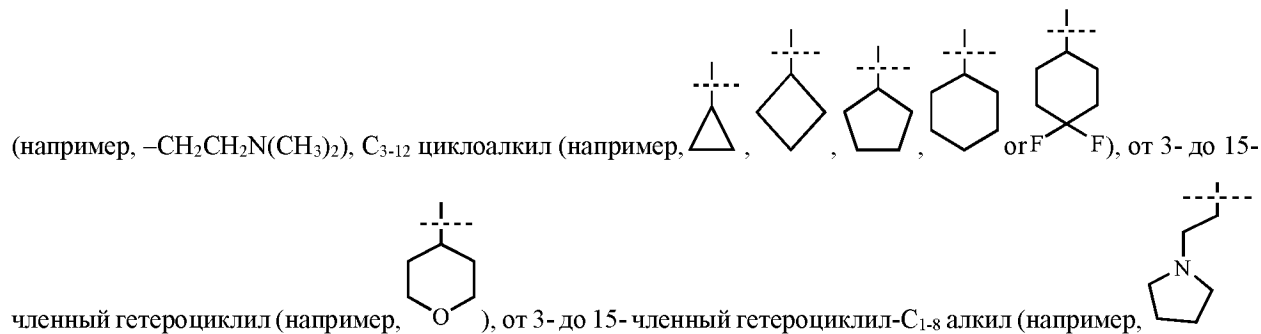


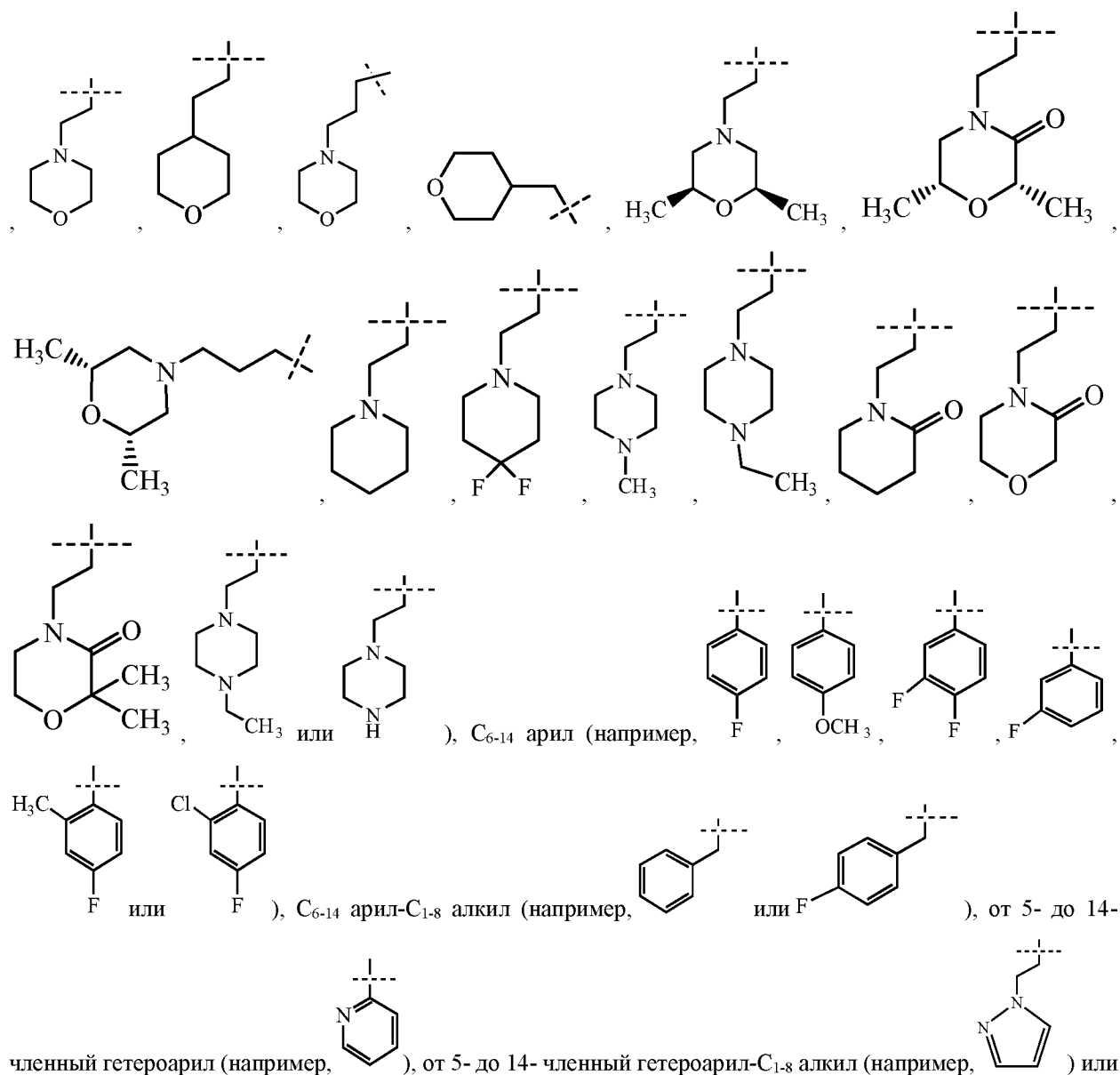


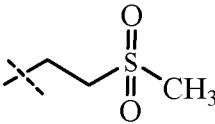
членный гетероарил (например, ) , от 5- до 14- членный гетероарил-C₁₋₈ алкил (например, ) или

-(CH₂)_mS(O)_pR⁸ (например, )); где C₃₋₁₂ циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероцикл-алкил-C₁₋₈ алкил, C₆₋₁₄ арил и C₆₋₁₄ арил-C₁₋₈ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, Cl, F или Br), оксо (например, =O), C₁₋₈ алкила (например, метила или этила) и C₁₋₈ алкокси (например, метокси). В данном варианте реализации изобретения R⁵ представляет собой C₁₋₈ алкил (например, метил); R⁸ представляет собой C₁₋₈ алкил (например, метил); «m» равно 2 или 3 и «p» равно 2.

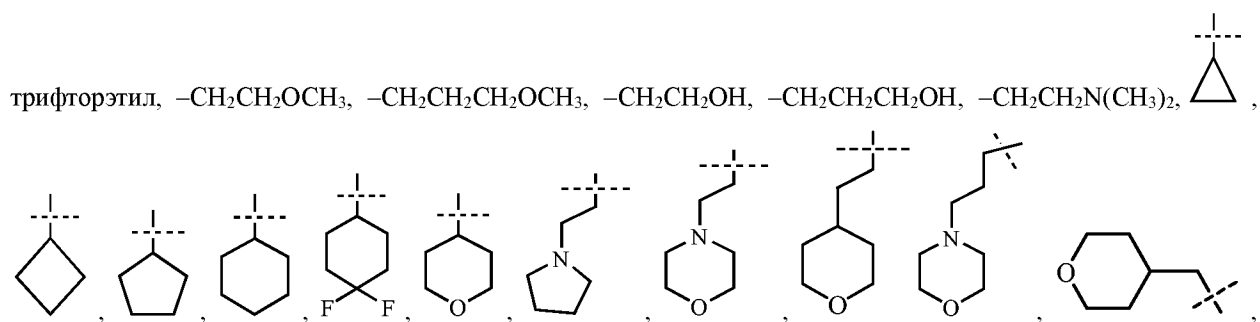
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R³ представляет собой водород, C₁₋₈ алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или изопентил), гало-C₁₋₈ алкил (например, трифторэтил), -(CH₂)_mOR⁵ (например, -CH₂CH₂OCH₃ или -CH₂CH₂CH₂OCH₃), гидроксид-C₁₋₈ алкил (например, -CH₂CH₂OH or -CH₂CH₂CH₂OH), -(CH₂)₂N(R⁵)₂



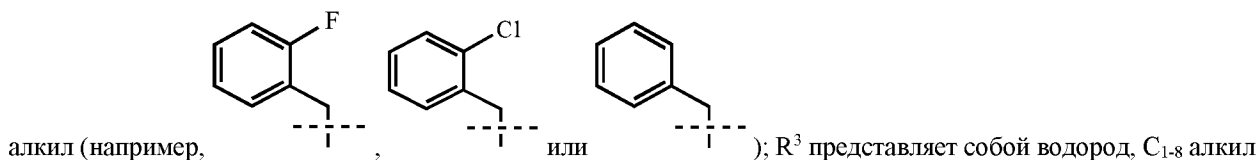


$-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (например, ); где C₃₋₁₂ циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероцикл-C₁₋₈ алкил, C₆₋₁₄ арил и C₆₋₁₄ арил-C₁₋₈ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, =O, метила, этила и метокси. В данном варианте реализации изобретения R⁵ представляет собой метил; R⁸ представляет собой метил; «m» равно 2 или 3 и «p» равно 2.

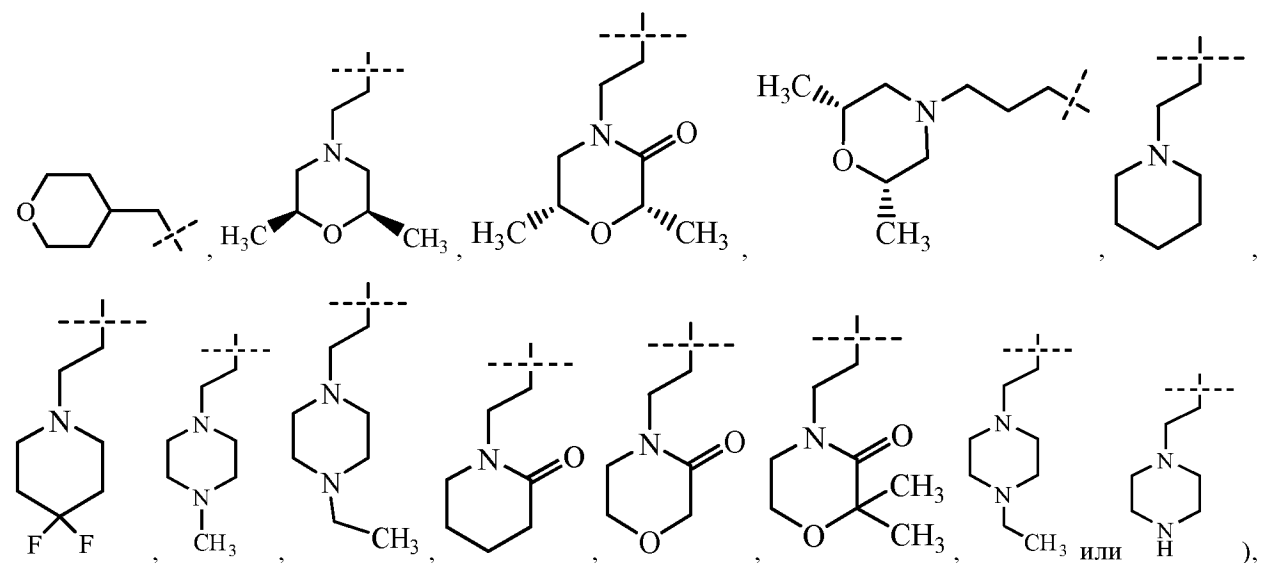
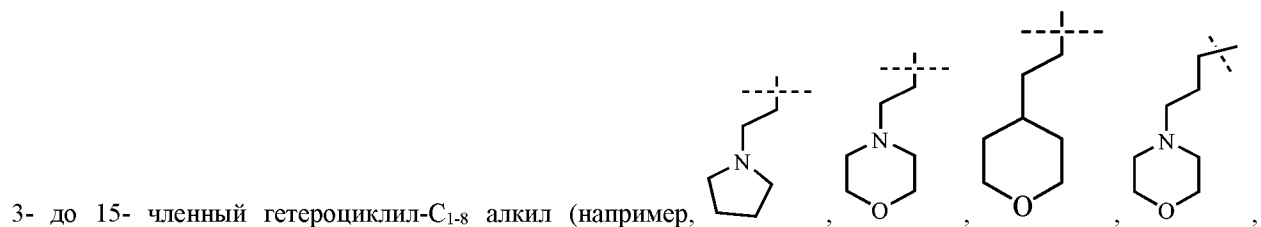
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где R³ представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, изопентил,

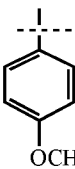
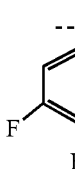
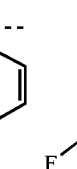
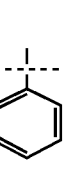
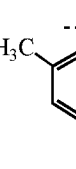
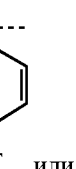


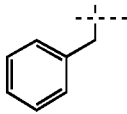
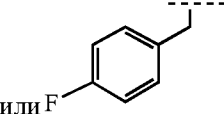
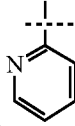


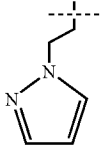
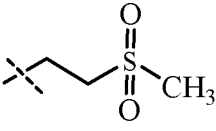


(например, , , , , или , от 3- до 15- членный гетероцикл (например, , от

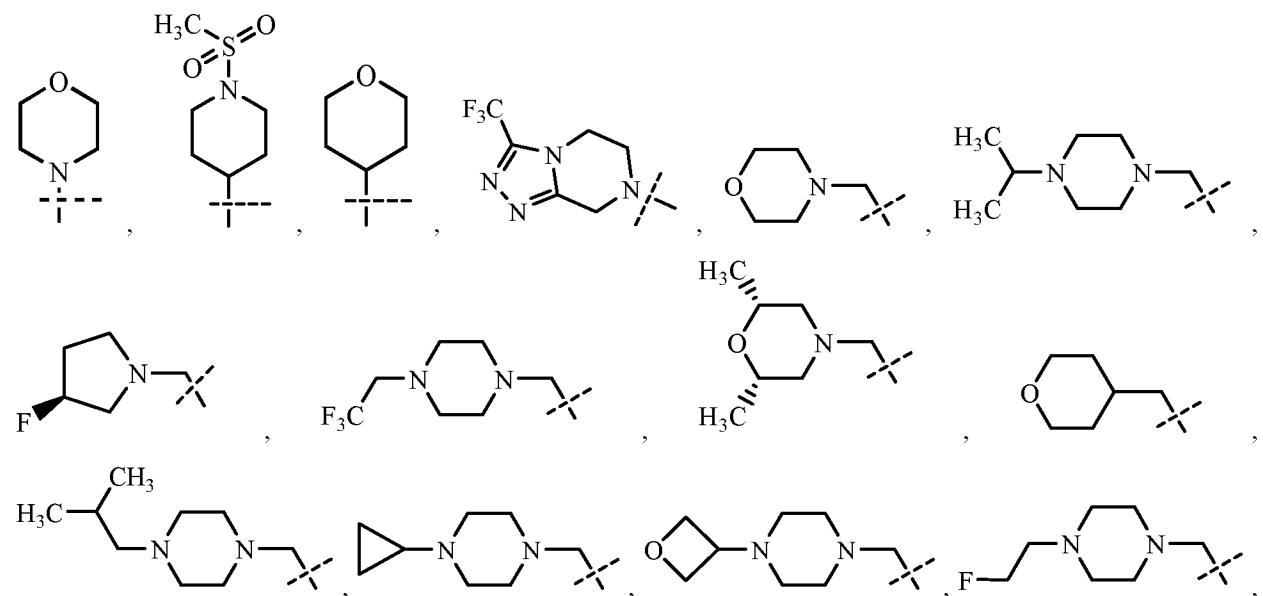
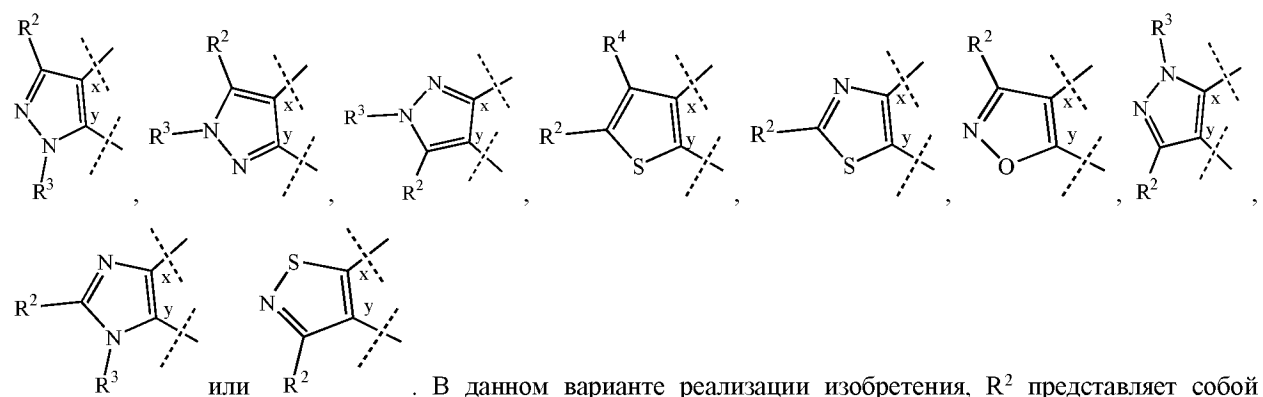


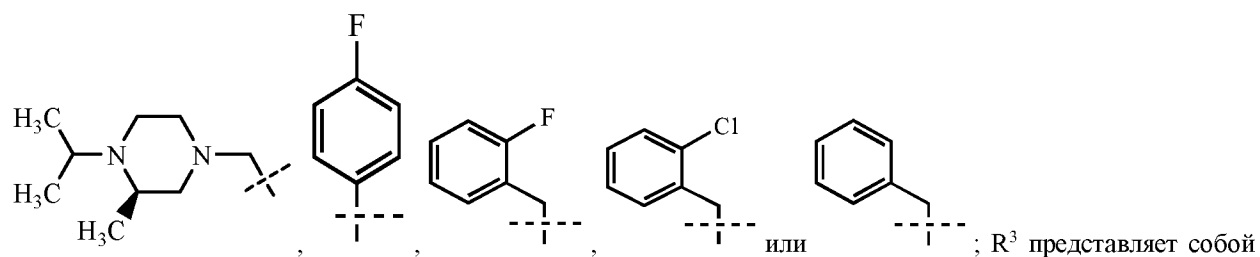
C_{6-14} арил (например, , , , , ,  или ), C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил

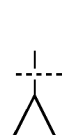
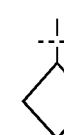
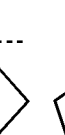
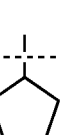
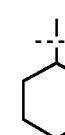
(например,  или ) , от 5- до 14- членный гетероарил (например, ) , от 5- до 14-

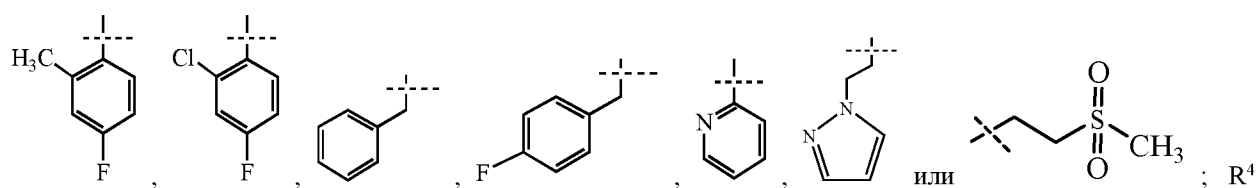
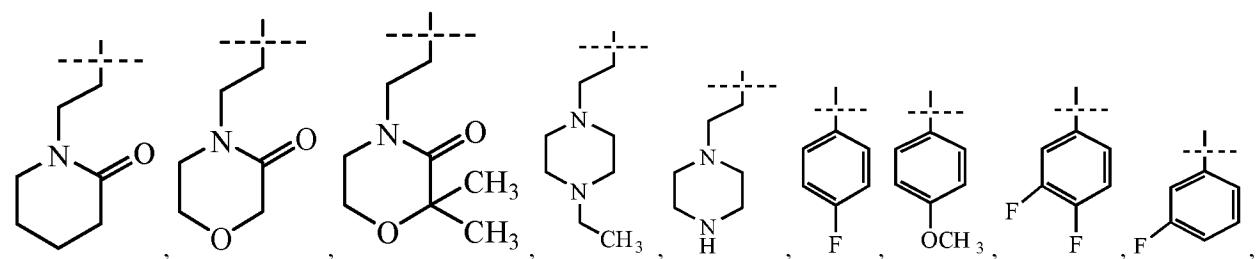
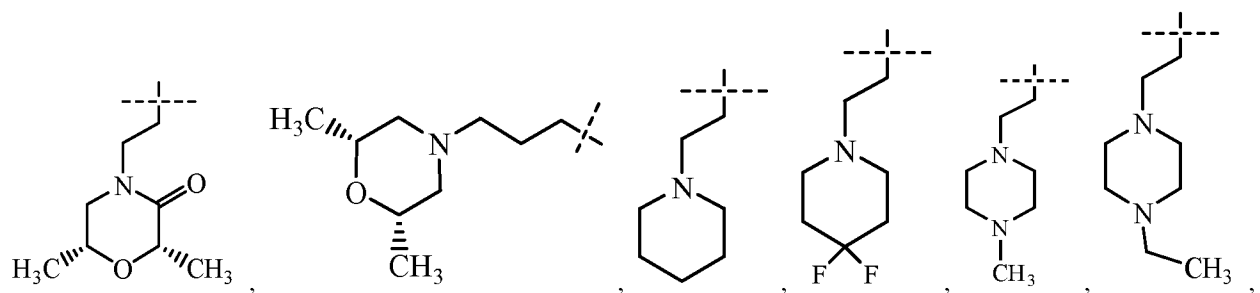
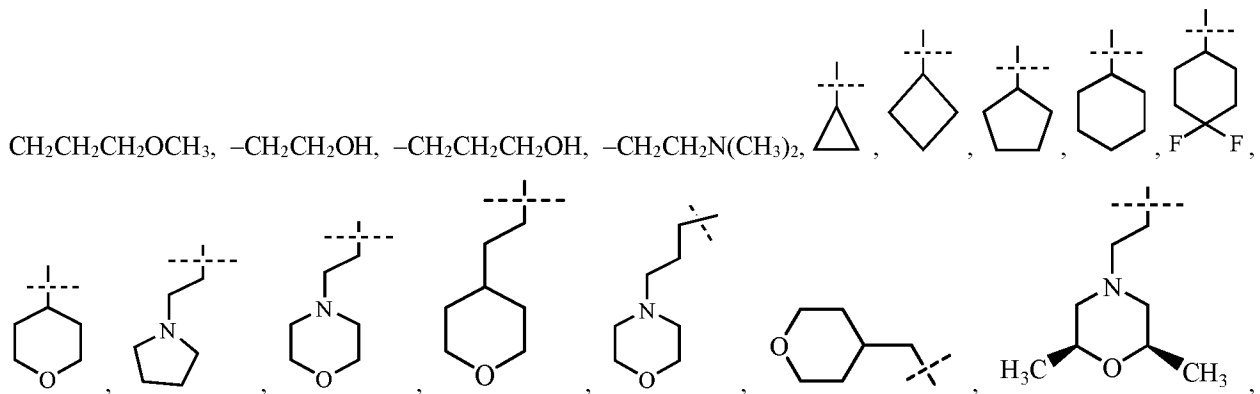
членный гетероарил- C_{1-8} алкил (например, ) или $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (например, ); R^4 представляет собой водород; «m» равно 0, 1, 2 или 3, и «p» равно 2.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где кольцо А представляет собой





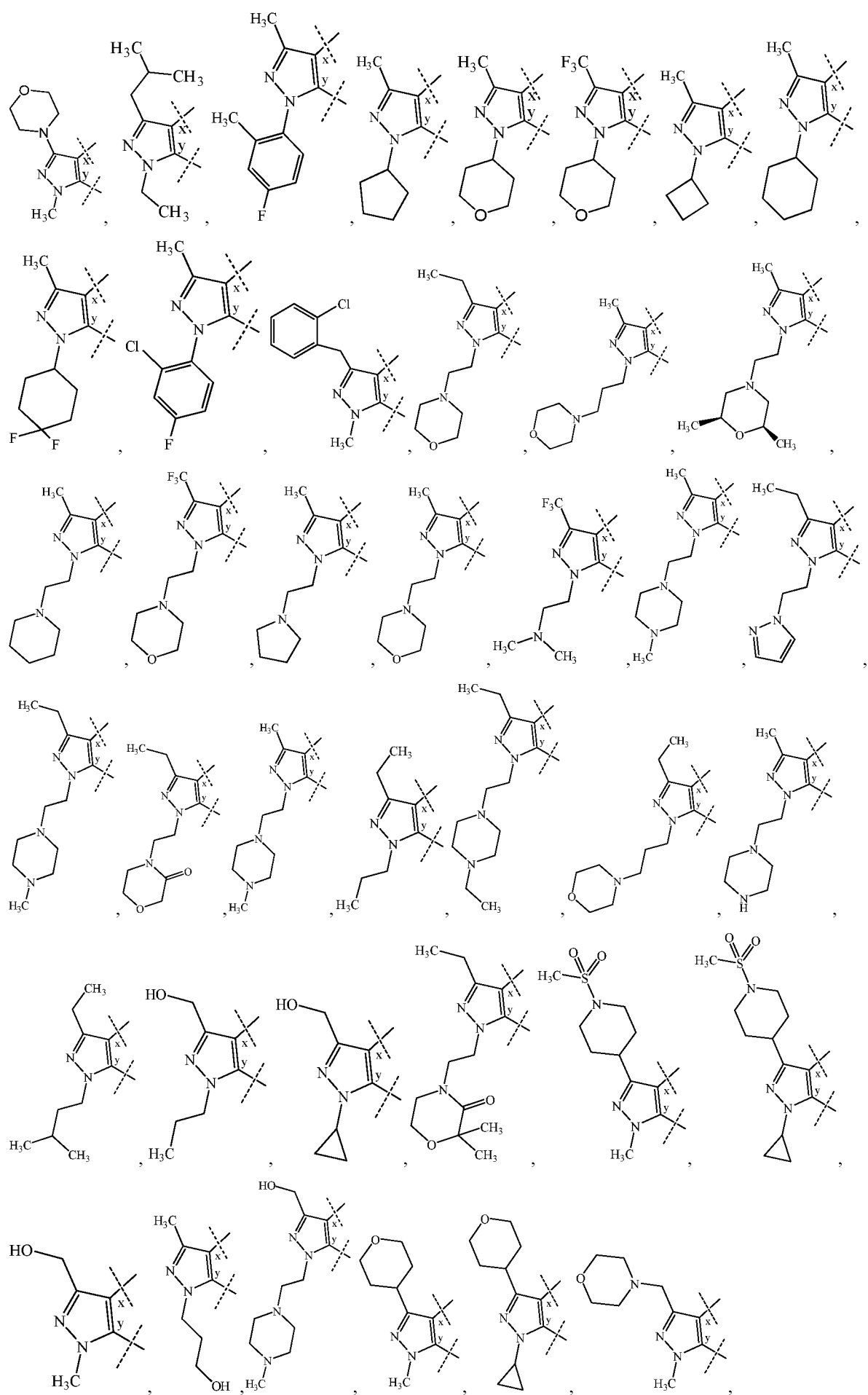
водород, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, изопентил, трифторэтил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, , , , , ,

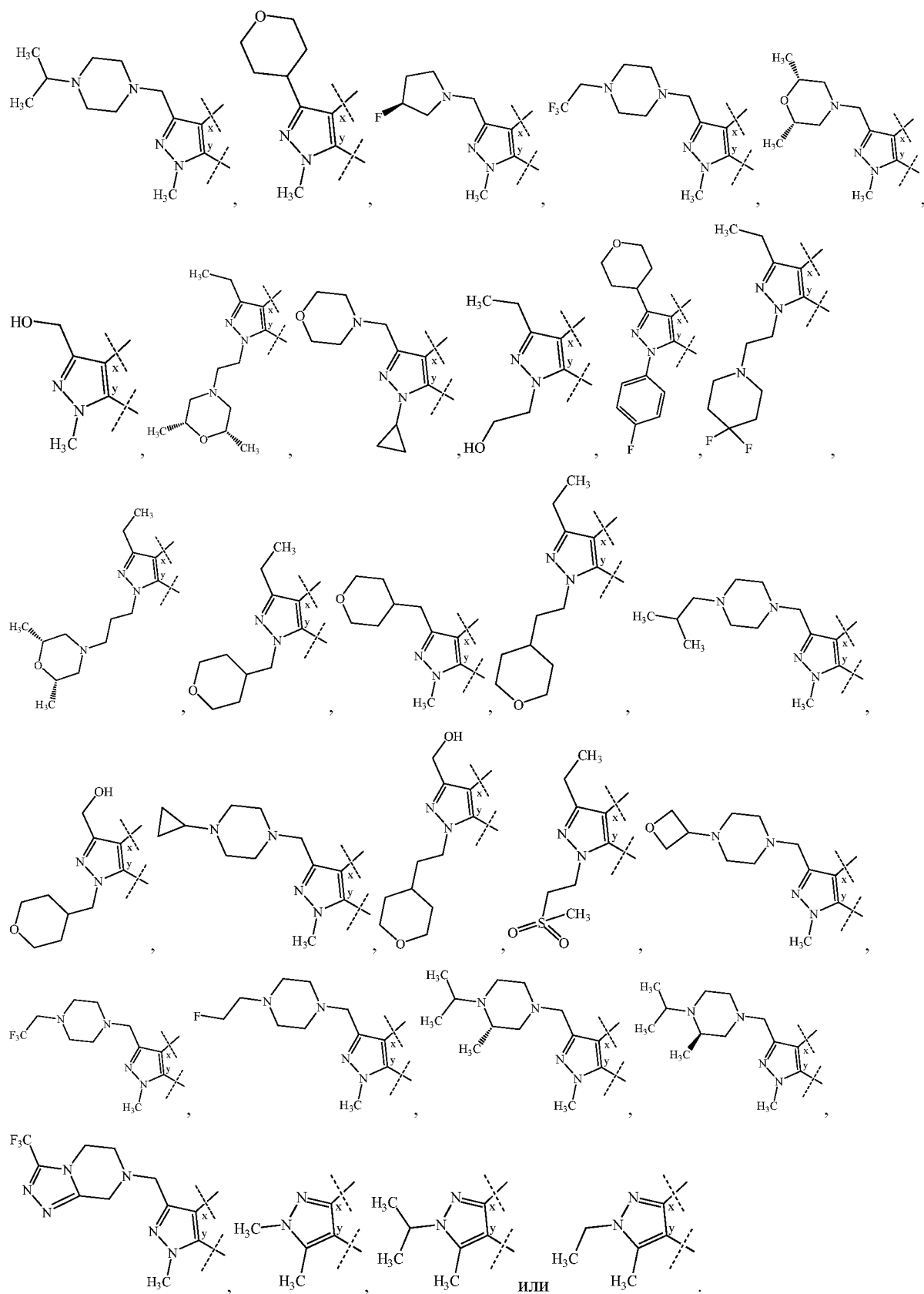


представляет собой водород; «m» равно 0, 1, 2 или 3, и «p» равно 2.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где кольцо А представляет собой







Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где

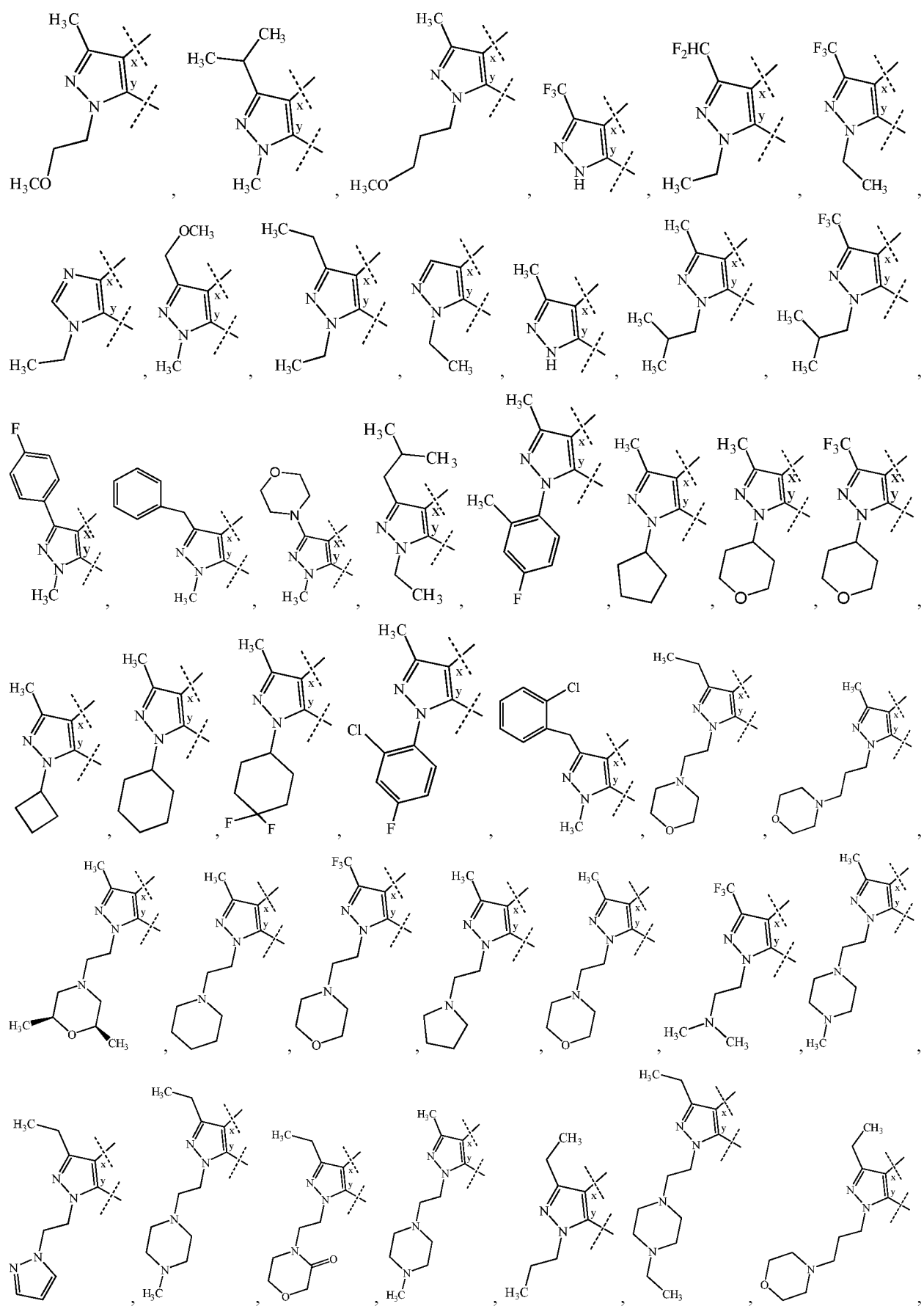
R представляет собой водород, метил или $-C(O)CH_3$;

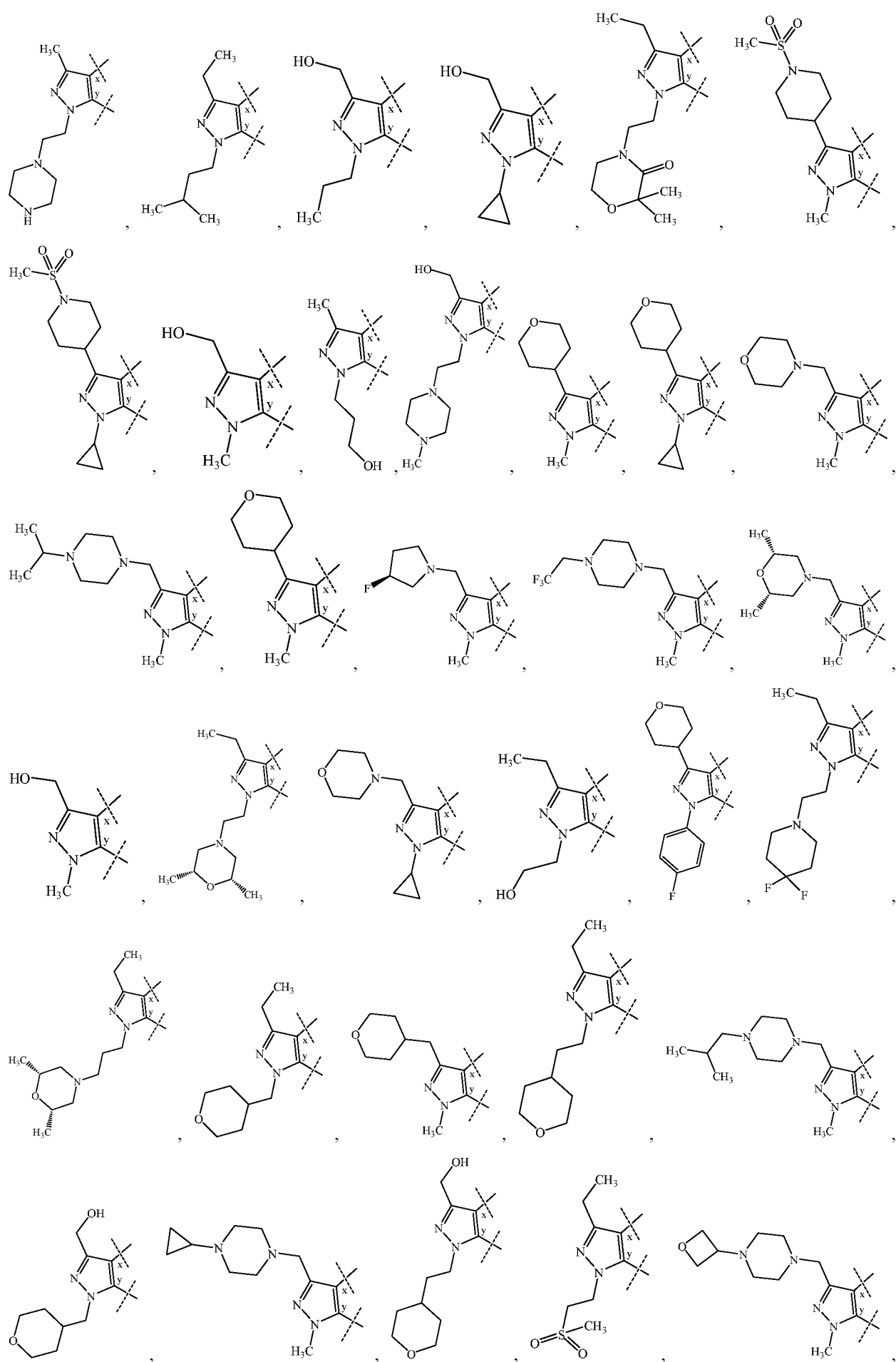
X представляет собой NH или O;

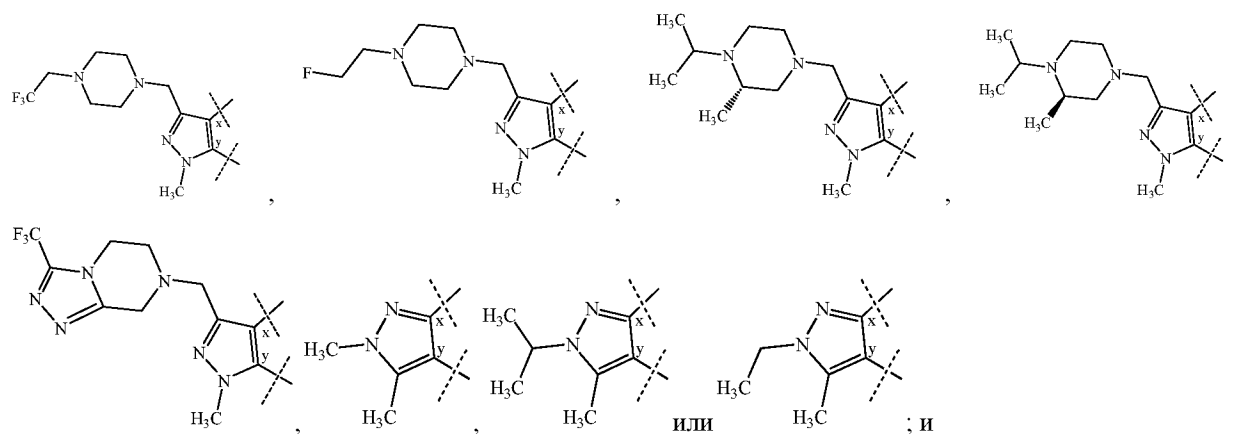
R¹ представляет собой F, Cl, NH₂, OH, метил, метокси, -OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, OCF₃, ,

кольцо A представляет собой









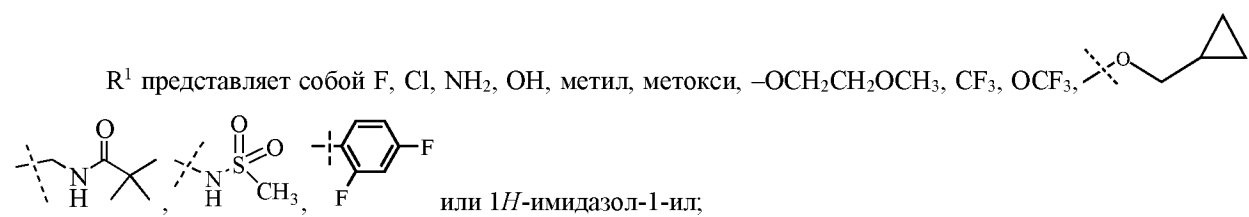
«n» равно 0, 1, 2 или 3;

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), где

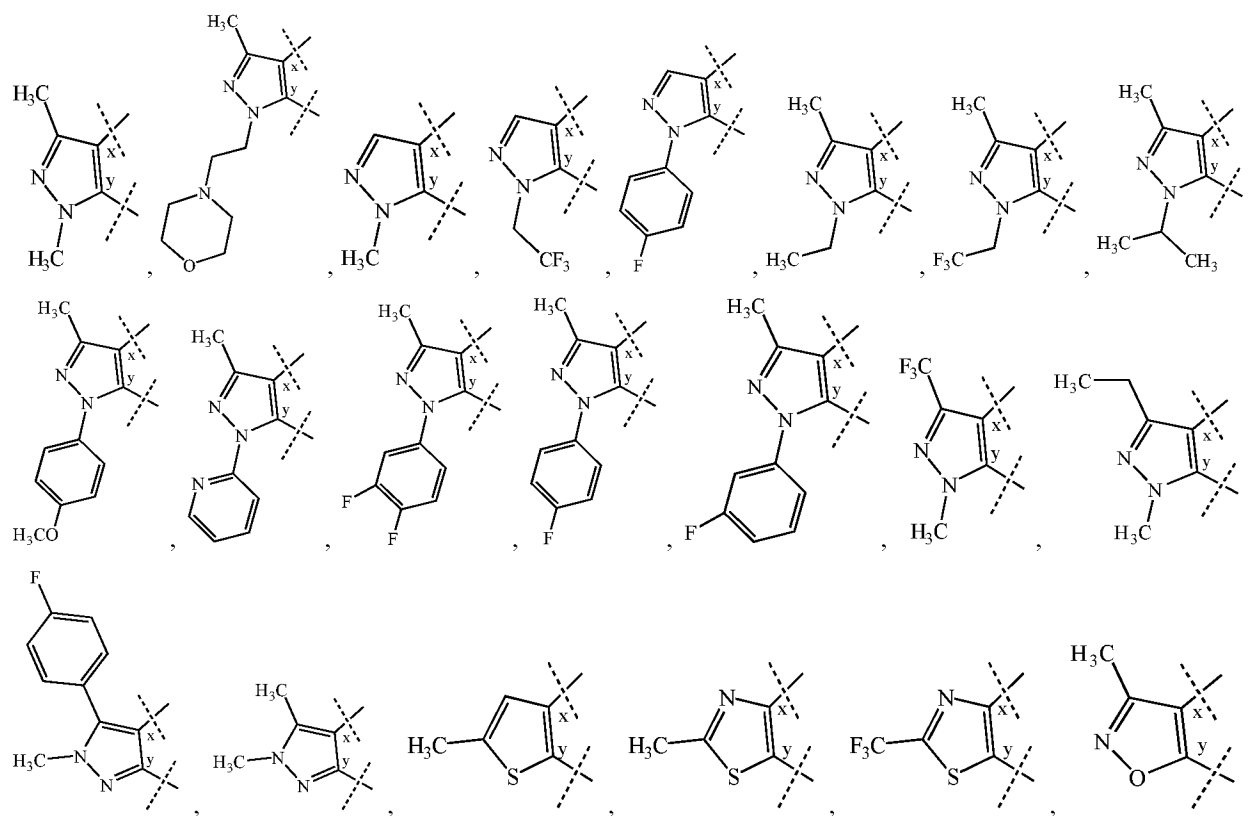
R представляет собой водород;

X представляет собой NH;

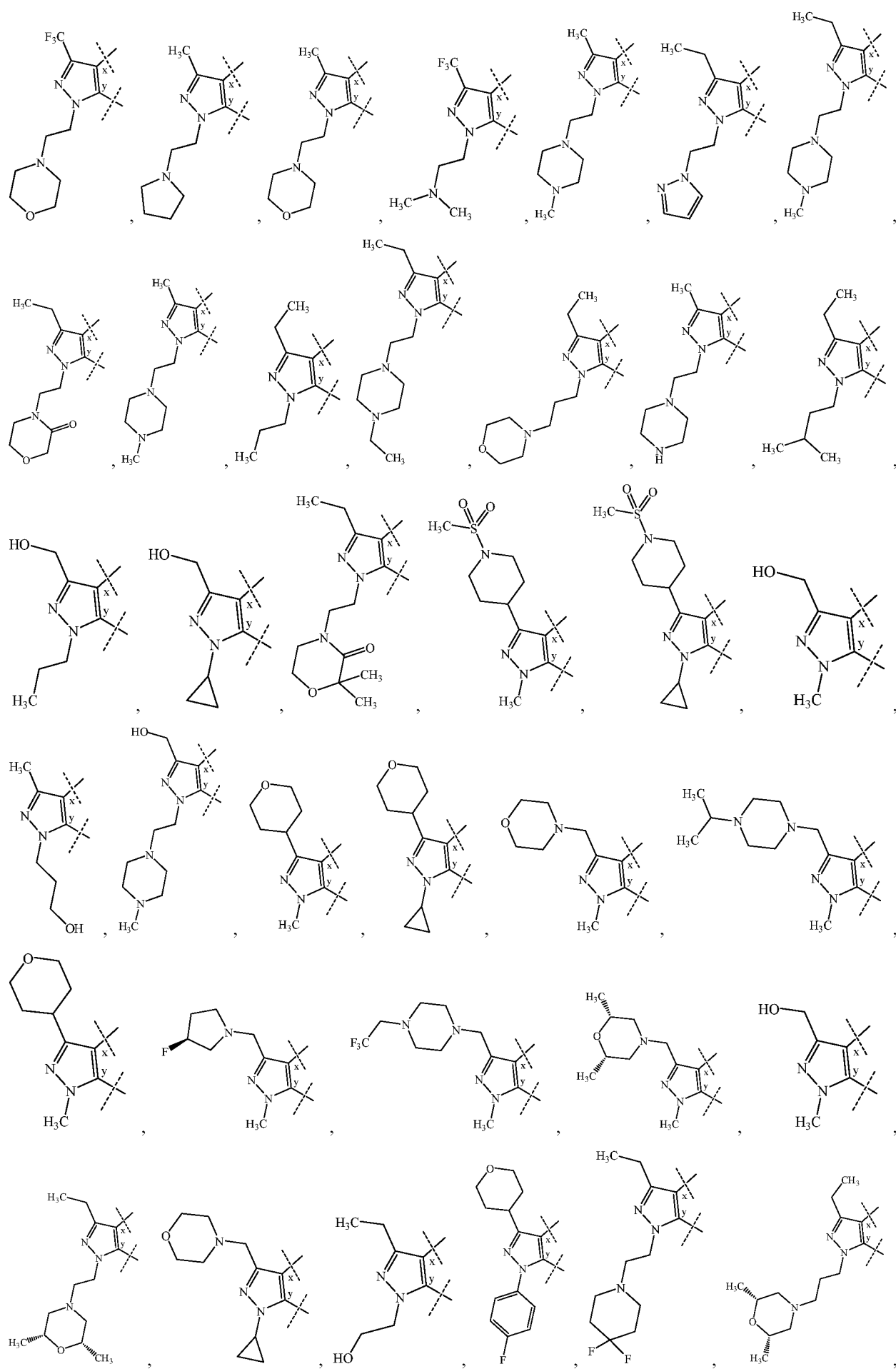
Z¹ представляет собой CH, Z² представляет собой CH, Z³ представляет собой CH или N, Z⁴ представляет собой CH и Z⁵ представляет собой CH;

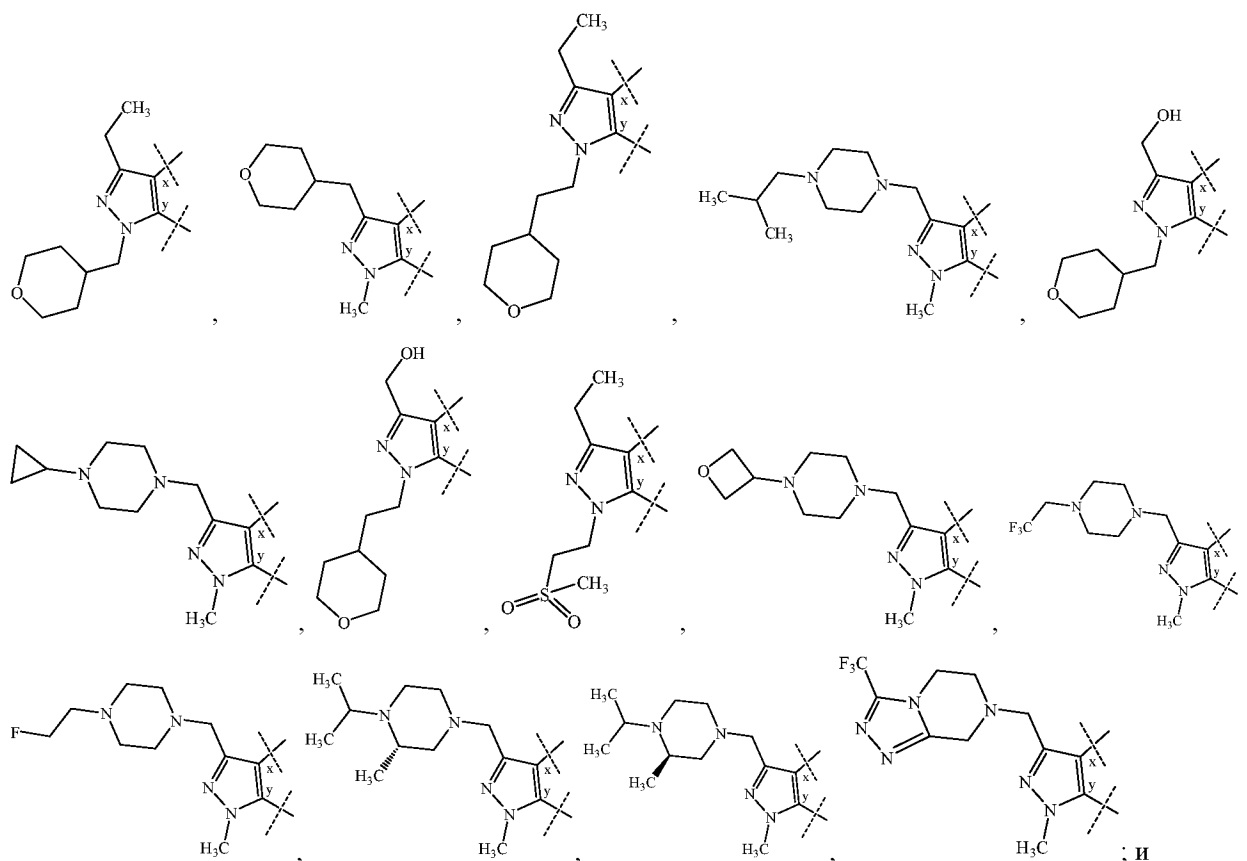


кольцо A представляет собой









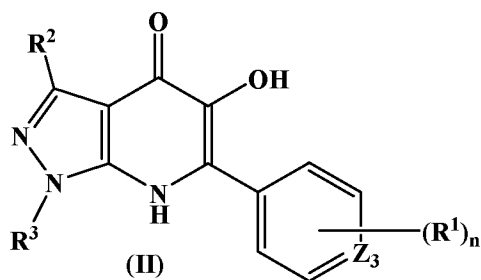
«n» равно 0, 1, 2 или 3;

Согласно одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (I), со значением IC_{50} менее 1100 нМ, предпочтительно менее 100 нМ, более предпочтительно менее 50 нМ, касательно активности ингибитора НАДФН-оксидазы.

Дополнительные варианты реализации изобретения, относящиеся к группам X, R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , кольцу A и n (и групп, определенных в них) описаны ниже в данном документе в отношении соединений формулы (II). Следует понимать, что данные варианты реализации изобретения не ограничены для применения в сочетании с формулой (II), но применяются независимо друг от друга и индивидуально к соединениям формулы (I). Например, в варианте реализации, описанном ниже в данном документе, данное изобретение, конкретно относится к соединениям формулы (II), в которой X представляет собой NH, и, следовательно, существует также предложенное соединение формулы (I), в которой X представляет собой NH.

Данное изобретение также относится к соединению формулы (II), которое является вариантом реализации соединения формулы (I).

В соответствии с этим данное изобретение относится к соединению формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру,

где

Z_3 представляет собой CH или N;

в каждом конкретном случае, R^1 независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкокси, гало- C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкокси, $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mNR^7S(O)_pR^8$, C_{6-14} арила и от 5- до 14- членного гетероарила; где C_{6-14} арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^2 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидрокси- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mNR^5C(O)NR^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, от 3- до 15- членного гетероциклила, от 3- до 15- членный гетероциклил- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила; где от 3- до 15- членный гетероциклил, от 3- до 15- членный гетероциклил- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила и от 3- до 15- членного гетероциклила;

в каждом конкретном случае, R^3 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидрокси- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила, от 3- до 15- членного гетероциклила, от 3- до 15- членный гетероциклил- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила, C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила, от 5- до 14- членного гетероарила и от 5- до 14- членный гетероарил- C_{1-8} алкила; где C_{3-12} циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероциклил- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

в каждом конкретном случае, R^5 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^6 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^7 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

«m» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, оба включительно;

«n» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5, оба включительно; и

«p» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, оба включительно.

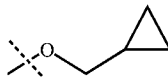
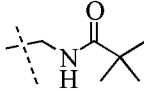
Соединения формулы (II) могут включать один или более вариант реализации изобретения. Следует понимать, что данные варианты реализации изобретения ниже являются иллюстративными для данного изобретения и не предназначены для ограничения формулы изобретения до конкретных вариантов реализации изобретения, примеры которых приведены. Кроме того следует понимать, что варианты реализации изобретения, определенные в данном документе, могут быть применены независимо или в сочетании с любым определением любого другого варианта реализации изобретения, определенным в данном документе. Таким образом, данное изобретение охватывает все возможные комбинации и перестановки различных вариантов реализации изобретения, описанных независимо друг от друга. Например, данное изобретение относится к соединениям формулы (II), как определено выше, где Z^3 представляет собой CH (в соответствии с вариантом реализации изобретения, определенным ниже), Z^3 представляет собой N (в соответствии с другим вариантом реализации изобретения, определенным ниже). «n» равно 0, 1, 2 или 3 (в соответствии с еще одним вариантом реализации изобретения, определенным ниже).

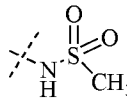
Согласно одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где Z_3 представляет собой CH.

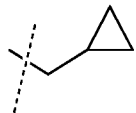
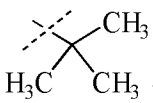
Согласно другому варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где Z_3 представляет собой N.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R^1 представляет собой галоген (например, F, Cl, или Br), amino (например, NH_2), гидроксил

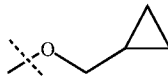
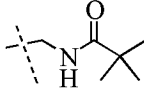
(например, OH), C₁₋₈ алкил (например, метил), C₁₋₈ алкокси (например, метокси), C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкокси (например, -OCH₂CH₂OCH₃), гало-C₁₋₈ алкил (например, CF₃), гало-C₁₋₈ алкокси (например, OCF₃), -

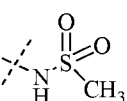
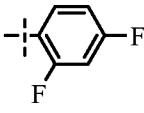
(CH₂)_mOR⁵ (например, ) , -(CH₂)_mNR⁵C(O)R⁶ (например, ) , -(CH₂)_mNR⁷S(O)_pR⁸

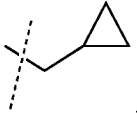
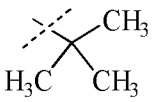
(например, ) , C₆₋₁₄ арил (например, фенил), необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, Cl, F или Br) и от 5- до 14- членного гетероарила (например, 1H-имидазол-1-ил). В данном варианте реализации изобретения, R⁵ представляет собой водород

или C₃₋₁₂ циклоалкил-C₁₋₈ алкил (например, ) , R⁶ представляет собой C₁₋₈ алкил (например, ) , R⁷ представляет собой водород, R⁸ представляет собой C₁₋₈ алкил (например, метил), «p» равно 2 и «m» равно 0 или 1.

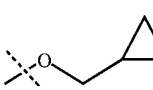
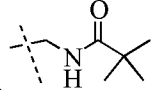
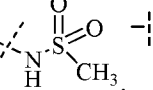
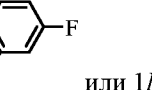
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R¹ представляет собой галоген (например, F, Cl, или Br), amino (например, NH₂), гидроксил (например, OH), C₁₋₈ алкил (например, метил), C₁₋₈ алкокси (например, метокси), C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкокси (например, -OCH₂CH₂OCH₃), гало-C₁₋₈ алкил (например, CF₃), гало-C₁₋₈ алкокси (например, OCF₃), -

(CH₂)_mOR⁵ (например, ) , -(CH₂)_mNR⁵C(O)R⁶ (например, ) , -(CH₂)_mNR⁷S(O)_pR⁸

(например, ) , C₆₋₁₄ арил (например, ) или от 5- до 14- членный гетероарил (например, 1H-имидазол-1-ил). В данном варианте реализации изобретения, R⁵ представляет собой водород или

, R⁶ представляет собой , R⁷ представляет собой водород, R⁸ представляет собой метил, «p» равно 2 и «m» равно 0 или 1.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R¹ представляет собой F, Cl, NH₂, OH, метил, метокси, -OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, OCF₃,

, , ,  или 1H-имидазол-1-ил.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где «m» равно 0, 1, 2 или 3.

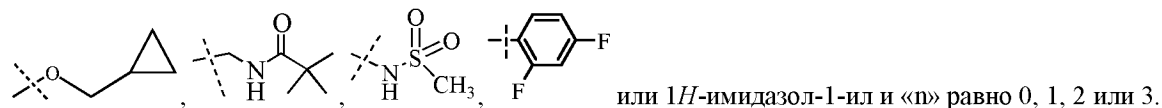
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где «p» равно 0.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где «n» равно 1.

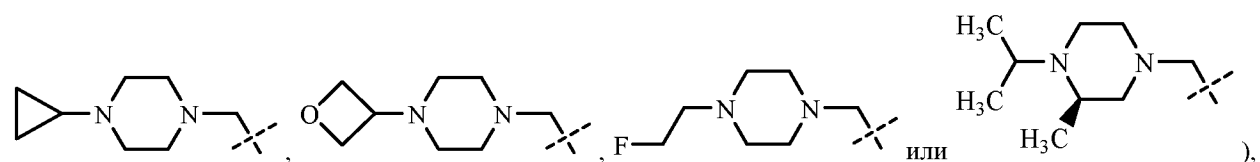
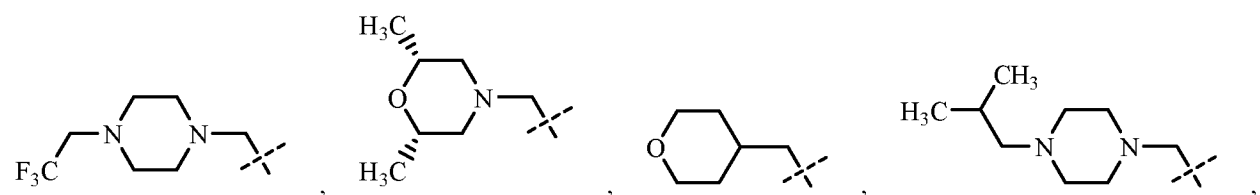
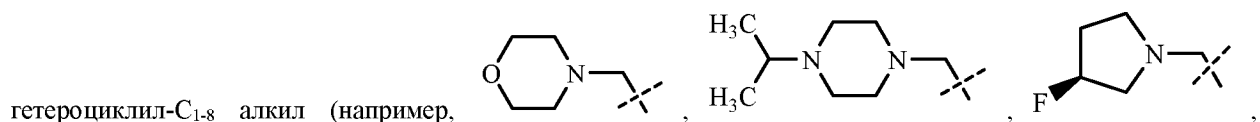
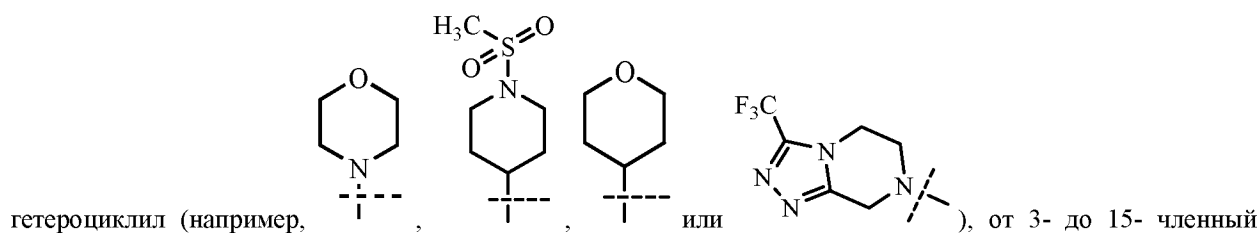
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где «n» равно 2.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где «n» равно 3.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R¹ представляет собой F, Cl, NH₂, OH, метил, метокси, -OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, OCF₃,

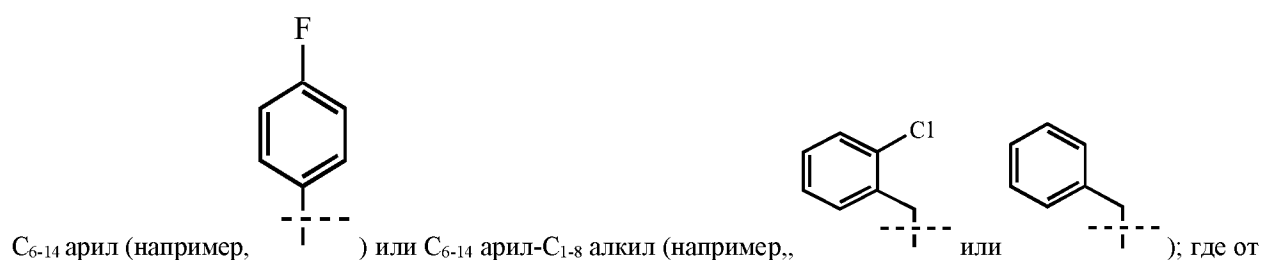
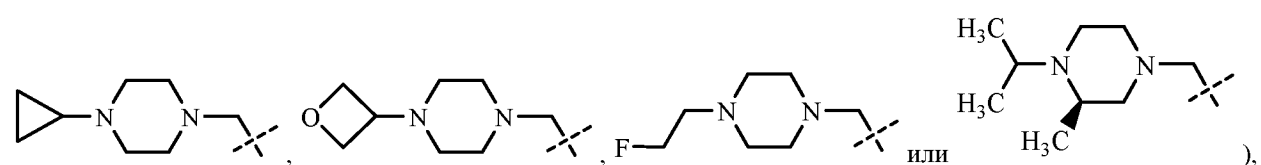
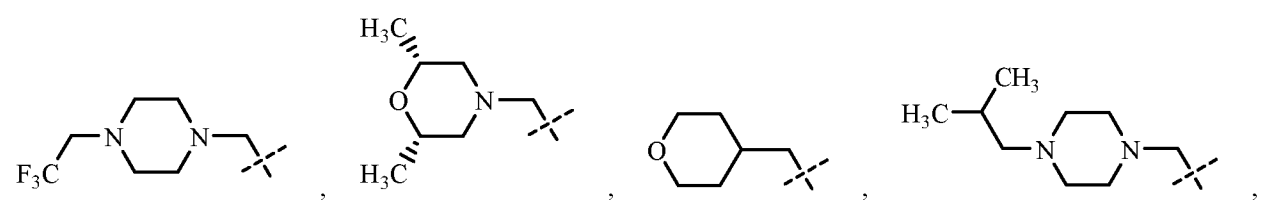
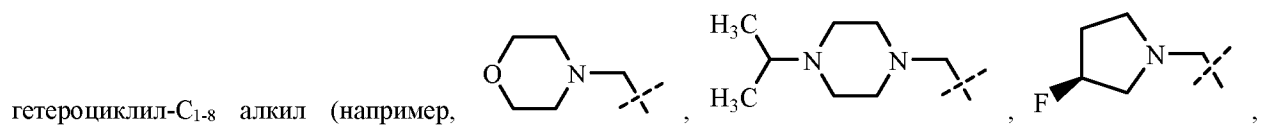
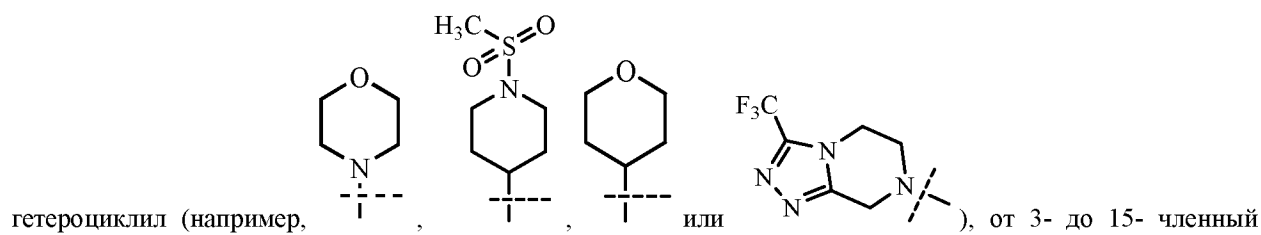


Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R² представляет собой водород, C₁₋₈ алкил (например, метил, этил, изопропил или изобутил), гало-C₁₋₈ алкил (например, трифторметил или дифторметил), гидроксиг-C₁₋₈ алкил (например, -CH₂OH), -(CH₂)_mOR⁵ (например, -CH₂OCH₃), -(CH₂)_mC(O)NR⁵R⁶ (например, -C(O)NH₂), от 3- до 15- членный

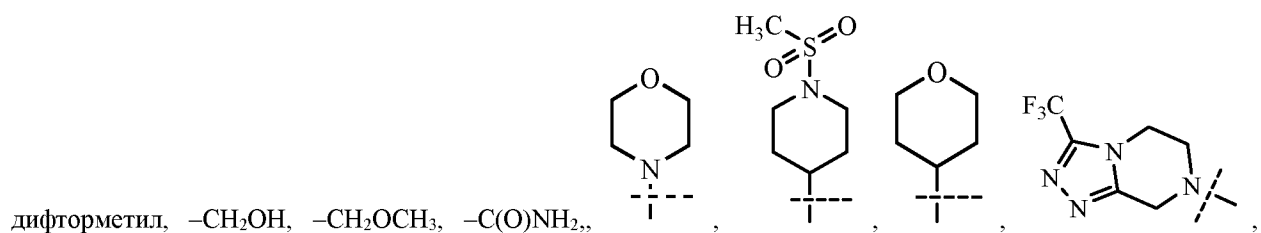


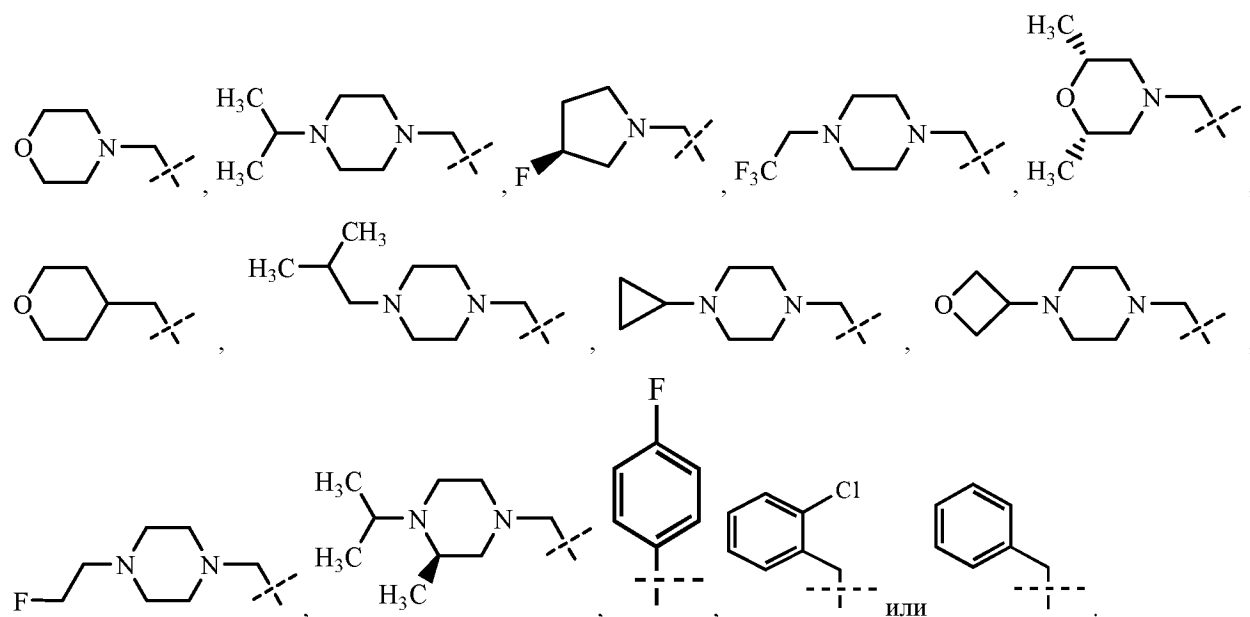
3- до 15- членный гетероцикл, от 3- до 15- членный гетероцикл-C₁₋₈ алкил, C₆₋₁₄ арил и C₆₋₁₄ арил-C₁₋₈ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, Cl, F или Br), C₁₋₈ алкила (например, метила, 2-метилпропила или проп-2-ила), гало-C₁₋₈ алкила (например, трифторметила, трифторэтила или фторэтила), -(CH₂)_mS(O)_pR⁸ (например, -S(O)₂CH₃), C₃₋₁₂ циклоалкила (например, циклопропила) и от 3- до 15- членного гетероцикла (например, оксетана). В данном варианте реализации изобретения R⁵ представляет собой водород или C₁₋₈ алкил (например, метил); R⁶ представляет собой водород; «p» равно 2 и «m» равно 0 или 1.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R^2 представляет собой водород, C_{1-8} алкил (например, метил, этил, изопропил или изобутил), гало- C_{1-8} алкил (например, трифторметил или дифторметил), гидрокси- C_{1-8} алкил (например, $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (например, $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (например, $-C(O)NH_2$), от 3- до 15- членный

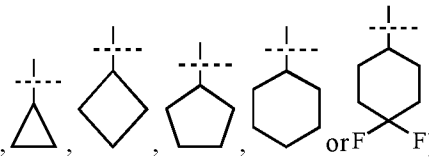


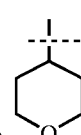
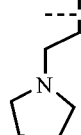
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R^2 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, изобутил, трифторметил,

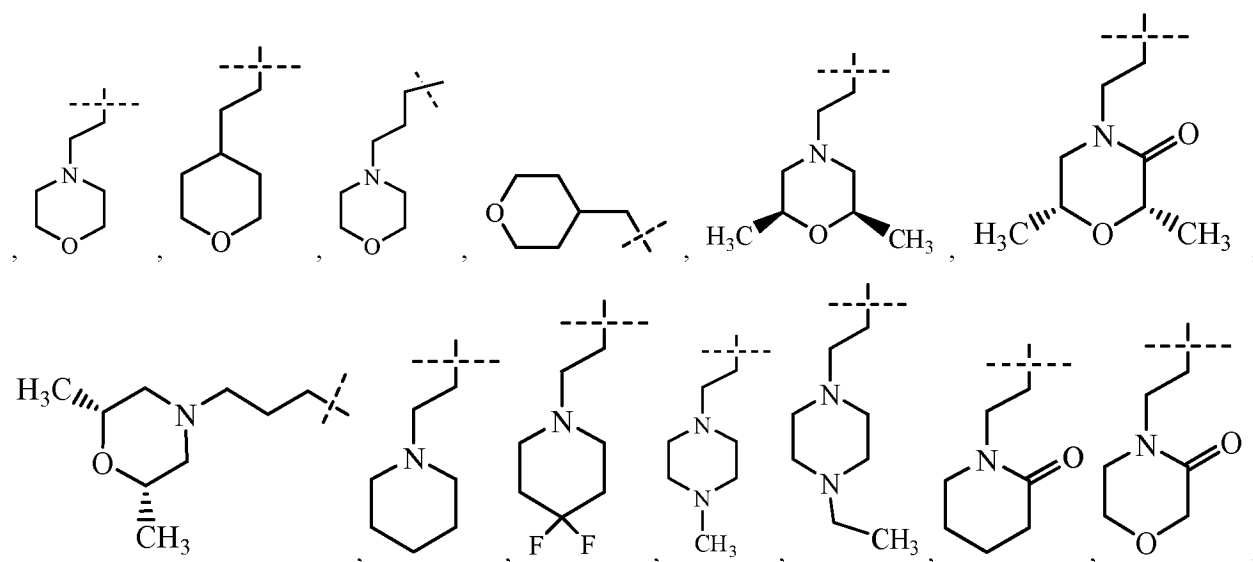


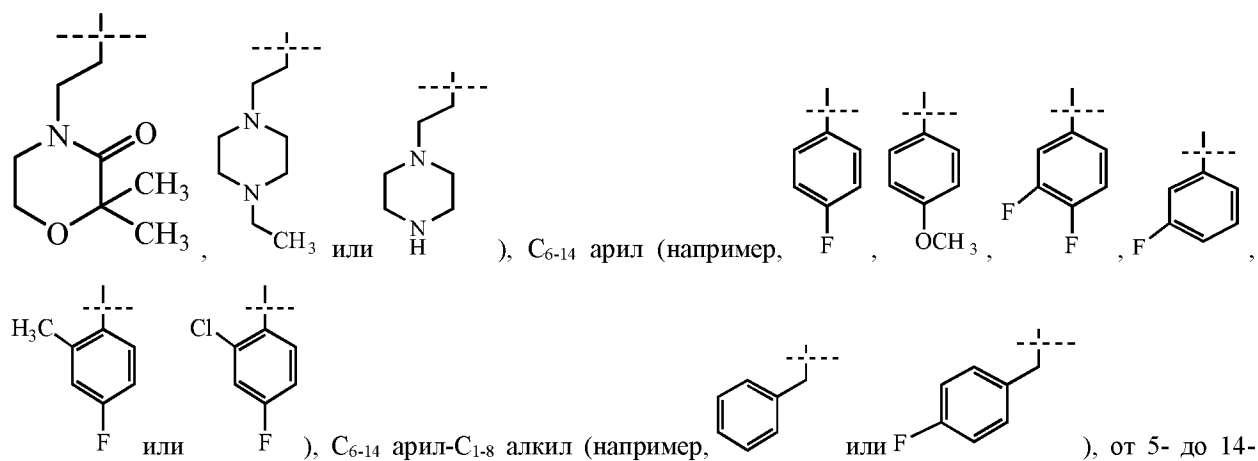


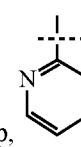
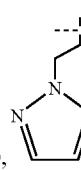
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R^3 представляет собой водород, C_{1-8} алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или изопентил), гало- C_{1-8} алкил (например, трифторэтил), $-(CH_2)_mOR^5$ (например, $-CH_2CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), гидроксиг- C_{1-8} алкил (например, $-CH_2CH_2OH$ or $-CH_2CH_2CH_2OH$), $-(CH_2)_2N(R^5)_2$

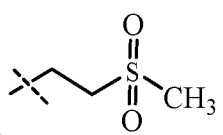
(например, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$), C_{3-12} циклоалкил (например, , от 3- до 15-

членный гетероцикл (например, , от 3- до 15-членный гетероцикл- C_{1-8} алкил (например, ,

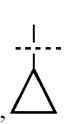
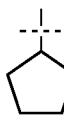
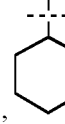
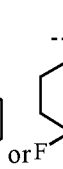


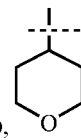
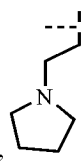


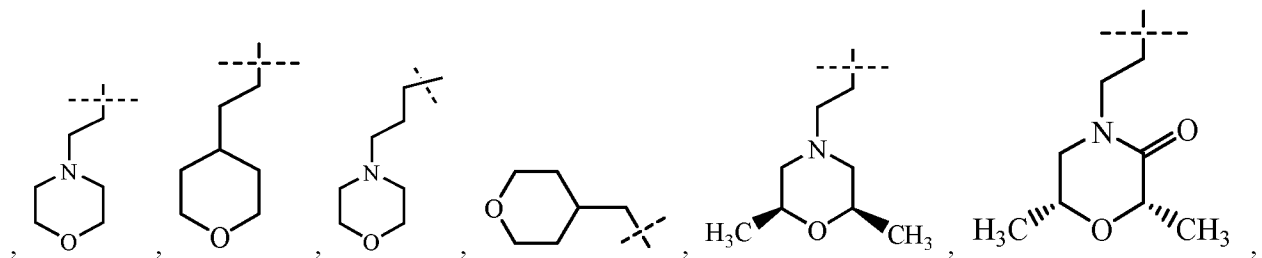
членный гетероарил (например, ) , от 5- до 14- членный гетероарил-C₁₋₈ алкил (например, ) или

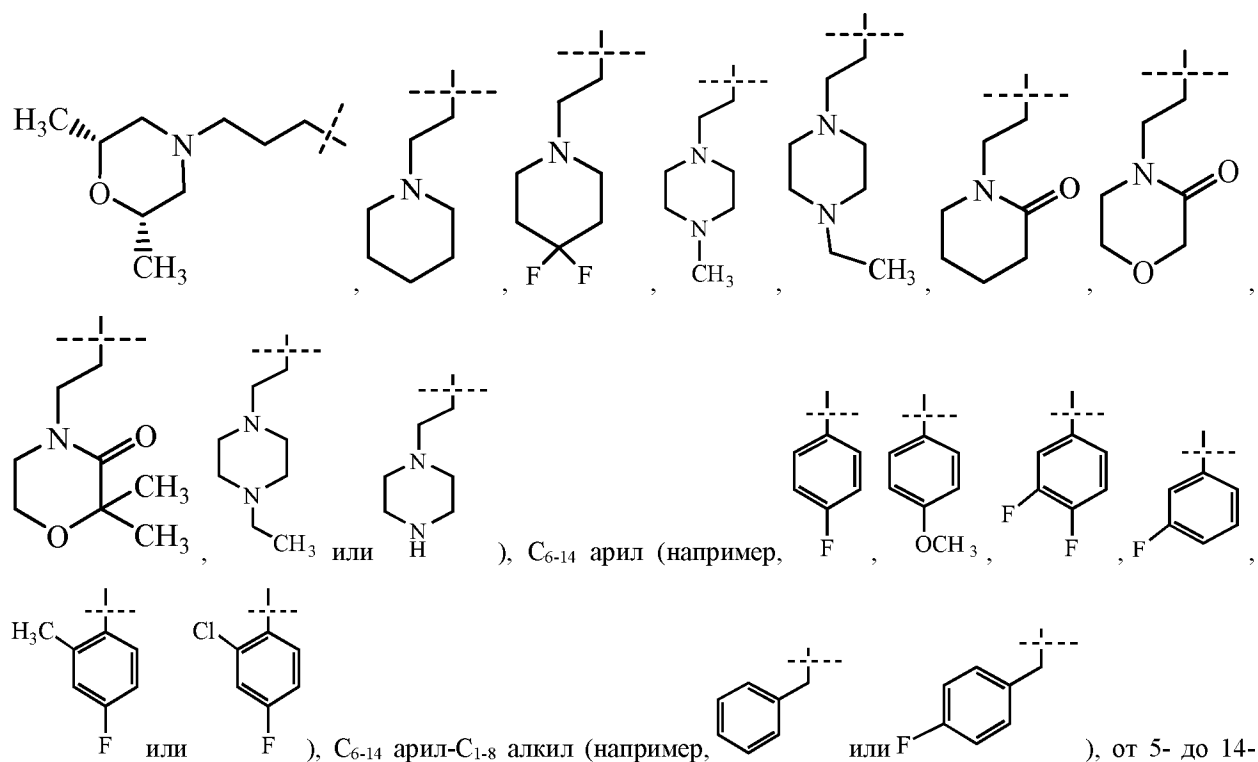
-(CH₂)_mS(O)_pR⁸ (например, ); где C₃₋₁₂ циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероцикл-С₁₋₈ алкил, C₆₋₁₄ арил и C₆₋₁₄ арил-С₁₋₈ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, Cl, F или Br), оксо (например, =O), C₁₋₈ алкила (например, метила или этила) и C₁₋₈ алкокси (например, метокси). В данном варианте реализации изобретения R⁵ представляет собой C₁₋₈ алкил (например, метил); R⁸ представляет собой C₁₋₈ алкил (например, метил); «m» равно 2 или 3 и «p» равно 2.

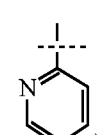
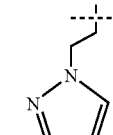
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R³ представляет собой водород, C₁₋₈ алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или изопентил), гало-С₁₋₈ алкил (например, трифторэтил), -(CH₂)_mOR⁵ (например, -CH₂CH₂OCH₃ или -CH₂CH₂CH₂OCH₃), гидроксиг-С₁₋₈ алкил (например, -CH₂CH₂OH or -CH₂CH₂CH₂OH), -(CH₂)₂N(R⁵)₂

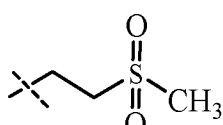
(например, -CH₂CH₂N(CH₃)₂), C₃₋₁₂ циклоалкил (например, , , ,  or ) , от 3- до 15-

членный гетероцикл (например, ) , от 3- до 15- членный гетероцикл-С₁₋₈ алкил (например, 



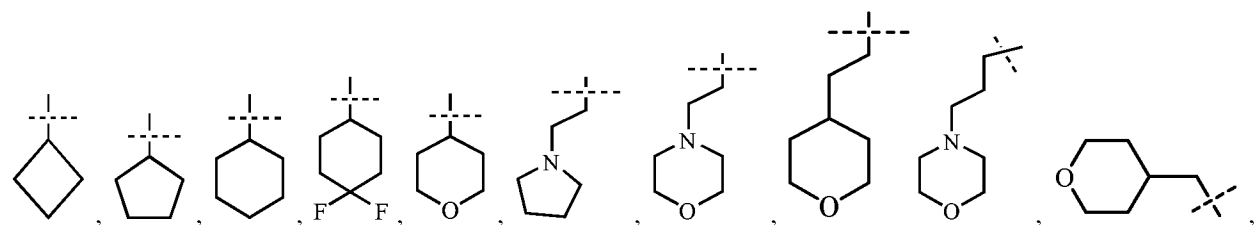


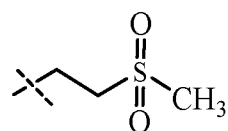
членный гетероарил (например, 
), от 5- до 14- членный гетероарил- C_{1-8} алкил (например, 
) или

$-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (например, 
); где C_{3-12} циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из Cl, F, =O, метила, этила и метокси. В данном варианте реализации изобретения R^5 представляет собой метил; R^8 представляет собой метил; «m» равно 2 или 3 и «p» равно 2.

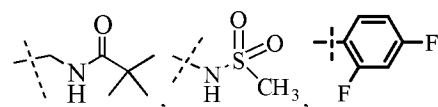
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где R^3 представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, изопентил,

трифторэтил, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 
,

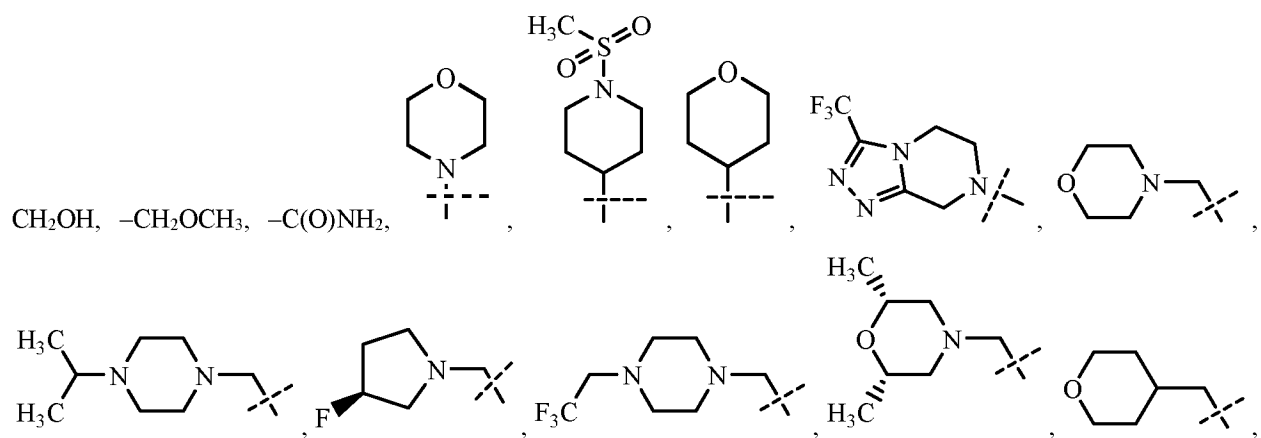


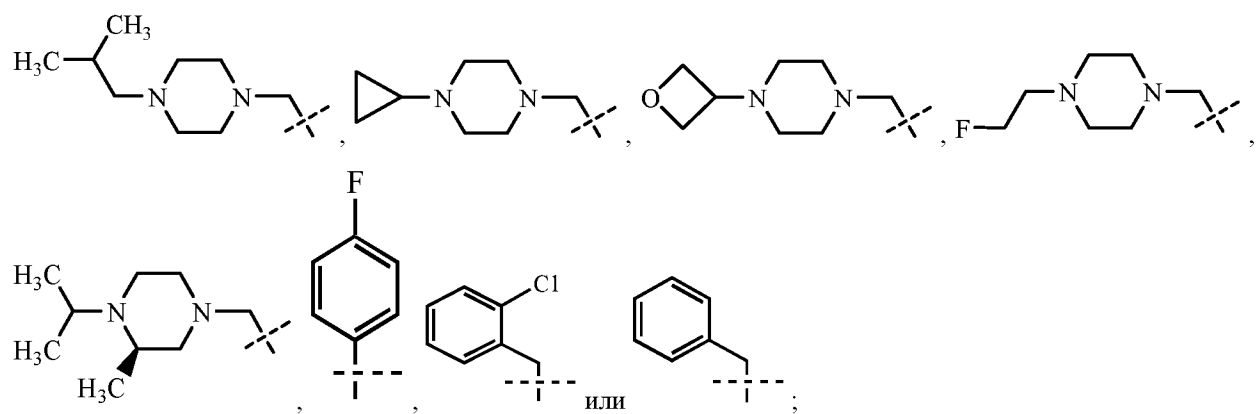


Z^3 представляет собой CH или N;

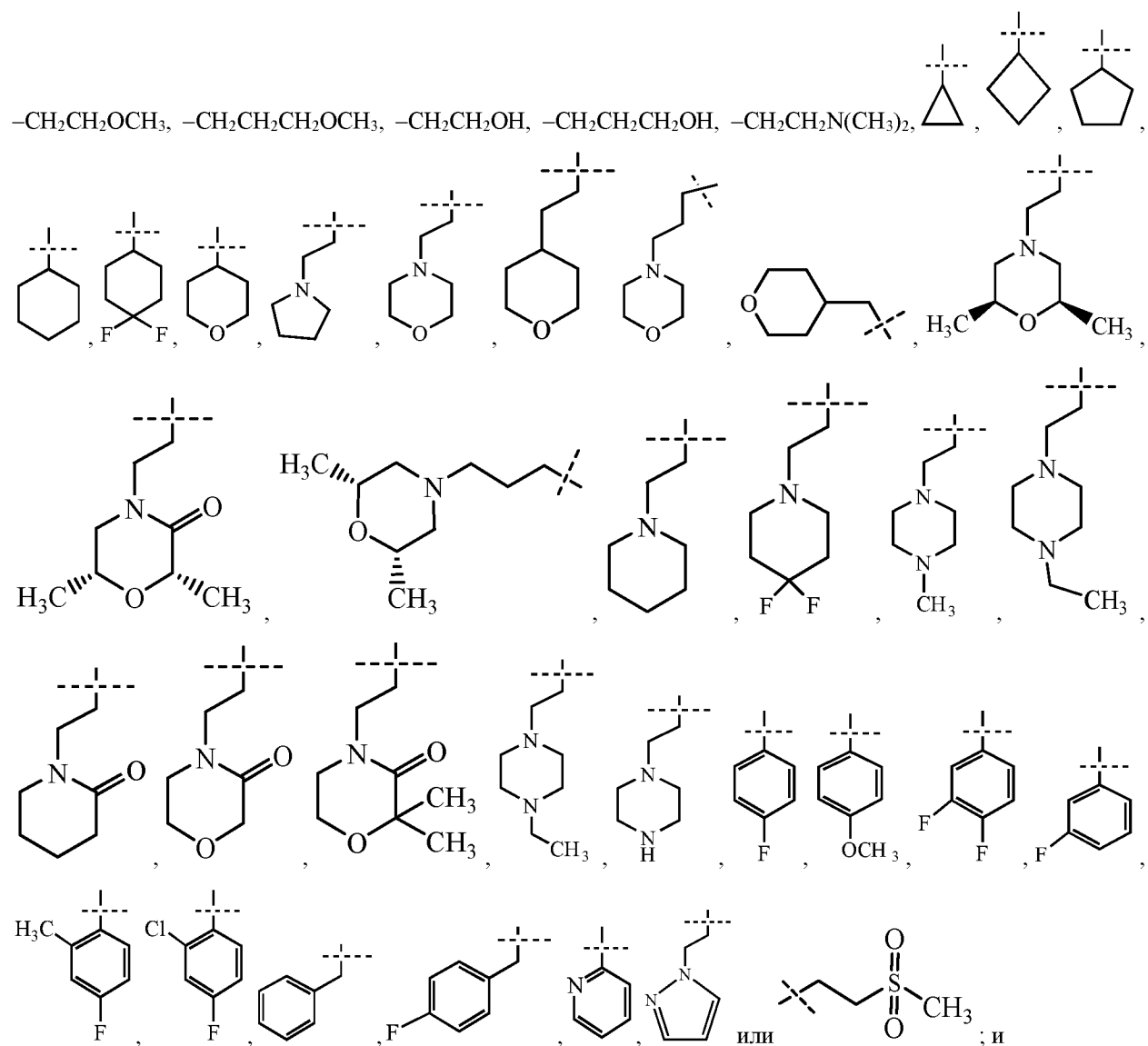
CC1(C)OC(C1)CC2=CC=CC=C2

R^2 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, изобутил, трифторметил, дифторметил, –





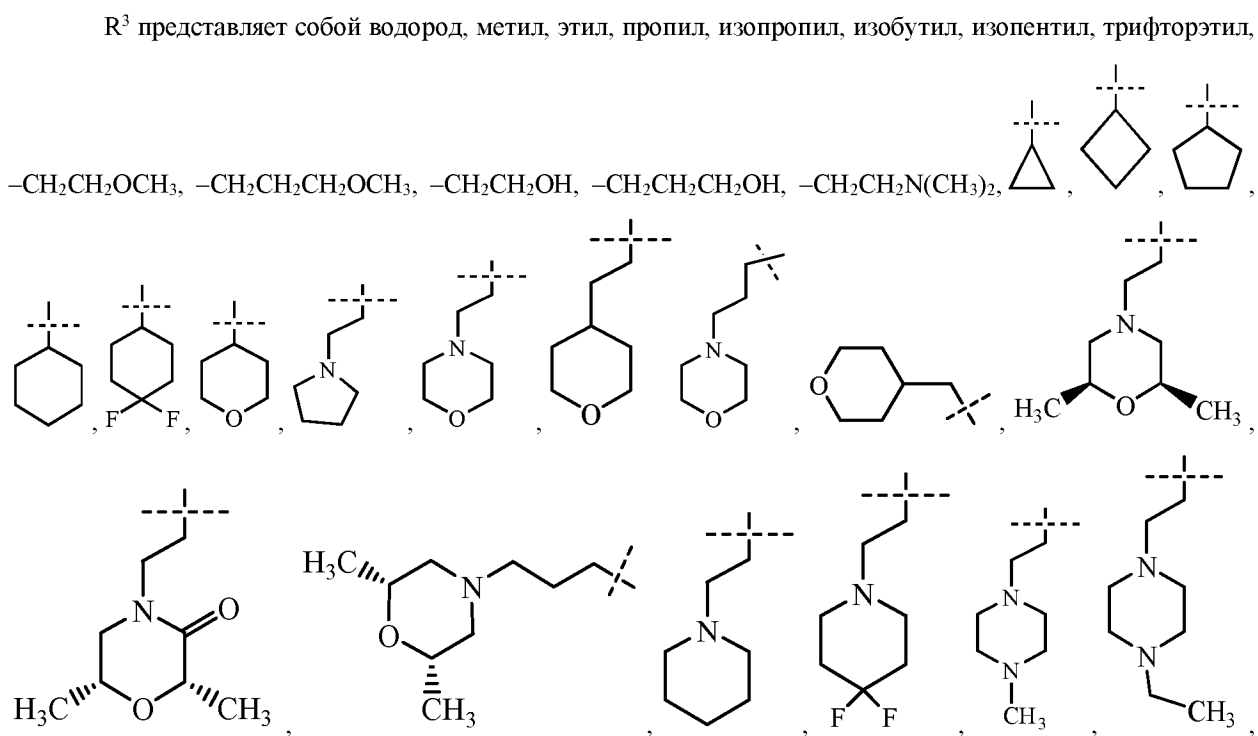
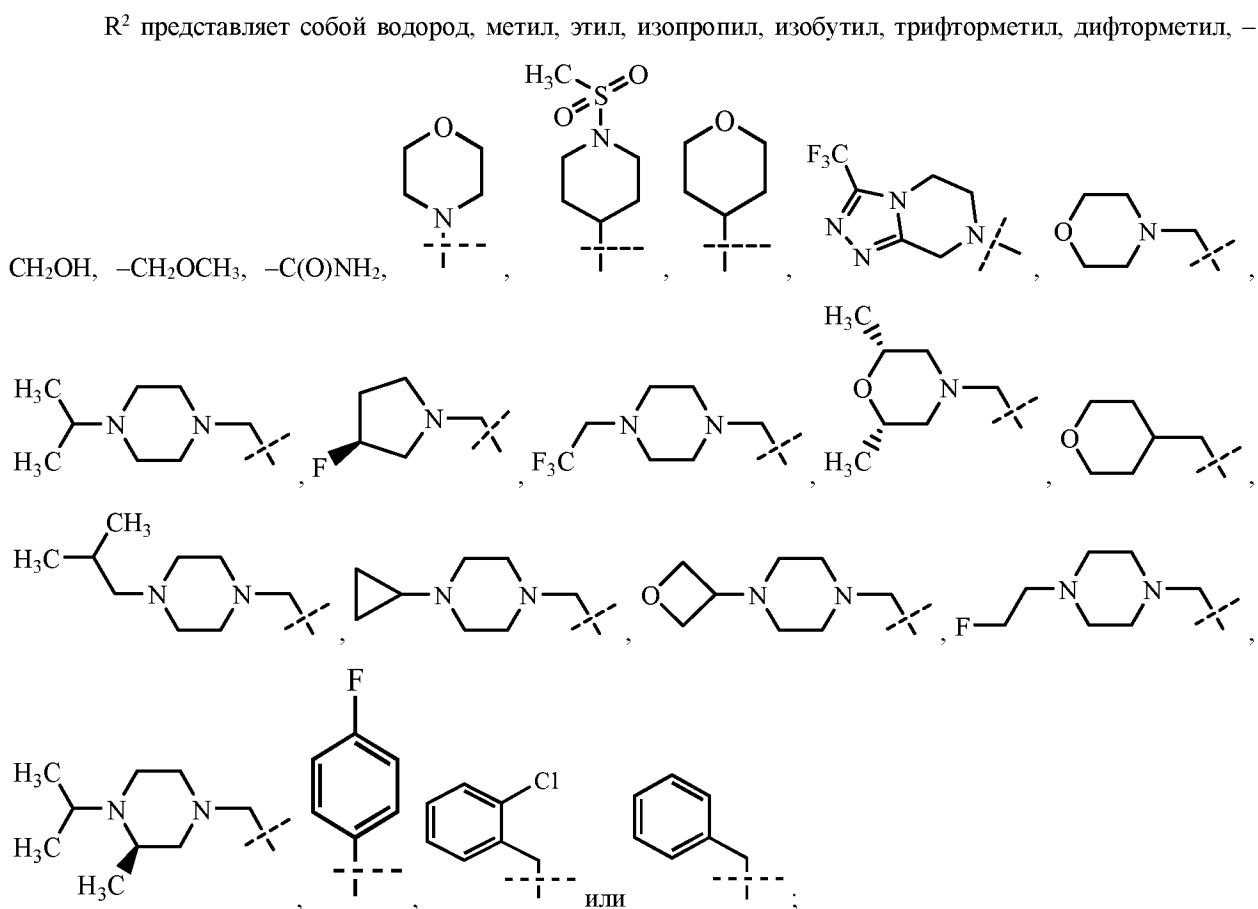
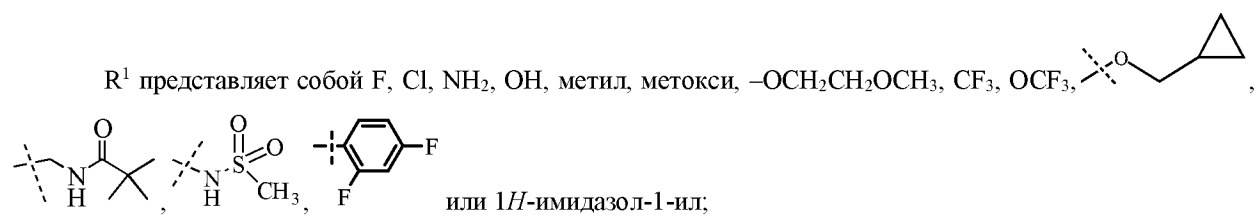
R^3 представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, изопентил, трифторэтил,

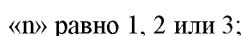


«n» равно 0, 1, 2 или 3;

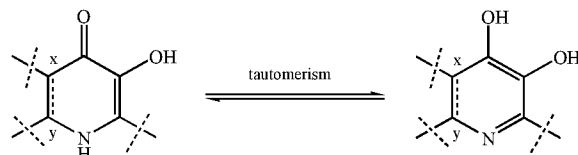
Согласно еще одному варианту реализации изобретения, конкретно предложены соединения формулы (II), где

Z^3 представляет собой CH_3 ;





Согласно одному варианту реализации изобретения, соединения формулы (I) (где X представляет собой NH) или формулы (II) (где X представляет собой NH), структурно охватывают все таутомерные формы, вне зависимости, существует ли данный таутомер в равновесии или преимущественно в одной форме. Такая таутомерная форма может быть отличной, или той же, когда данное соединение связывается с ферментом НАДФН-оксидазой.



Данное изобретение также относится к способу ингибирования НАДФН-оксидазы у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения данному субъекту одного или более соединений, описанных в данном документе, в количестве, эффективном, для ингибирования НАДФН.

37

Определения

Термины «галоген» или «гало» означают фтор (фторо), хлор (хлоро), бром (бромо) или йод (йодо).

Термин «алкил» относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной цепи, который содержит исключительно атомы углерода и водорода в основной цепи, не содержит ненасыщенные связи и содержит от одного до восьми атомов углерода (т.е. C_{1-8} алкил), и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. « C_{1-6} алкил» означает алкильную группу, которая имеет от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, 2-метилпропил (изобутил), н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), и 2,2-диметилпропил.

Термин «алкокси» означает алкильную группу, присоединенную через линкерный атом кислорода к остальной части молекулы (т.е. C_{1-8} алкокси). Иллюстративные примеры таких групп представляют собой $-OCH_3$ и $-OC_2H_5$.

Термин «алкоксиалкокси» означает алкокси группу, присоединенную через линкерный атом кислорода к остальной части молекулы (т.е. C_{1-8} алкокси). Примеры таких алкоксиалкокси фрагментов включают, но не ограничиваясь ими, $-OCH_2-CH_2OCH_3$ и $-OCH_2CH_2OC_2H_5$.

Термин «галоалкил» относится к по меньшей мере одной галогенной группе, (выбранной из F, Cl, Br или I), связанной с алкильной группой, как определено выше (т.е. гало- C_{1-8} алкил). Примеры такого галоалкильного фрагмента включают, но не ограничиваясь ими, трифторметильную, трифторэтильную, дифторметильную и фторметильную группы.

Термин «галоалкокси» относится к алкоксильной группе, замещенной одним или более атомами галогена (т. е. гало- C_{1-8} алкокси). Примеры «галогеналкокси» включают, но не ограничиваясь ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси, пентахлорэтокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси и 1-бромэтокси.

Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, где от одного до трех атомов водорода на различных атомах углерода заменены гидроксильными группами (т.е. гидрокси- C_{1-8} алкил). Примеры гидроксиалкильного фрагмента включают, но не ограничиваясь ими, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$ и $-CH(OH)C_2H_4OH$.

Термин «циклоалкил» означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до около 12 атомов углерода, например, C_{3-12} циклоалкил, такую как циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, пергидронафтильную, адамантильную и норборнильную группы, мостиковые циклические группы или спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил.

Термин «циклоалкилалкил» относится к циклическому кольцевому радикалу, имеющий от 3 до около 8 атомов углерода, непосредственно присоединенному к алкильной группе, например, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-8} алкил. Циклоалкилалкильная группа может быть присоединена к основной части молекулы любым атомом углерода в алкильной группе, что приводит к созданию стабильной структуры. Не ограничивающие примеры таких групп включают циклопропилметил, циклобутилэтил и цикlopентилэтил.

Термин «арил» относится к ароматическому радикалу, имеющему от 6 до 14 атомов углерода (т.е. C_{6-14} арил), в том числе моноциклическим, бициклическим и трициклическими ароматическим системам, таким как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Термин «арилалкил» относится к арильной группе, как определено выше, непосредственно связанной с алкильной группой, как определено выше, т.е. C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил, такой как $-CH_2C_6H_5$ и $-C_2H_4C_6H_5$.

Термин «гетероцикл» или «гетероциклическое кольцо», если не указано иное, относится к замещенному или незамещенному неароматическому от 3- до 15- членному кольцевому радикалу, который состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, фосфора, кислорода и серы. Гетероциклическое кольцо может быть моно-, би- или трициклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные, мостиковые или спиро-кольцевые системы, и атомы азота, фосфора, кислорода или серы в гетероциклическом кольцевом радикале могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота может быть необязательно кватернизован; также, если не ограничено определением, гетероциклическое кольцо или гетероцикл необязательно может содержать одну или более олефиновую связь(связи). Примеры таких гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, азепинил, азетидинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, хроманил, диоксолил, диоксафосфоланил, декагидроизохинолил, инданил, индолинил, изоиндолинил, изохроманил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксадиазолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, пергидроазепинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиперидинил, фенотиазинил, феноксазинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолинил, тиазолидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид и тиаморфолинил сульфон. Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной части молекулы любым гетероатомом или атомом углерода, что приводит к созданию стабильной структуры.

Термин «гетероциклалил» относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, непосредственно связанному с алкильной группой (т.е. гетероцикл- C_{1-8} алкил). Гетероциклалильный радикал может быть присоединен к основной части молекулы любым атомом углерода в алкильной группе, что приводит к созданию стабильной структуры.

Термин «гетероарил», если не указано иное, относится к замещенному или незамещенному от 5- до 14- членному ароматическому гетероциклическому кольцевому радикалу с одним или более гетероатомом(гетероатомами), независимо выбранными из N, O или S. Данный гетероарил может являться моно-, би- или трициклической кольцевой системой. Гетероарильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной части молекулы любым гетероатомом или атомом углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Примеры таких гетероарильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, оксазол, изоксазол, имидазол, фурил, индол, изоиндол, пиррол, пирозол, триазол, триазинил, тетразол, тиенил, тиазол, изотиазол, пиридил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, бензофуранил, бензотиазол, бензоксазол, бензимидазол, бензотиенил, бензопиранил, карбазол, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, хинолил, изохинолил, тиадиазол, индазол, индолизинил, акридинил, феназинил и фталазинил.

Термин «гетероарилалкил» относится к гетероарильному кольцевому радикалу, непосредственно связанному с алкильной группой (т.е. гетероарил- C_{1-8} алкил). Гетероарилалкильный радикал может быть присоединен к основной части молекулы любым атомом углерода в алкильной группе, что приводит к созданию стабильной структуры.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» включает соли, полученные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, гидрокарбонат, гидросульфат, гидротартрат, борат, бромид, камфорсульфонат,

карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, трииодид и валерат. Примеры солей, полученных из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия и цинка.

Термин «лечить» или «лечение» заболевания, расстройства или состояния включает: (a) предотвращение или задержку появления клинических симптомов заболевания, расстройства или состояния развивающегося у субъекта, который может быть пораженным или предрасположенным к заболеванию, расстройству или состоянию, но еще не испытывает или показывает клинических или субклинических симптомов заболевания, расстройства или состояния; (b) ингибирование заболевания, расстройства или состояния, т.е. остановку или ослабление развития заболевания или, по крайней мере, одного из его клинических или субклинических симптомов; или (c) ослабление заболевания, т.е. приведение к регрессии заболевания, расстройства или состояния или, по крайней мере, одного из его клинических или субклинических симптомов.

Термин «субъект» включает млекопитающих (особенно людей) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние животные, включая кошек и собак) и не домашних животных (таких как дикая фауна).

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, расстройства или состояния, является достаточным для осуществления такого лечения. «Терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и возраста, массы тела, физического состояния и отзывчивости у субъекта, подлежащего лечению.

Соединение, описанное в данной заявке на патент, может образовывать соли. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, образующих часть данной заявки на патент, включают соли, полученные из неорганических оснований, соли органических оснований, соли хиральных оснований, соли природных аминокислот и соли неприродных аминокислот.

Некоторые соединения данной заявки на патент способны существовать в стереоизомерных формах (например, диастереомеры и энантиомеры). В отношении соединений, описываемых общей формулой (I) данная заявка на патент распространяется на данные стереоизомерные формы и их смеси. В некой степени, в предшествующем уровне техники известен синтез или разделение отдельных стереоизомеров, различные стереоизомерные формы в данной заявке на патент могут быть отделены друг от друга способом, известным в данной области техники, или данный изомер может быть получен путем стереоспецифического или асимметрического синтеза. Таутомерные формы и смеси соединений, описанные в данном документе, также включаются. Кроме того следует понимать, что соединения по данному изобретению могут существовать в сольватированных формах (например, гидраты), а также в несольватированных формах, и что данное изобретение охватывает все такие формы.

Фармацевтические Композиции

Соединения по данному изобретению как правило вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены с применением методик, хорошо известных в области фармацевтики, и содержат, по меньшей мере, одно соединение по данному изобретению. Фармацевтическая композиция по данной заявке на патент содержит одно или более соединений, описанных в данном документе, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Как правило, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, являются одобренными регулирующими органами или, как правило, считаются безопасными для использования человеком или животным. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, носители, разбавители, скользящие и смазывающие вещества, консерванты, буферные агенты, хелатирующие агенты, полимеры, гелеобразующие агенты, загустители, растворители и тому подобное.

Примеры пригодных носителей включают, но не ограничиваются ими, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, каолин, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, гуммиарабик, стеариновую кислоту, низшие алкильные эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

Данная фармацевтическая композиция может также включать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих агентов, суспендирующих агентов, консервантов, буферов, подсластителей, ароматизаторов, красителей или любую комбинацию вышеперечисленного.

Данные фармацевтические композиции могут быть в обычных формах, например, капсулах, таблетках, растворах, суспензиях, инъекциях или продуктах для местного применения. Кроме того, фармацевтическая композиция по данному изобретению может быть составлена таким образом, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения.

Введение соединений по данному изобретению, в чистом виде или в виде соответствующей фармацевтической композиции может быть осуществлено с применением любого из приемлемых путей введения фармацевтических композиций. Способ введения может представлять собой любой способ, который эффективно транспортирует активное соединение по данной заявке на патент к соответствующему или требуемому месту действия. Пригодные способы введения включают, но не ограничиваются ими, оральный, назальный, буккальный, кожный, внутрикожный, чрескожный, парентеральный, ректальный, подкожный, внутривенный, интрауретральный, внутримышечный или местный.

Твердые пероральные составы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы (мягкие или твердые желатиновые), драже (содержащие активный ингредиент в виде порошка или гранул), пастилки и леденцы.

Жидкие составы включают, но не ограничиваются ими, сиропы, эмульсии и стерильные инъекционные жидкости, такие как суспензии или растворы.

Местные дозированные составы данных соединений включают мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, импрегнированные повязки, и могут содержать соответствующие обычные добавки, такие как консерванты, растворители, способствующее проникновению лекарственного средства.

Фармацевтические композиции по данной заявке на патент могут быть получены обычными способами, например, как описано в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^е Изд., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins).

Пригодные дозы данных соединений для применения в лечении заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, могут быть определены специалистами в данной области техники. Терапевтические дозы, как правило, определяют в ходе исследования диапазона доз для человека на основе предварительных данных, полученных от исследований на животных. Дозы должны быть достаточными, чтобы привести к желаемой терапевтической пользе, не вызывая нежелательные побочные эффекты. Способ введения, дозированные формы и пригодные фармацевтические вспомогательное вещество могут быть также использованы и скорректированы специалистами в данной области техники. Все изменения и модификации предусмотрены в пределах объема данной заявки на патент.

Способы лечения

Соединения по данной заявке на патент ингибируют активность НАДФН-оксидазы (никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксидазы), т.е. они предотвращают или подавляют действие НАДФН-оксидазы и/или вызывают модулирующий эффект НАДФН-оксидазы, тем самым снижая генерирование активных форм кислорода (АФК). Соединения по данному изобретению, являются, таким образом, полезными при лечении различных заболеваний и расстройств, опосредованных АФК, полученными из НАДФН-оксидазы.

Ожидается, что соединения по данной заявке на патент, таким образом, будут полезным при лечении боли, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых расстройств, эндокринных расстройств, респираторных расстройств, нарушений обмена веществ, кожных расстройств, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных расстройств, заболеваний почек, репродуктивных расстройств, эндокринных расстройств, заболеваний, поражающих глаз и/или хрусталик и/или состояний, влияющих на внутреннее ухо, заболеваний печени, рака, аллергических расстройств, травм, септического, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний или расстройств желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза, ангиогенез-зависимых состояний, а также инфекции легких, острого повреждения легких, легочной артериальной гипертензии, обструктивных заболеваний легких, фиброзного заболевания легких, и рака.

Термин «боль» включает, но не ограничиваясь ими, ноцицептивную боль, зубную боль, сердечную боль, возникающую от ишемического миокарда, боль вследствие мигрени, острую боль, хроническую боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, боль из-за невралгии (например, постгерпетической невралгии или невралгии тройничного нерва), боль в связи с диабетической невропатией, боль нижней части спины и шеи, дисменорею, головную боль, мигрень (острую и профилактическое лечение), зубную боль, растяжения и деформации, острые, подострые и хронические синдромы костно-мышечной боли такие как бурсит, ожоги, травмы, боль после хирургических (послеоперационная боль) и стоматологических процедур, а также превентивное лечение хирургической боли, боли при раке и воспалительных болезненных состояний, таких как миозит, синовит, острая подагра, анкилозирующий спондилит и артрит (включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит и остеоартрит).

Термин «воспалительное заболевание» включает, но не ограничиваясь этим, воспалительные заболевания кишечника, сепсис, септический шок, синдром расстройства дыхания у взрослых, панкреатит, шок, вызванный травмой, астму, бронхиальную астму, аллергический ринит, ревматоидный артрит, хронический ревматоидный артрит, атеросклероз, внутримозговое кровоизлияние, инфаркт головного мозга, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, псориаз, кистозный фиброз, фиброз печени, инсульт, острый бронхит, хронический бронхит, острый бронхолит, хронический бронхолит, остеоартрит, подагру, миелит, анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, псориазический артрит, спондилоартрит, ювенильный артрит

или ювенильный анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, инфекционный артрит или артрит после инфекции, гонококковый артрит, сифилитический артрит, болезнь Лайма, артрит, индуцированный «синдромом ангиита», узелковый полиартериит, анафилактический ангиит, гранулематоз Лугенка, ревматоидную полимиалгию, ревматизм клеток суставов, артрит отложений кристаллов кальция, псевдоподагру, неартритный ревматизм, бурсит, тендовагинит, надвыростовое воспаление (теннисный локоть), кистевой туннельный синдром, травму повторяющихся нагрузок (печатание), смешанную форму артрита, невропатическую артропатию, геморрагический артрит, пелиоз сосудов, гипертрофическую остеоартропатию, многоочаговый ретикулогистиоцитоз, артрит, индуцированный специфическими заболеваниями, пигментацию крови, серповидно-клеточную анемию и другую абнормальность гемоглобина, гиперлиппротеинемия, дисгаммаглобулинемию, гиперпаратиреоз, акромегалию, семейную средиземноморскую лихорадку, болезнь Бехчета, системное аутоиммунное эритематозное заболевание, рассеянный склероз и болезнь Крона или заболевания, такие как рецидивирующий полихондрит или хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Термин «аутоиммунные заболевания» будет понятен специалистам в данной области техники для обозначения состояния, которое происходит, когда иммунная система ошибочно атакует и разрушает здоровые ткани тела. Аутоиммунное заболевание может привести к разрушению одного или нескольких типов тканей тела, аномальному росту органа и изменению в функции органа. Аутоиммунное заболевание может повлиять на один или несколько органов или тканей типа, которые включают в себя, но не ограничиваются ими, кровеносные сосуды, соединительную ткань, эндокринные железы, такие как щитовидная железа или поджелудочная железа, суставы, мышцы, красные кровяные клетки, и кожу. Примеры аутоиммунных (или связанных с аутоиммунными) расстройств включают рассеянный склероз, артрит, склеродермию, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона, желудочно-кишечное расстройство, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, колит, язвенный колит, синдром Шегрена, атопический дерматит, неврит глазного нерва, респираторное расстройство, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, диабет типа I, оптиконевромиелит, миастению Гавис, увеит, синдром Гийена-Барре, псориазический артрит, базедову болезнь, аллергию, остеоартрит, болезнь Кавасаки, лейшманиоз слизистой оболочки, тиреоидит Хашимото, пернициозную анемию, болезнь Аддисона, системную красную волчанку, дерматомиозит, синдром Шегрена, красную волчанку, тяжелую миастению, реактивный артрит, целиакию - спрю (глютен-чувствительную энтеропатию), базедову болезнь, тимопоз и волчанку.

Термин «заболевание костей» включает, но не ограничиваясь ими, остеопороз, остеосклероз, периодонтит и гиперпаратиреоз.

Термин «сердечно-сосудистые заболевания» включает атеросклероз, особенно заболевания или расстройства, связанные с эндотелиальной дисфункцией, включая, но не ограничиваясь ими гипертензию, сердечно-сосудистые осложнения при диабете типа I или II, гиперплазию интимы, ишемическую болезнь сердца, мозговой, коронарный или артериальный вазоспазм, дисфункцию эндотелия, сердечную недостаточность, включая застойную сердечную недостаточность, заболевание периферических артерий, рестеноз, травму, вызванной стентом, инсульт, ишемический приступ, осложнения сосудов, такие как после трансплантации органов, инфаркт миокарда, гипертензию, образование атеросклеротических бляшек, агрегацию тромбоцитов, стенокардию, аневризму, расслоение аорты, ишемическую болезнь сердца, гипертрофию сердца, легочную эмболию, тромботические события, в том числе тромбоз глубоких вен, повреждение, причиненное после ишемии восстановлением кровотока или доставки кислорода, как при

трансплантации органов, операции на открытом сердце, пластической операции на сосудах, геморрагическом шоке, ангиопластике ишемических органов, в том числе сердца, головного мозга, печени, почек, сетчатки и кишечника.

Термин «респираторные заболевания» включает, но не ограничиваясь ими, астму, кашель, бронхиальную астму, бронхит, аллергический ринит, острый респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, вирусную инфекцию легких (грипп), легочную гипертензию, идиопатический легочный фиброз, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) и обострения при ХОБЛ.

«Аллергическое расстройство» включает, но не ограничиваясь ими, кашель, поллиноз и астму. «Нарушение обмена веществ» включает, но не ограничиваясь ими, ожирение, метаболический синдром и диабет типа II. «Заболевание кожи» включает, но не ограничиваясь ими, псориаз, экзему, дерматит, заживление ран и формирование рубца.

«Нейродегенеративное заболевание» включает заболевание или состояние, характеризующееся дегенерацией или изменением центральной нервной системы (ЦНС), особенно на уровне нейронов, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, эпилепсия и мышечная дистрофия. Кроме того, данный термин включает нейровоспалительные и демиелинизирующие состояния или болезни, такие как лейкоэнцефалопатии и лейкодистрофии. Термин «демиелинизирующий» относится к состоянию или заболеванию центральной нервной системы, включающему дегенерацию миелина вокруг аксонов. Подразумевается, что в контексте данного изобретения термин демиелинизирующая болезнь включает состояния, которые включают процесс, который демиелинизирует клетки, такой как рассеянный склероз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), миелопатии, любое нейровоспалительное состояние с участием аутореактивных лейкоцитов в ЦНС, врожденное метаболическое расстройство, невропатия с аномальной миелинизацией, демиелинизация, индуцированная лекарственными соединениями, демиелинизация, индуцированная облучением, наследственное демиелинизирующее состояние, демиелинизирующее состояние, индуцированное прионами, демиелинизация, индуцированная энцефалитом или травма спинного мозга. Предпочтительно, данное состояние представляет собой рассеянный склероз.

«Заболевание почек» включает, но не ограничиваясь ими, диабетическую нефропатию, почечную недостаточность, гломерулонефрит, нефротоксичность аминогликозидов и соединений платины и гиперактивный мочевой пузырь. В конкретном варианте реализации изобретения данный термин согласно данному изобретению включает хронические заболевания или расстройства почек. «Расстройство репродукции» включает, но не ограничиваясь ими, эректильную дисфункцию, нарушения фертильности, гипертрофию предстательной железы и доброкачественную гипертрофию предстательной железы.

«Заболевание, поражающее глаза и/или хрусталик» включает, но не ограничиваясь ими, катаракту, включая диабетическую катаракту, повторное помутнение хрусталика после хирургии при катаракте, диабетическую и другие формы ретинопатии. «Заболевание, поражающее внутреннее ухо» включает старческую глухоту, шум в ушах, болезнь Меньера и другие проблемы равновесия, утрикулолитиаз, вестибулярную мигрень, потеря слуха, индуцированная шумом и потеря слуха, индуцированная лекарственными соединениями (ототоксичность).

Термин «рак» включает, но не ограничиваясь ими, карциному (например, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, саркому эндотелия, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиому, остеомит, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной

железы, рак легких, немелкоклеточный рак легкого, рак простаты, рак яичника, рак почки, карциному простаты, плоскоклеточный рак, базалиому, аденокарциному, карциному потовых желёз, карциному сальной железы, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному или гепатоцеллюлярную карциному.

Термин «болезни печени» включает, но не ограничиваясь ими, гепатит, фиброз печени, алкогольную болезнь печени, жировую болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), первичный билиарный цирроз печени или цирроз печени.

Соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении заболеваний или расстройств, опосредованных АФК производных от НАДФН-оксидазы.

Соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении боли, воспалительных заболеваний, заболеваний костей, сердечно-сосудистых расстройств, эндокринных расстройств, респираторных расстройств, нарушений обмена веществ, кожных расстройств, нейровоспалительных и/или нейродегенеративных расстройств, заболеваний почек, репродуктивных расстройств, эндокринных расстройств, заболеваний, поражающих глаз и/или хрусталик и/или состояний, влияющих на внутреннее ухо, заболеваний печени, рака, аллергических расстройств, травм, септического, геморрагического и анафилактического шока, заболеваний или расстройств желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза, ангиогенез-зависимых состояний, а также инфекции легких, острого повреждения легких, легочной артериальной гипертензии, обструктивных заболеваний легких, фиброзных заболеваний, фиброзного заболевания легких, и рака.

В одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении боли, включая, ноцицептивную боль, зубную боль, сердечную боль, возникающую от ишемического миокарда, боль вследствие мигрени, острую боль, хроническую боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, боль из-за невралгии (например, постгерпетической невралгии или невралгии тройничного нерва), боль в связи с диабетической невропатией, зубную боль, боль нижней части спины и шеи, дисменорею, головную боль, мигрень (острую и профилактическое лечение), зубную боль, растяжения и деформации, острые, подострые и хронические синдромы костно-мышечной боли такие как бурсит, ожоги, травмы, боль после хирургических (послеоперационная боль) и стоматологических процедур, а также превентивное лечение хирургической боли, боли при раке и воспалительных болезненных состояний, таких как миозит, синовит, острая подагра, анкилозирующий спондилит и артрит (включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит и остеоартрит).

В другом варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении боли, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых расстройств, респираторных расстройств, нарушений обмена веществ, кожных заболеваний, заболеваний почек, заболеваний печени или аллергических расстройств.

В другом варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении боли или воспаления.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении боли.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении хронической боли, острой боли или невропатической боли.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении воспалительных состояний боли.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении воспалительных расстройств.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении нарушений обмена веществ.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении диабета.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении диабета типа II.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении респираторного расстройства.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении муковисцидоза, кашля, астмы, идиопатического легочного фиброза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или обострения при ХОБЛ.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении муковисцидоза или идиопатического легочного фиброза.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении идиопатического легочного фиброза.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении аллергических заболеваний.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении астмы.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении кашля.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении аутоиммунных заболеваний.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении склеродермии.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении расстройства почек.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении диабетической нефропатии.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении боли при диабетической нефропатии.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении заболевания костей.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении остеопороза.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении заболеваний или состояний болезни, таких как боль, диабет, муковисцидоз, остеопороз, астма, кашель, хронические обструктивные болезни легких, обострения при ХОБЛ, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак простаты, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный цирроз печени или цирроз печени.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении муковисцидоза, кашля, астмы, идиопатического легочного фиброза, хронической обструктивной болезни легких или обострения при ХОБЛ.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, первичного билиарного цирроза печени или цирроза печени.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении неалкогольной жировой болезни печени.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении неалкогольного стеатогепатита.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении первичного билиарного цирроза печени.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении цирроза печени.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы или рака простаты.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении рака легкого.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении немелкоклеточного рака легкого.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении рака молочной железы.

В еще одном варианте реализации изобретения соединения по данной заявке на патент являются полезными при лечении рака простаты.

Данная заявка на патент относится к применению данных соединений в получении лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных АФК производным от НАДФН-оксидазы.

Соединения по данной заявке на патент указаны и в терапевтическом и/или в профилактическом лечении вышеуказанных состояний. Для вышеупомянутых терапевтических применений вводимая доза будет, конечно, варьировать в зависимости от применяемого соединения, способа введения, требуемого лечения и указанного расстройства. Суточная доза соединения по данному изобретению может находиться в диапазоне от 0,05 мг/кг до 100 мг/кг.

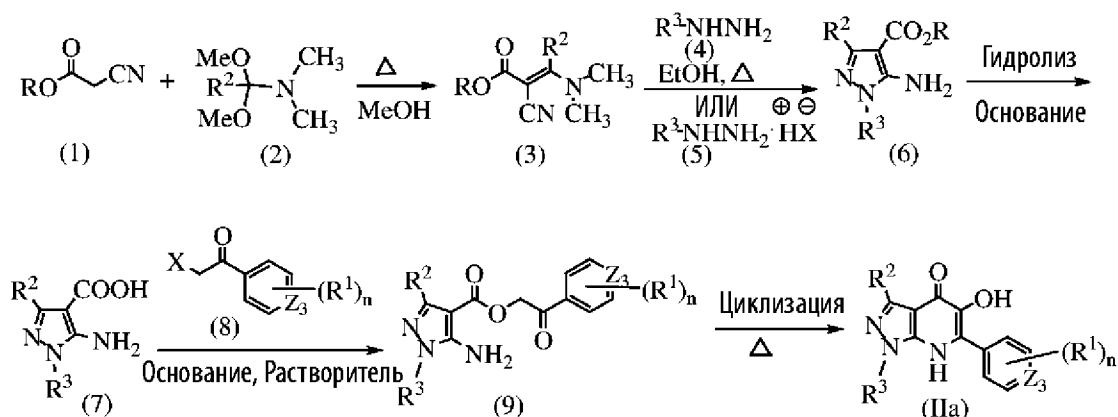
Общие Методы Получения

Соединения, описанные в данном документе, включая соединения общей формулы (I), (II), и конкретные примеры, получены методами, известными специалистам в данной области техники, на основе последовательностей реакций, изображенных на схемах 1-20, а также другими методами. Кроме того, в следующих схемах синтеза, в которых упоминаются конкретные кислоты, основания, реагенты, агенты для каплинга, растворители и т.д., следует понимать, что другие пригодные кислоты, основания, реагенты, агенты для каплинга и т.д., могут быть использованы и являются включенными в пределы объема данного изобретения. Соединения, полученные с применением общих последовательностей реакций могут быть недостаточно чистыми. Данные соединения могут быть очищены с применением любого из способов очистки органических соединений, известных специалистам в данной области техники, например, кристаллизацией

или колоночной хроматографии с использованием с силикагелем или оксидом алюминия с использованием различных растворителей в подходящих соотношениях.

Общий подход для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридиновых общей формулы (IIa) [где Z^3 , R, R^1 , R^2 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 1.

Схема Синтеза 1

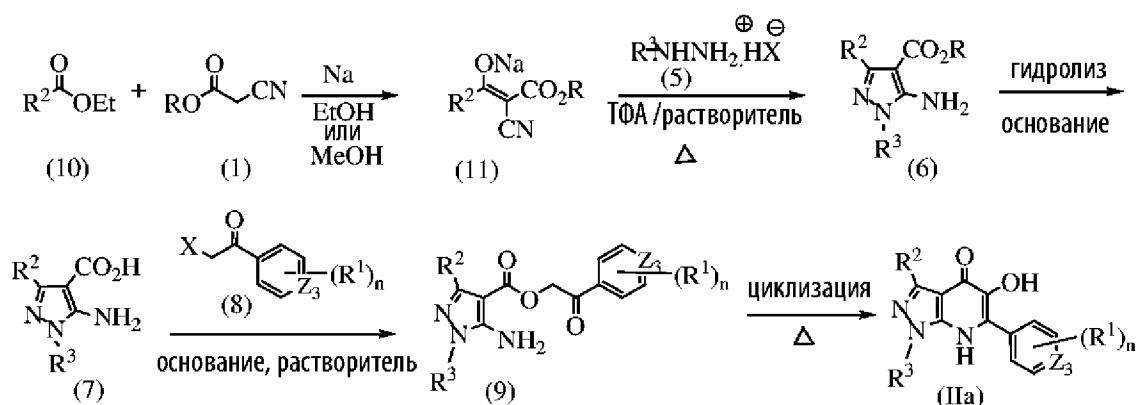


Реакция алкил цианоацетата формулы (1) с соответствующим ацеталем формулы (2) в пригодном растворителе при повышенной температуре приводит к получению соответствующего енамина формулы (3). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может быть выбран из этанола, метанола и ДМФА. В одном варианте реализации изобретения соответствующий ацеталь формулы (2) может быть выбран из диметилацетала *N,N'*-диметилформамида и диметилацетала *N,N'*-диметилацетамида. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить при повышенной температуре. В одном варианте реализации изобретения данная повышенная температура может находиться в диапазоне от 50 °C до 150 °C. Межмолекулярная циклизация енамина формулы (3) с подходящим образом замещенным гидразином формулы (4) в пригодном растворителе приводит к получению сложного эфира аминопиразола формулы (6). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой этанол. В одном варианте реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. В альтернативном варианте, сложный эфир аминопиразола формулы (6) может быть получен межмолекулярной циклизацией енамина формулы (3) с солью подходящим образом замещенного гидразина формулы (5) в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание могут быть выбрано из *N,N*-диизопропилэтиламина, триэтиламина, гидроксида натрия и гидроксида калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может быть выбран из сухого этанола и сухого метанола. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой сухой этанол. В одном варианте реализации изобретения данная соль подходящим образом замещенного гидразина представляет собой сульфат метилгидразина. Гидролиз сложного эфира аминопиразола формулы (6) с применением пригодного основания в смеси пригодных растворителей приводит к получению соответствующей аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (7). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного

основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид калия или гидроксид натрия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии смеси пригодных растворителей. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей представляет собой воду и этанол, или воду и метанол. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей находится в подходящих пропорциях. В одном варианте реализации изобретения соответствующие пропорции составляют 1:3. Реакция кросс-сочетания аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (7) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания в присутствии пригодного растворителя приводит к получению соединения формулы (9). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (9) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к пиразоло[3,4-*b*]пиридиному общей формулы (IIa). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Другой подход для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (IIa) [где Z^3 , R, R^1 , R^2 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 2.

Схема Синтеза 2

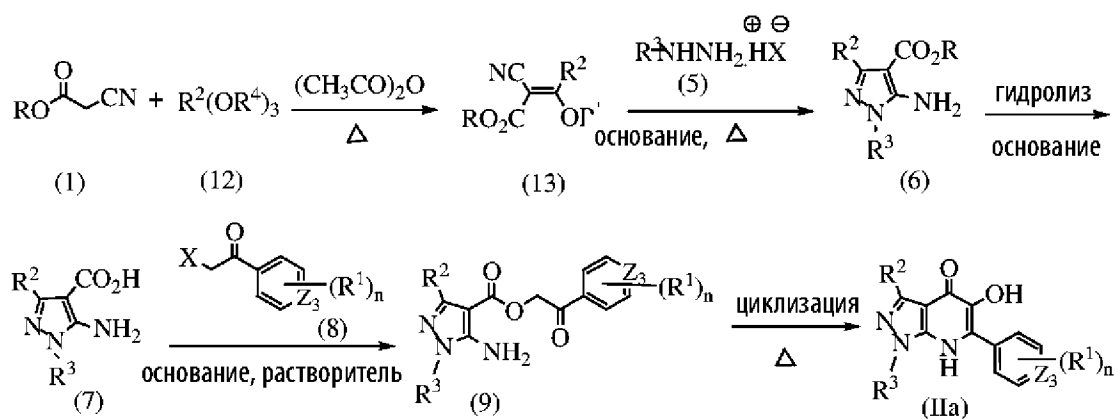


Конденсация подходящим образом замещенного сложного эфира формулы (10) и алкил цианоацетата формулы (1) с применением пригодного основания приводит к получению соответствующей натриевой соли ненасыщенного гидроксиэфира формулы (11). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой этилат натрия или метилат натрия. Межмолекулярная циклизация соединения формулы (11) с солью подходящим образом замещенного гидразина формулы (5) в присутствии трифторуксусной кислоты и пригодного растворителя приводит к получению сложного эфира аминопиразола формулы (6). В одном варианте реализации изобретения данная соль подходящим образом замещенного гидразина представляет собой сульфат метилгидразина. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой диэтилкарбонат или диметилкарбонат. Гидролиз сложного эфира аминопиразола формулы (6) с применением пригодного

основания в смеси пригодных растворителей приводит к получению соответствующей аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (7). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии смеси пригодных растворителей. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей представляет собой воду и этанол, или воду и метанол. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей находится в подходящих пропорциях. В одном варианте реализации изобретения соответствующие пропорции составляют 1:3. Реакция кросс-сочетания аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (7) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) в присутствии пригодного растворителя с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (9). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (9) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (IIa). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Другой подход для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (IIa) [где Z^3 , R, R^1 , R^2 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 3.

Схема Синтеза 3

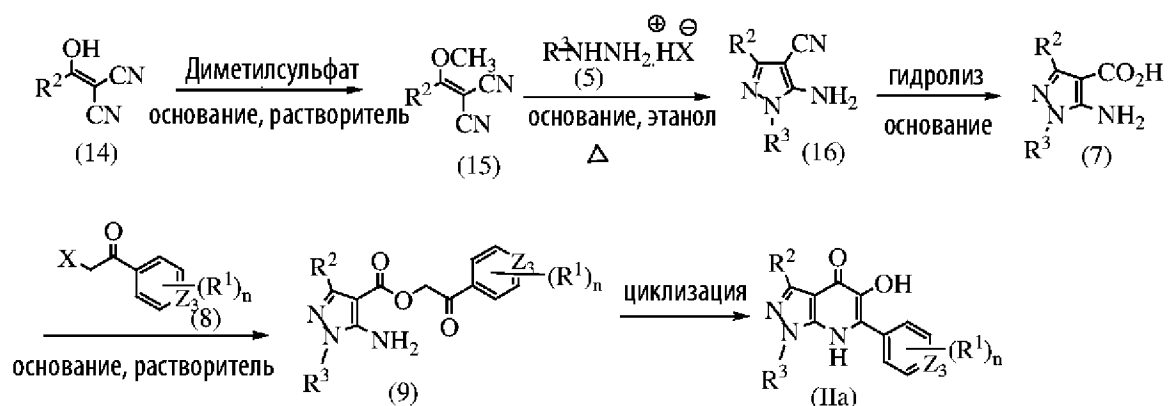


Реакция алкил цианоацетата формулы (1) с триалкил ортопроизводным формулы (12) [где «R» представляет собой C_{1-4} алкил] с использованием пригодного реагента приводит к получению алкил 2-циано-3-алкоксиакрилата формулы (13). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в пригодном реагенте. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный реагент представляет собой уксусный ангидрид. Межмолекулярная циклизация соединения формулы (13) с алкил или арил гидразином или его солями, такими как сульфат или гидрохлорид формулы (5) в присутствии пригодного основания приводит к получению сложного эфира аминопиразола формулы (6). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой этанол. В одном варианте

реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Гидролиз сложного эфира аминопиразола формулы (6) с применением пригодного основания приводит к получению соответствующей аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (7). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. Реакция кросс-сочетания аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (7) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (9). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (9) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (IIa). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Альтернативный подход для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (IIa) [где Z^3 , R^1 , R^2 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 4.

Схема Синтеза 4

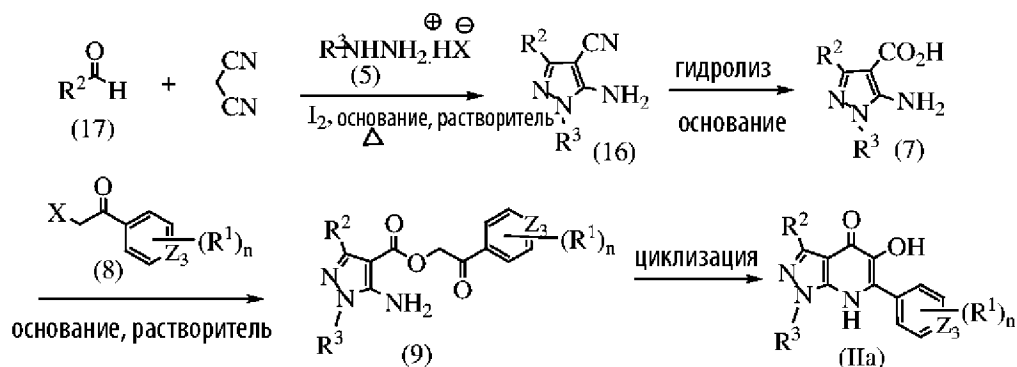


Исходный материал (14) может быть получен известным способом реакцией малононитрила с подходящим образом замещенным хлорангидридом кислоты с использованием пригодного основания в пригодном растворителе. Метилирование гидроксидицианоэтилена (14) с использованием диметилсульфата или метилиодида в присутствии пригодного основания приводит к получению соответствующего метоксициано производного формулы (15). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид натрия. Межмолекулярная циклизация соединения формулы (15) с солью подходящим образом замещенного гидразина формулы (5) в присутствии пригодного основания и пригодного растворителя приводит к получению 5-амино-4-цианопиразола формулы (16). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой этанол. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание для данной реакции может быть выбрано из *N,N*-диизопропилэтиламина или триэтиламина. В одном варианте реализации

изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Водный гидролиз соединения формулы (16) с использованием пригодного основания приводит к получению пиразолкарбоновой кислоты формулы (7). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. Реакция кросс-сочетания пиразолкарбоновой кислоты (7) с подходящим образом замещенным галогенидом формулы (8) в присутствии пригодного растворителя с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (9). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (9) в присутствии пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (IIa). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Другой подход для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (IIa) [где Z^3 , R^1 , R^2 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 5.

Схема Синтеза 5

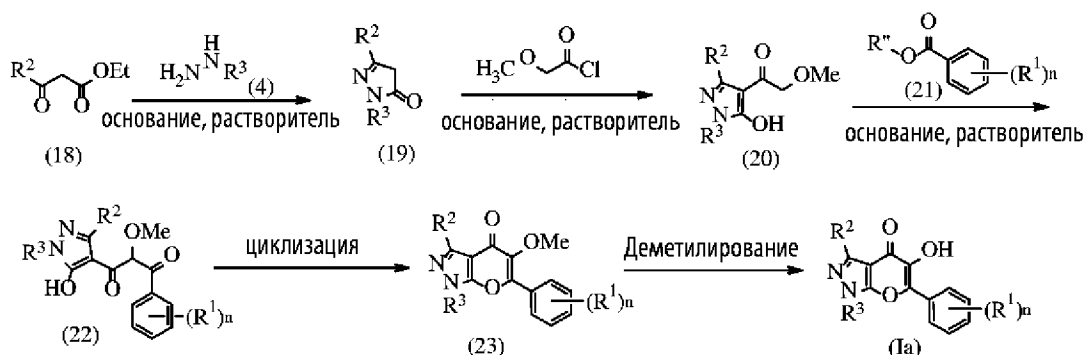


Реакция подходящим образом замещенного альдегида формулы (17) с малононитрилом с использованием пригодного основания с последующей межмолекулярной циклизацией с использованием соли подходящим образом замещенного гидразина формулы (5) в присутствии йода приводит к получению 5-амино-4-цианопиразола (16). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В одном варианте реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Водный гидролиз 5-амино-цианопиразола (16) с использованием основных или кислых условий приводит к получению пиразолкарбоновой кислоты формулы (7). Реакция кросс-сочетания пиразолкарбоновой кислоты (7) с подходящим образом замещенным галогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (9). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации

изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (9) в присутствии пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (IIa). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Синтетический подход для синтеза замещенных 5-гидрокси-6-арилпирано[2,3-с]пиразол-4(1*H*)-онов общей формулы (Ia), [где R^1 , R^2 , R^3 и «n» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 6.

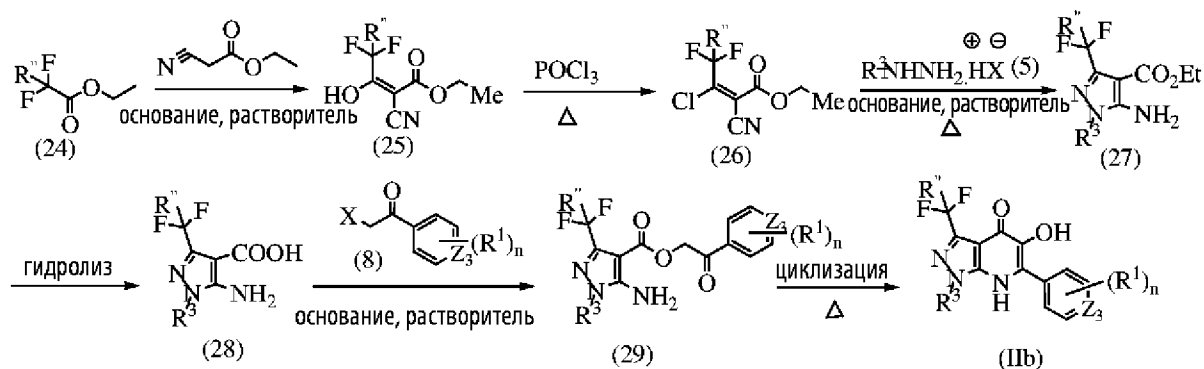
Схема Синтеза 6



Реакция производного β -кетосложного эфира формулы (18) с подходящим образом замещенным гидразином формулы (4) в присутствии пригодного основания приводит к получению производное пиразолона формулы (19). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии подходящим образом замещенного гидразина. В одном варианте реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Реакция производного пиразолона формулы (19) с метоксиацетилхлоридом в присутствии пригодного основания приводит к получению производного пиразоло-2-метоксиэтанола (20). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид кальция. Конденсация Кляйзена пиразоло-2-метоксиэтанола (20) со сложным эфиром арилкарбоновой кислоты формулы (21) в присутствии пригодного основания приводит к получению 5-гидрокси-пиразоло-2-метокси-3-арилпропан-1,3-диона формулы (22). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидрид натрия. Внутримолекулярная циклизация (22) с использованием пригодных реагентов приводит к получению 5-метокси-6-арилпирано[2,3-с]пиразол-4(1*H*)-она (23). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодных реагентов. В одном варианте реализации изобретения данные пригодные реагенты могут представлять собой смесь серной кислоты и уксусной кислоты. Деметилирование соединения формулы (23) с использованием пригодного реагента приводит к получению 5-гидрокси-6-арилпирано[2,3-с]пиразола общей формулы (Ia). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодных реагентов. В одном варианте реализации изобретения данные пригодные реагенты могут представлять собой трибромид бора или водную бромистоводородную кислоту.

Общий подход для синтеза замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридиновых общей формулы (IIb) [где Z^3 , R^1 , R^3 и «*n*» представляют собой определенные в соединении формулы (II), и где «*R*» представляет собой H, F, Cl, C_{1-8} алкил, и т. д.] изображен на схеме синтеза 7.

Схема Синтеза 7

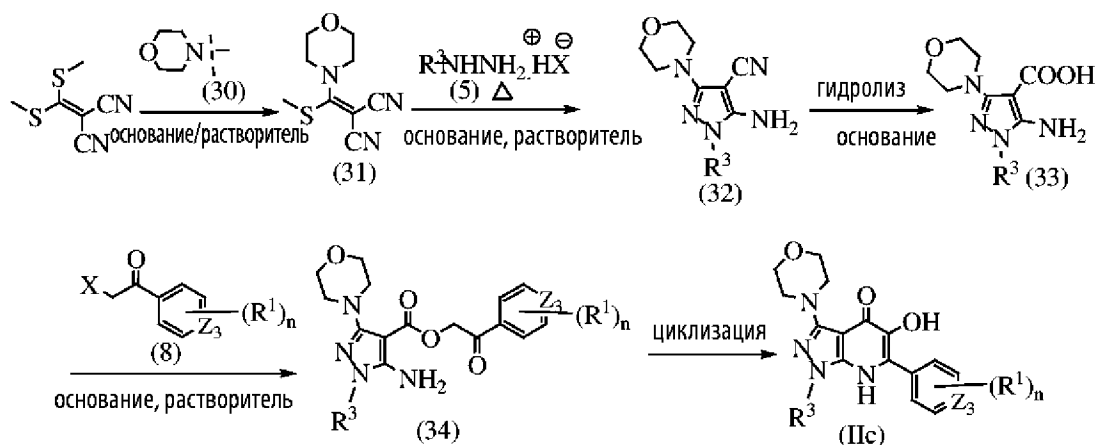


Гидроксидиано промежуточное соединение формулы (25) может быть легко получено реакцией этилцианоацетата с подходящим образом замещенным сложным эфиром формулы (24) в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид натрия или триэтиламин. Реакция (25) с оксихлоридом фосфора приводит к получению соответствующего хлорида формулы (26). Межмолекулярная циклизация соединения формулы (26) с алкил или арил гидразином или его солями, такими как сульфат или гидрохлорид формулы (5) в присутствии пригодного основания приводит к получению сложного эфира аминопиразола формулы (27). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой этанол. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание для данной реакции может быть выбрано из *N,N*-диизопропилэтиламина или триэтиламина. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии подходящим образом замещенного гидразина. В одном варианте реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Гидролиз сложного эфира аминопиразола (27) с применением пригодного основания приводит к получению производного аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (28). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. Реакция кросс-сочетания производного аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (28) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (29). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой *N,N*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (29) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (IIb). В одном варианте реализации изобретения

данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка или серной кислоты.

Другой подход для синтеза соединений пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (IIc) [где Z^3 , R^1 , R^3 и «*n*» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 8.

Схема Синтеза 8

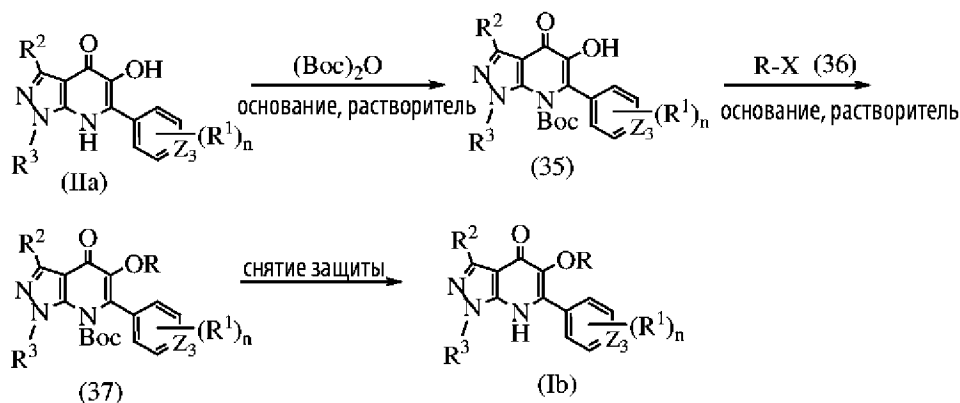


2-[бис(метилтио)метиле]малононитрил может быть легко получен реакцией малононитрила с сероуглеродом и метил иодидом с использованием фторида калия в качестве основания в сухом ДМФА. Реакция замещения 2-[бис(метилтио)метиле]малононитрила с амином формулы (30) с использованием пригодного основания и растворителя приводит к получению бис-нитрильного соединения формулы (31). Межмолекулярная циклизация соединения формулы (31) с солью подходящим образом замещенного гидразина формулы (5) в присутствии пригодного основания и пригодного растворителя приводит к получению 5-амино-4-цианопиразола формулы (32). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой этанол. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание для данной реакции может быть выбрано из *N,N*-диизопропилэтиламина или триэтиламина. В одном варианте реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Гидролиз цианогруппы соединения формулы (31) в присутствии пригодного основания в смеси с пригодным растворителем приводит к получению карбоновой кислоты формулы (33). В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание для реакции может представлять собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии смеси пригодных растворителей. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей представляет собой воду и этанол, или воду и метанол. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей находится в подходящих пропорциях. В одном варианте реализации изобретения соответствующие пропорции составляют 1:3. Реакция кросс-сочетания пиразолкарбоновой кислоты (33) с подходящим образом замещенным галогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (34). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (34) в присутствии пригодного дегидратирующего

агента приводит к получению соединения общей формулы (IIc). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Другой подход для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (Ib) [где Z_3 , R, R^1 , R^2 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (I)] изображен на схеме синтеза 9.

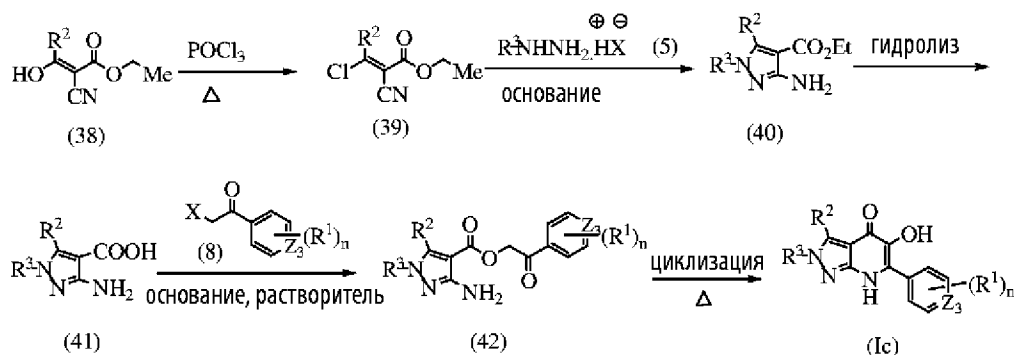
Схема Синтеза 9



Реакция аминогруппы в соединении формулы (IIa) с ди-трет-бутилдикарбонатом (Вос-ангидридом) в присутствии пригодного основания в пригодном растворителе приводит к получению соединения с защищенной аминогруппой формулы (35). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой DMAP. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой ТГФ. О-алкилирование соединения (35) с использованием соответствующего алкилгалогенида формулы (36) [где R представляет собой C_{1-8} алкил, и X представляет собой Cl, F или I] в присутствии пригодного основания в пригодном растворителе приводит к получению соединения формулы (37). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой карбонат калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой *N,N'*-диметилформамид. Снятие защитной группы соединения формулы (37) с использованием трифторуксусной кислоты в пригодном растворителе в кислых условиях, приводит к получению соединения формулы (Ib). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой дихлорметан.

Общий подход для синтеза замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (Ic), [где Z_3 , R^1 , R^2 , R^3 и «n» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 10.

Схема Синтеза 10

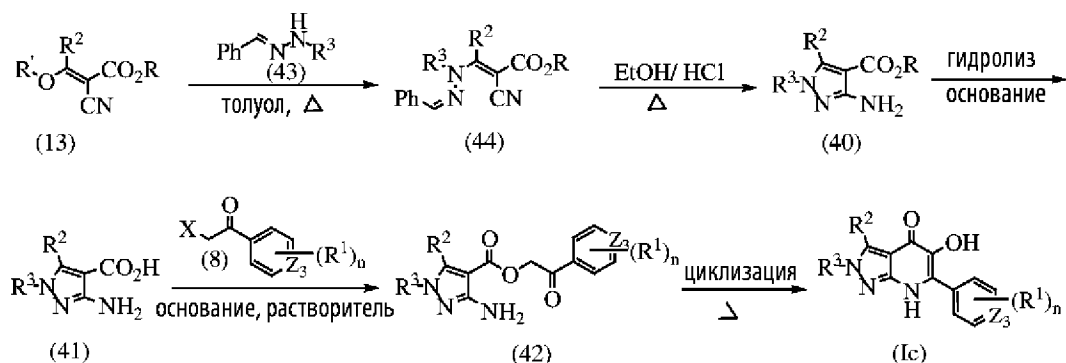


Исходный материал (38) может быть получен реакцией этил цианоацетата с подходящим образом замещенным хлорангидридом кислоты с использованием пригодного основания в пригодном растворителе. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид или ТГФ. Реакция гидроксицианоэфира (38) с оксихлоридом фосфора приводит к получению соответствующего хлорида формулы (39). Межмолекулярная циклизация соединения формулы (39) с алкил или арил гидразином или его солями, такими как сульфат или гидрохлорид формулы (5) в присутствии пригодного основания приводит к получению сложного эфира аминопиразола формулы (40). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой этанол. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии подходящим образом замещенного гидразина. В одном варианте реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Гидролиз сложного эфира аминопиразола (40) с применением пригодного основания в смеси пригодных растворителей приводит к получению производного аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (41). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид калия или гидроксид натрия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии смеси пригодных растворителей. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей представляет собой воду и этанол, или воду и метанол. В одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей находится в подходящих пропорциях. В одном варианте реализации изобретения соответствующие пропорции составляют 1:3. Реакция кросс-сочетания производного аминопиразолкарбоновой кислоты формулы (41) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (42). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (42) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (Ic). В одном варианте реализации изобретения

данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Альтернативный подход для синтеза замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (Ic), [где Z_3 , R^1 , R^2 , R^3 и «*n*» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 11.

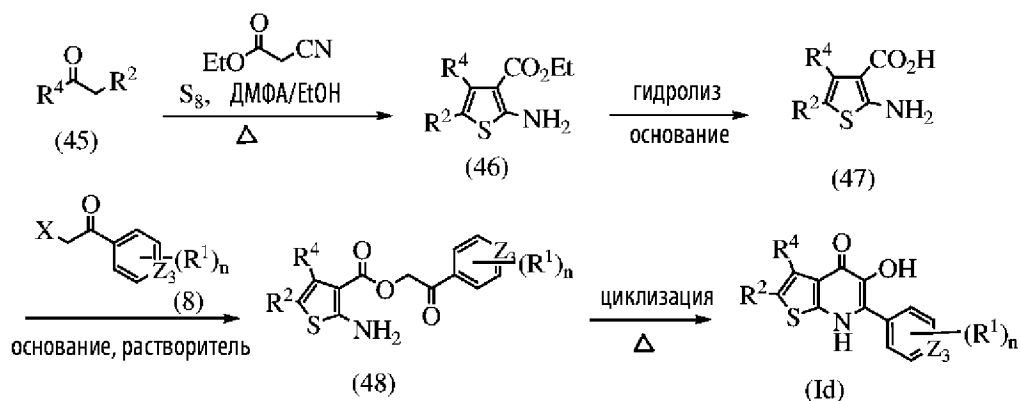
Схема Синтеза 11



Реакция этил 2-циано-3-алкоксиакрилата формулы (13) [где R' представляет собой C_{1-8} алкил] с подходящим образом замещенным гидразоном формулы (43) приводит к получению соединения формулы (44). Циклизация (44) в кислых условиях, приводит к получению сложного эфира аминопиразола (40), который при гидролизе сложного эфира, как описано в схеме 10, приводит к получению производного аминопиразолкарбоновой кислоты (41). Реакция кросс-сочетания пиразолкарбоновой кислоты (41) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (42). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой N,N' -диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (42) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (Ic). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Общий подход для синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов общей формулы (Id), [где Z_3 , R^1 , R^2 , R^4 и «*n*» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 12.

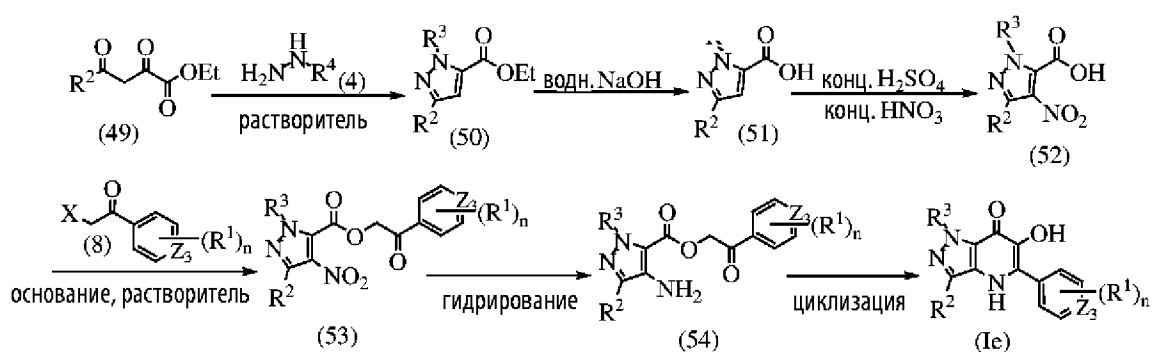
Схема Синтеза 12



Сложный эфир 2-аминотиофена формулы (46) получали реакцией соединения формулы (45) с этилцианоацетатом с использованием порошка серы. Гидролиз сложного эфира 2-аминотиофена формулы (46) с использованием пригодного основания приводит к получению аминотиофенкарбоновой кислоты формулы (47). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид лития, гидроксид калия или гидроксид натрия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии растворителя, такого как этанол, изопропанол и т. д. Реакция кросс-сочетания тиофенкарбоновой кислоты (47) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (48). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может представлять собой *N,N'*-диметилформамид. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (48) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению тисно[2,3-*b*]пиридинона общей формулы (Id). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Общий подход для синтеза замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинонов общей формулы (Ie), [где Z_3 , R^1 , R^2 , R^3 и «n» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 13.

Схема Синтеза 13

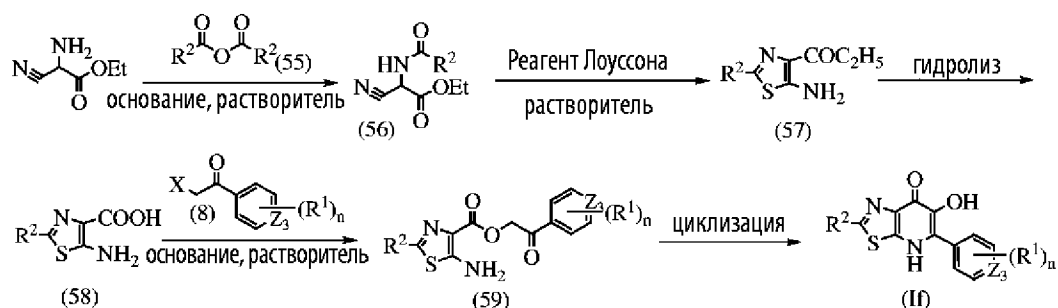


Циклизация дикетоэфира формулы (49) с подходящим образом замещенным гидразином формулы (4) приводит к получению пиразол-5-карбоксилата формулы (50). Гидролиз сложного эфира пиразол-5-карбоксилата (50) с использованием пригодного основания приводит к получению соответствующей пиразолкарбоновой кислоты формулы (51). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. Нитрование соединения формулы (51) с использованием концентрированной серной кислоты и дымящей азотной кислоты приводит к получению соответствующего производного 4-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (52). Реакция кросс-сочетания нитропиразолкарбоновой кислоты (52) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению производного нитропиразола формулы (53). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может

представлять собой фторид калия. Восстановление нитрогруппы производного сложного эфира пиразола (53) каталитическим гидрированием в соответствующем растворителе, приводит к получению производного сложного эфира аминопиразола формулы (54). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии растворителя, такого как этанол, метанол, этилацетат и т. д. Внутримолекулярная циклизация сложного эфира аминопиразола формулы (54) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению пиразоло[4,3-*b*]пиридинона общей формулы (Ie). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Общий подход для синтеза тиазоло[5,4-*b*]пиридинонов общей формулы (If), [где Z_3 , R^1 , R^2 и «*n*» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 14.

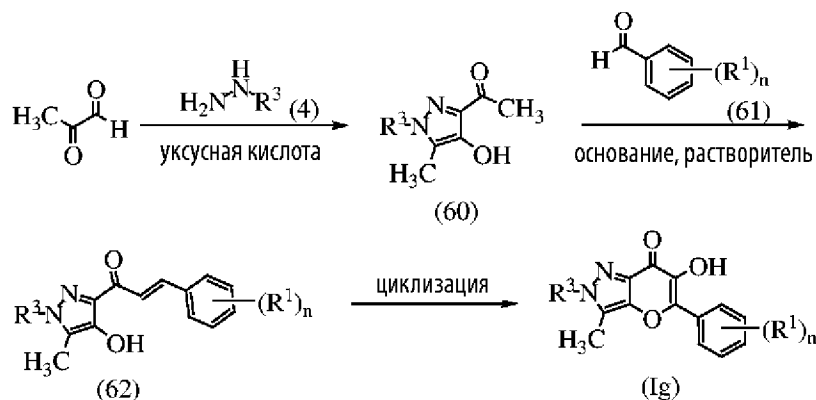
Схема Синтеза 14



Ацилирование этил 2-амино-2-цианоацетата с соответствующим ангидридом формулы (55) в присутствии основания приводит к получению ацил-производного 2-амино-2-цианоацетата (56). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой сухой пиридин. Циклизация ациламино-производного формулы (56) с использованием реагента Лоусона приводит к получению 5-амино-2-алкилтиазол-4-карбоксилата (57). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель может быть выбран из пиридина, толуола, ТГФ и т. д. Гидролиз сложного эфира соединения (57) с использованием пригодного основания приводит к получению 5-амино-2-алкилтиазол-4-карбоновой кислоты (58). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид лития, гидроксид калия или гидроксид натрия. Реакция кросс-сочетания аминотиазолкарбоновой кислоты (58) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (59). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой фторид калия. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (59) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению тиазоло[5,4-*b*]пиридин-7(4H)-она общей формулы (If). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка или серной кислоты.

Синтетический подход для синтеза замещенных 6-гидрокси-3-метил-5-арил пирано[3,2-*c*]пиразол-7-онов общей формулы (Ig), [где R^1 , R^3 и «*n*» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 15.

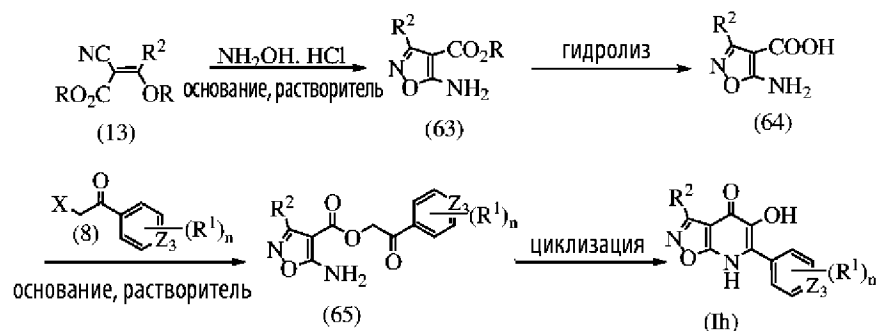
Схема Синтеза 15



Производное 4-гидрокси-3-ацетилпиразола формулы (60) может быть получено реакцией метилглиоксали с подходящим образом замещенным гидразином формулы (4) в присутствии уксусной кислоты. Реакция 4-гидрокси-3-ацетилпиразола (60) с замещенным ароматическим альдегидом (61) в присутствии пригодного основания приводит к получению замещенного производного пиразолохалкона формулы (62). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид калия или гидроксид натрия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии растворителя, такого как этанол, метанол, ТГФ, изопропанол и т. д. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (62) с использованием перекиси водорода и пригодного основания приводит к получению 6-гидрокси-3-метил-5-арилпирано[3,2-с]пиразол-7-она общей формулы (Ig). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид калия или гидроксид натрия.

Общий подход для синтеза 5-гидрокси-оксазоло[5,4-*b*]пиридин-4-онов общей формулы (Ih), [где Z_3 , R^1 , R^2 и «n» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 16.

Схема Синтеза 16

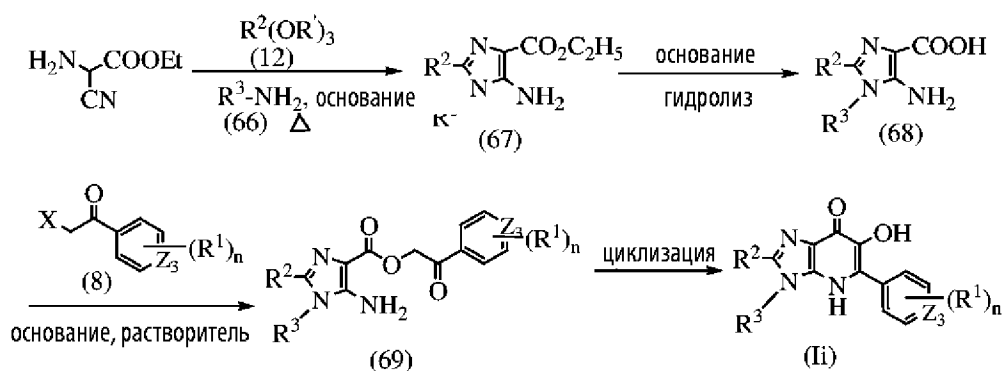


Этил 5-амино-3-алкилизоксазол-4-карбоксилат формулы (63) может быть получен реакцией производного 2-циано-3-этоксикал-2-еноата (13) с гидрохлоридом гидросиламина с использованием пригодного основания и растворителя. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой фторид калия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный

пригодный растворитель представляет собой *N,N'*-диметилформамид. Водный основной гидролиз соединения формулы (63) приводит к получению соответствующей аминоксозолкарбоновой кислоты формулы (64). Реакция кросс-сочетания аминоксозолкарбоновой кислоты формулы (64) с подходящим образом замещенным фенацилгалогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (65). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой фторид калия. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (65) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению 5-гидрокси-оксазол[5,4-*b*]пиридин-4-она общей формулы (Ih). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Общий подход для синтеза имидазо[4,5-*b*]пиридин-онов общей формулы (Ii), [где Z_3 , R^1 , R^2 , R^3 и «*n*» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 17.

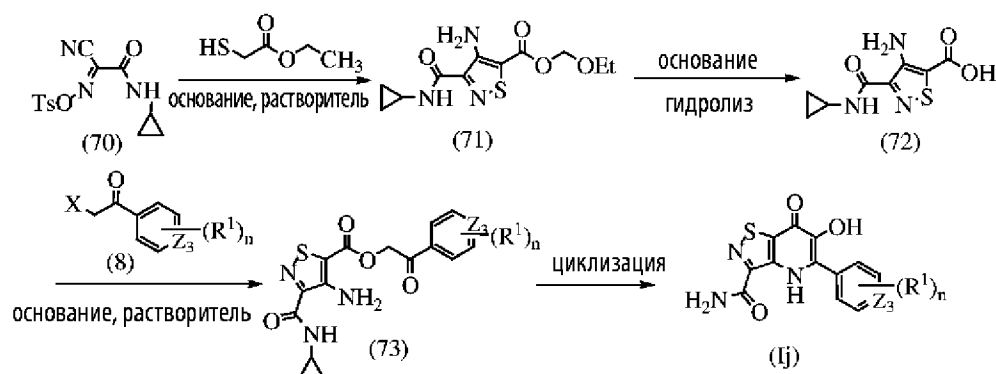
Схема Синтеза 17



5-аминоимидазол-4-карбоксилат формулы (67) получали реакцией кросс-сочетания этил 2-амино-2-цианоацетата с амином формулы (66) и триалкил ортопроизводным формулы (12) при кипячении с обратным холодильником с использованием пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой ацетонитрил. Гидролиз сложного эфира соединения (67) с использованием пригодного основания приводит к получению соответствующей карбоновой кислоты формулы (68). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид калия или гидроксид натрия. Реакция кросс-сочетания карбоновой кислоты формулы (68) с подходящим образом замещенным галогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (69). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой фторид калия. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (69) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-она общей формулы (Ii). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Синтетический подход для синтеза тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбоксамидов общей формулы (Ij), [где Z_3 , R^1 и «n» являются такими, как определено по отношению к соединению формулы (I)], изображен на схеме синтеза 18.

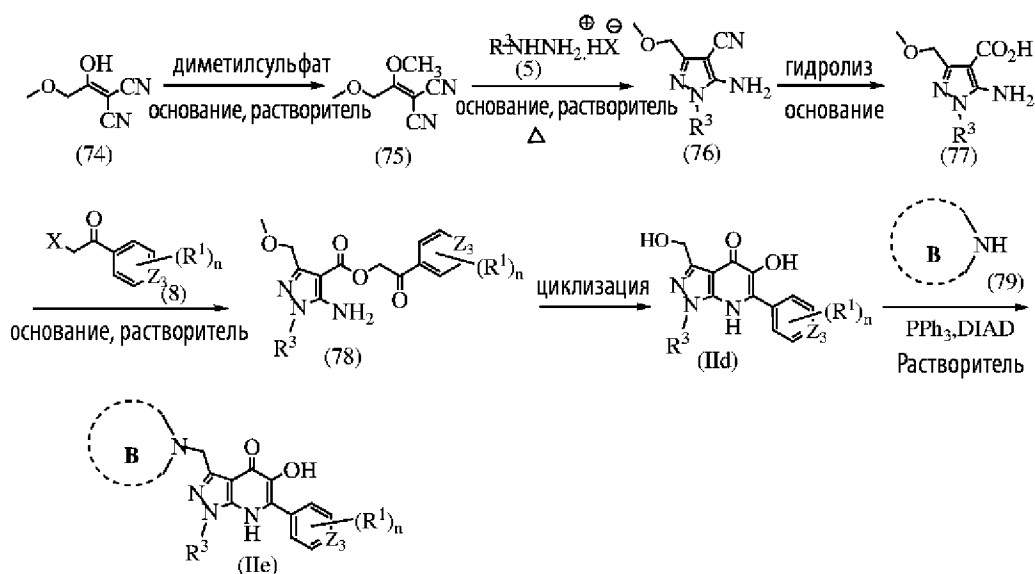
Схема Синтеза 18



2-(циклопропиламино)-2-оксо-N-(тозилокс)ацетимидоил цианид (70) может быть получен реакцией 2-циано-N-циклопропилацетамида с NaNO_2 из в присутствии уксусной кислоты и воды с последующим тозилированием с использованием пара-толуолсульфонилхлорида в присутствии пригодного основания. Реакция 2-(циклопропиламино)-2-оксо-N-(тозилокс)-ацетимидоил цианида (70) с этил 2-меркаптоацетатом в присутствии пригодного основания приводит к получению этоксиметил 4-амино-3-(циклопропилкарбамоил)-1,2-тиазол-5-карбоксилата (71). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой пиперидин или морфолин. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя, такого как этанол, метанол или ТГФ, и т. д. Гидролиз сложного эфира соединения (71) с использованием пригодного основания приводит к получению соответствующей карбоновой кислоты формулы (72). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидроксид калия или гидроксид натрия. В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии растворителя, такого как этанол, изопропанол и т. д. Реакция кросс-сочетания карбоновой кислоты формулы (72) с подходящим образом замещенным галогенидом формулы (8) с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (73). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного основания. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой фторид калия. Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (73) с применением пригодного дегидратирующего агента приводит к получению тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбоксамидов общей формулы (Ij). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты.

Общий подход для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов общей формулы (Iie) [где Z_3 , R^1 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 19.

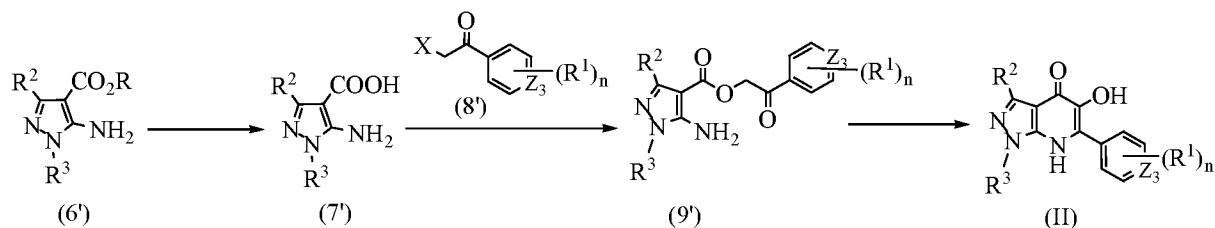
Схема Синтеза 19



Исходный материал (74) может быть получен известным способом реакцией малононитрила с метоксиацетилхлоридом с использованием пригодного основания в пригодном растворителе. Метилирование гидроксидицианоэтилена (74) с использованием диметилсульфата или метилиодида в присутствии пригодного основания приводит к получению 2-(1,2-диметоксиэтилиден)малононитрила формулы (75). В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание может представлять собой гидрид натрия, трет-бутилат калия или трет-бутилат натрия. Циклизация соединения (75) с подходящим образом замещенным гидразином или его солью формулы (5) в присутствии пригодного основания и пригодного растворителя приводит к получению 5-амино-4-цианопиразола формулы (76). В одном варианте реализации изобретения данную реакцию можно проводить в присутствии пригодного растворителя. В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой этанол. В одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание для данной реакции может быть выбрано из *N,N*-диизопропилэтиламина или триэтиламина. В одном варианте реализации изобретения данный подходящим образом замещенный гидразин представляет собой метилгидразин. Водный гидролиз соединения формулы (76) с использованием методики, описанной в Схеме 4, приводит к получению пиразолкарбоновой кислоты формулы (77). Реакция кросс-сочетания пиразолкарбоновой кислоты (77) с подходящим образом замещенным галогенидом формулы (8) в присутствии пригодного растворителя с использованием пригодного основания приводит к получению соединения формулы (78). Внутримолекулярная циклизация соединения формулы (78) в присутствии пригодного дегидратирующего агента приводит к получению соединения общей формулы (IIId). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент может быть выбран из полифосфорной кислоты, пентоксида фосфора, хлорида цинка и серной кислоты. Реакция Мицунобу соединения формулы (IIId) с соединением формулы (79) [где кольцо В представляет собой от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, C_{3-12} циклоалкила и от 3- до 15-членного гетероцикла] приводит к получению пиразоло[3,4-*b*]пиридинона формулы (Pe). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный реагент для данной реакции может быть выбран из трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата (DEAD) или диизопропилазодикарбоксилата (DIAD). В одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель для данной реакции может быть выбран из ТГФ, ДМФА или диоксана, и т. д.

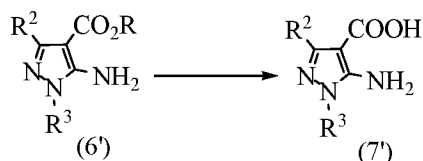
Общий подход для синтеза пиразоло[3,4-б]пиридинов общей формулы (II) [где Z_3 , R, R^1 , R^2 , R^3 и «n» представляют собой определенные в соединении формулы (II)] изображен на схеме синтеза 20.

Схема Синтеза 20

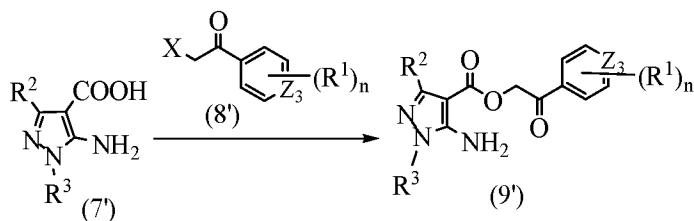


Способ получения соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

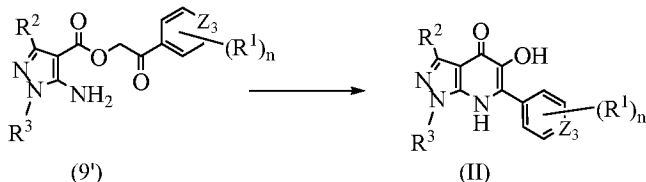
(i) гидролиз соединения формулы (6') с получением соединения формулы (7');



(ii) приведение в контакт соединения формулы (7') с соединением формулы (8') с получением соединения формулы (9');



(iii) Преобразование соединения формулы (9') с получением соединения общей формулы (IIa);



(iv) необязательно, преобразование соединения общей формулы (II) в его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения данную реакцию соединения формулы (6') проводят в присутствии пригодного основания.

В другом варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой гидроксид калия или гидроксид натрия.

В еще одном варианте реализации изобретения данную реакцию соединения формулы (6') проводят в присутствии смеси пригодных растворителей.

В еще одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей представляет собой воду и этанол, или воду и метанол.

В еще одном варианте реализации изобретения данная смесь пригодных растворителей находится в подходящих пропорциях.

В еще одном варианте реализации изобретения соответствующие пропорции составляют 1:3.

В еще одном варианте реализации изобретения данную реакцию соединения формулы (7') проводят в присутствии пригодного основания.

В еще одном варианте реализации изобретения данное пригодное основание представляет собой фторид калия.

В еще одном варианте реализации изобретения данную реакцию соединения формулы (7') проводят в присутствии пригодного растворителя.

В еще одном варианте реализации изобретения данный пригодный растворитель представляет собой *N,N'*-диметилформамид.

В еще одном варианте реализации изобретения данную реакцию соединения формулы (9') проводят в присутствии пригодного дегидратирующего агента.

В еще одном варианте реализации изобретения данный пригодный дегидратирующий агент представляет собой полифосфорную кислоту, пентоксид фосфора, хлорид цинка или серную кислоту.

Экспериментальная часть

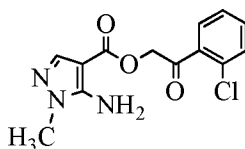
Если не указано иное, промывка означает следующие операции: распределение реакционной смеси между органической и водной фазой, разделение слоев, сушку органического слоя над сульфатом натрия, фильтрование и упаривание органического растворителя. Если не указано иное, очистка означает очистку с помощью хроматографических методов на силикагеле, как правило, с использованием смеси этилацетата/петролейного эфира подходящей полярности в качестве подвижной фазы. В тексте используются следующие сокращения: ДМСО-*d*₆: гексадеутеродиметилсульфоксид; ДМФА: *N,N*-диметилформамид, ¹H ЯМР: Протонный Ядерный Магнитный Резонанс; МС: Масс-спектр; Пр.: Пример; CDCl₃: Дейтерированный хлороформ; CD₃COCD₃: Дейтерированный ацетон; ТГФ: Тетрагидрофуран; *J*: константа спин-спинового взаимодействия в единицах Гц; КТ или кт: комнатная температура (22-26 °С); ч: час (часы); мин: минута (минуты); Исходные материалы, используемые в данном документе, являются коммерчески доступными или были получены способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, описанными в данном документе.

Промежуточные соединения, описанные ниже, были получены с использованием схем синтеза от 1 до 20, изображенных выше.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Промежуточное соединение 1

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 2-циано-3-(диметиламино)проп-2-еноат

Смесь этил цианоацетата (10,0 г, 88,40 ммоль) и диметилацетата *N,N*-диметилформамида (15,31 мл, 114,92 ммоль) кипятили с обратным холодильником в сухом метаноле (100 мл) в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле с получением 15,2 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.22 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 7.69 (s, 1H).

Стадия 2: Этил 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Смесь промежуточного соединения Стадии 1 (6,0 г, 35,670 ммоль) и метилгидразина (1,9 мл, 35,670 ммоль) кипятили с обратным холодильником в сухом этаноле (60 мл) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли водой (150 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (150 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4,82 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.15 (q, $J = 6.6$ Гц, 2H), 6.19 (br s, 2H), 7.41 (s, 1H).

Стадия 3: 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

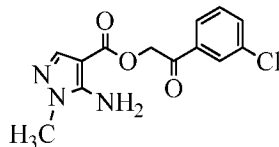
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (4,8 г, 28,37 ммоль) в этаноле (28 мл) добавляли водный раствор гидроксида калия (2,0 М, 28 мл, 42,555 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в 1,0 Н растворе лимонной кислоты (80 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 3,59 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.51 (s, 3H), 6.13 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 3 (800 мг, 5,666 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанон (1,32 г, 5,666 ммоль) с последующим добавлением фторида калия (500 мг, 8,499 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водой (75 мл) и этилацетатом (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 912 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.54 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.95 (s, 1H).

Промежуточное соединение 2

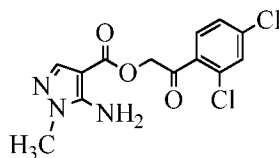
2-(3-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (700 мг, 4,93 ммоль) с 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанолом (1,38 г, 5,92 ммоль) с применением фторида калия (430 мг, 7,40 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 680 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.64 (s, 3H), 5.08 (br s, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H).

Промежуточное соединение 3

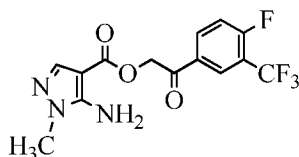
2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 5,66 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этаном (1,81 г, 6,77 ммоль) с применением фторида калия (494 мг, 8,49 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,18 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.54 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4

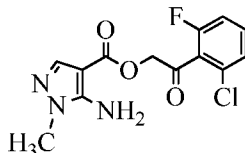
2-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 3,54 ммоль) с 2-бром-1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]этаном (1,21 г, 4,24 ммоль) с применением фторида калия (309 мг, 5,31 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 597 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 3.55 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 9.6 Гц, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 8.35-8.43 (m, 1H).

Промежуточное соединение 5

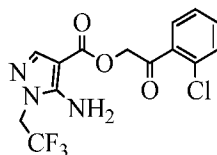
2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (650 мг, 4,60 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-6-фторфенил)этаном (1,3 г, 5,52 ммоль) с применением фторида калия (401 мг, 6,90 ммоль) в сухом ДМФА (6,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 670 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.63 (s, 3H), 5.17 (br s, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 1H), 7.62 (s, 1H).

Промежуточное соединение 6

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное промежуточное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-(диметиламино)проп-2-еноата (2,5 г, 14,86 ммоль) с (2,2,2-трифторэтил)гидразином (1,69 г, 14,86 ммоль) в сухом этаноле (25 мл) в соответствии

с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 1,42 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.34 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 4.28 (q, $J = 6.6$ Гц, 2H), 4.56 (q, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.20 (br s, 2H), 7.70 (s, 1H).

Стадия 2: 5-амино-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

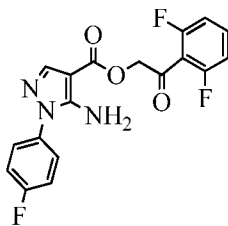
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,4 г, 5,902 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 6 мл, 8,853 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 680 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 4.90 (q, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.56 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 11.90 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное промежуточное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (650 мг, 3,10 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (724 мг, 3,10 ммоль) с применением фторида калия (270 мг, 4,66 ммоль) в сухом ДМФА (6,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 410 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 4.93 (q, $J = 8.7$ Гц, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 7

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил (2E)-2-циано-3-этоксид-2-еноат

К перемешиваемому раствору этил цианоацетата (10,0 г, 88,40 ммоль) в уксусном ангидриде (100 мл) при комнатной температуре добавляли триэтилортоформат (16,7 мл, 97,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 8,0 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 4.20-4.36 (m, 4H), 7.99 (s, 1H).

Стадия 2: Этил 5-амино-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (2,0 г, 10,14 ммоль) в этаноле (20 мл) при комнатной температуре добавляли гидрохлорид 4-фторфенилгидразина (1,97 г, 12,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 9-10. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2,65 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.37 (t, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.69 (s, 1H); APCI (m/z) 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 5-амино-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (2,6 г, 10,42 ммоль) в изопропиловом спирте (35 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид калия (880 мг, 15,62 ммоль). Смесь

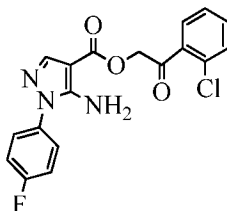
перемешивали при 80 °С в течение 5 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток подкисляли азотной кислотой до pH 2-3. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (40 мл x 2) и сушили под вакуумом с получением 1,80 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 6.27 (s, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 12.07 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 220 (M-H)⁺.

Стадия 4: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (800 мг, 3,62 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,02 г, 4,34 ммоль) с применением фторида калия (316 мг, 5,42 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,05 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 5.27 (s, 2H), 6.43 (s, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Гц, 4H), 7.38 (t, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.56-7.75 (m, 2H); ESI (*m/z*) 374 (M-H)⁺.

Промежуточное соединение 8

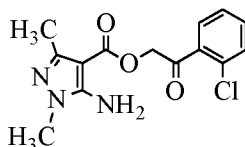
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 3,62 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,0 г, 4,29 ммоль) в присутствии фторида калия (315 мг, 5,41 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,05 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 5.39 (s, 2H), 6.43 (s, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.50-7.60 (m, 5H), 7.76-7.83 (m, 2H); APCI (*m/z*) 372 (M-H)⁺.

Промежуточное соединение 9

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Метод I

Стадия 1: Этил 2-циано-3-(диметиламино)бут-2-еноат

Данное промежуточное соединение получали по реакции этил цианоацетата (3,0 г, 26,52 ммоль) с диметилацеталем *N,N'*-диметилформамида (5,0 мл, 34,47 ммоль) в присутствии метанола (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 1 с получением 5,1 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.32 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H).

Стадия 2: Этил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное промежуточное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (5,0 г, 27,43 ммоль) с метилгидразином (1,5 мл, 27,43 ммоль) с применением сухого этанола (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 1,66 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.07 (s, 2H).

Стадия 3: 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (1,6 г, 8,73 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 8,7 мл, 13,10 ммоль) в этаноле (9,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 563 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 6.09 (s, 2H), 11.69 (s, 1H).

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное промежуточное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (550 мг, 3,54 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (826 мг, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (308 мг, 5,31 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 604 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2.12 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H).

Метод II

Стадия 1: (Е)-этил 2-циано-3-этокси-2-еноат

Данное промежуточное соединение получали путем нагревания смеси этил цианоацетата (50,0 г, 442 ммоль) и триэтилортоацетата (86,0 г, 530 ммоль) при 110 °С в течение 2 часов. Этанол, образовавшийся в реакции, отгоняли при пониженном давлении, добавляли триэтилортоацетат (86,0 г, 530 ммоль) и смесь нагревали при 130 °С в течение 4 часов. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием петroleйного эфира-этилацетата (90:10) с получением 40 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.32 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 4H).

Стадия 2: Этил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное промежуточное соединение получали путем нагревания смеси промежуточного соединения Стадии 1 (17,0 г, 92,79 ммоль) с сульфатом метилгидразина (13,3 г, 92,79 ммоль) с применением *N,N*-дизопропилэтиламина (31,7 мл, 185,53 ммоль) в сухом этаноле (175 мл) при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Избыток этанола упаривали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 14,1 г продукта в виде твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.07 (s, 2H).

Стадия 3: 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (1,6 г, 8,734 ммоль) в этаноле (8,7 мл) добавляли водный раствор гидроксида калия (2,0 М, 8,7 мл, 13,101 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в 1,0 Н растворе лимонной кислоты (80 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 560 мг продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 6.09 (s, 2H), 11.69 (s, 1H).

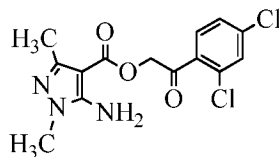
Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное промежуточное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (550 мг, 3,54 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (826 мг, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (308 мг, 5,31 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного

соединения 1 с получением 604 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 10

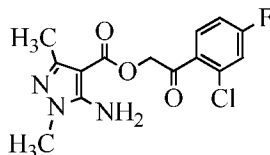
2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (700 мг, 4,51 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этаном (1,2 г, 4,51 ммоль) с применением фторида калия (393 мг, 6,76 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 716 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.75-7.86 (m, 2H).

Промежуточное соединение 11

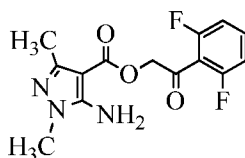
2-(2-хлор-4-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,86 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-4-фторфенил)этаном (1,16 г, 4,63 ммоль) с применением фторида калия (336 мг, 5,79 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 743 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.13 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.09 (t, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.74 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 12

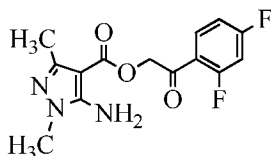
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,86 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,09 г, 4,63 ммоль) с применением фторида калия (337 мг, 5,80 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 825 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 13

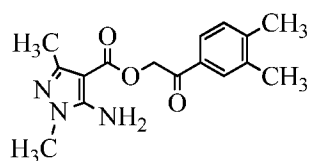
2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 3,22 ммоль) с 1-[(бромокси)карбонил]-2,4-дифторбензолом (757 мг, 3,22 ммоль) с применением фторида калия (280 мг, 4,81 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 520 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.95-8.03 (m, 1H).

Промежуточное соединение 14

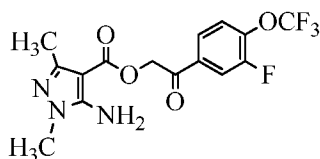
2-(3,4-диметил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,86 ммоль) с 2-бром-1-(3,4-диметилфенил)этаном (1,05 г, 4,64 ммоль) с применением фторида калия (337 мг, 5,80 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.38 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 5.46 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H).

Промежуточное соединение 15

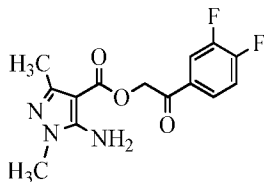
2-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 3,22 ммоль) с 2-бром-1-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]этаном (878 мг, 2,91 ммоль) с применением фторида калия (280 мг, 4,81 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 710 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.17 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 16

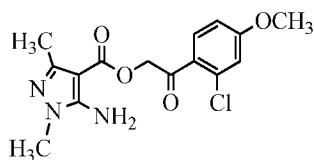
2-(3,4-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,86 ммоль) с 2-бром-1-(3,4-дифторфенил)этаном (1,1 г, 4,63 ммоль) с применением фторида калия (336 мг, 5,79 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 698 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 8.07 (t, *J* = 9.3 Гц, 1H); ESI (*m/z*) 310 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 17

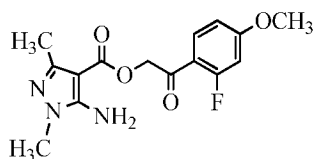
2-(2-хлор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 3,22 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-4-метоксифенил)этаном (847 мг, 3,22 ммоль) с применением фторида калия (280 мг, 4,82 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 690 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.14 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.25 (br s, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 18

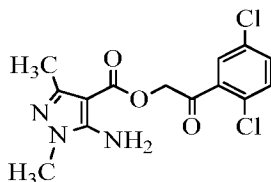
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этанона (1,52 г, 6,18 ммоль) с 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислотой (800 мг, 5,15 ммоль) с применением фторида калия (449 мг, 7,73 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 670 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (br s, 2H), 6.26 (br s, 2H), 6.92-7.05 (m, 2H), 7.86 (t, J = 8.1 Гц, 1H); ESI (m/z) 322 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 19

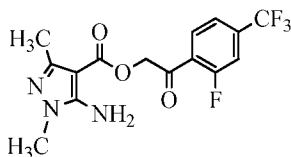
2-(2,5-дихлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 2-бром-1-(2,5-дихлорфенил)этанона (860 мг, 3,22 ммоль) с 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислотой (500 мг, 3,22 ммоль) с применением фторида калия (280 мг, 4,82 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 510 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.26 (br s, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.87 (s, 1H); ESI (m/z) 342 (M) $^+$.

Промежуточное соединение 20

2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

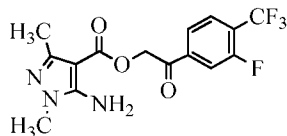


Данное соединение получали по реакции 2-бром-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этанона (881 мг, 3,09 ммоль) с 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислотой (400 мг, 2,57 ммоль) с применением

фторида калия (224 мг, 3,86 ммоль) в сухом ДМФА (4,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 485 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 10.8$ Гц, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H); ESI (m/z) 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 21

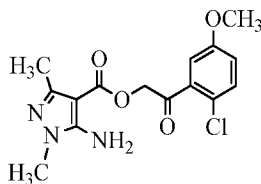
2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 3,22 ммоль) с 2-бром-1-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этаном (912 мг, 3,22 ммоль) с применением фторида калия (280 мг, 4,83 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) при комнатной температуре в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 613 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.02-8.12 (m, 1H); ESI (m/z) 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 22

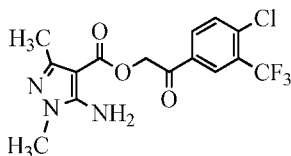
2-(2-хлор-5-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 2-бром-1-(2-хлор-5-метоксифенил)этанона (843 мг, 3,20 ммоль) с 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислотой (350 мг, 2,25 ммоль) в присутствии фторида калия (280 мг, 4,83 ммоль) в сухом ДМФА (3,5 мл) при комнатной температуре в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 387 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.25 (br s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 23

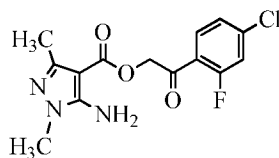
2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (413 мг, 2,66 ммоль) с 2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]этаном (800 мг, 2,66 ммоль) с применением фторида калия (231 мг, 3,99 ммоль) в сухом ДМФА (4,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 513 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.25-8.31 (m, 2H); ESI (m/z) 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 24

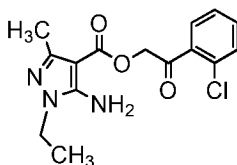
2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,86 ммоль) с 2-бром-1-(4-хлор-2-фторфенил)этаном (1,16 г, 4,63 ммоль) с применением фторида калия (335 мг, 0,33 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 850 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.34 (d, *J* = 3.9 Гц, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.95 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 25

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-(диметиламино)бут-2-еноата (2,5 г, 13,71 ммоль) с оксалатом этилгидразина (2,0 г, 13,71 ммоль) с применением триэтиламина (3,8 мл, 27,42 ммоль) в сухом этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 980 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.35 (t, *J* = 7.2 Гц, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.86 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.08 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

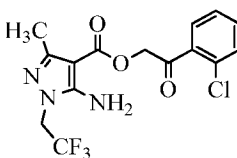
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (960 мг, 4,86 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (1,25 М, 7,30 ммоль) в этаноле (16 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 720 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1.18 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.83 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 6.12 (br s, 2H), 11.69 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (470 мг, 2,78 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (779 мг, 3,33 ммоль) с применением фторида калия (243 мг, 4,17 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 720 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.08 (br s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 26

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-(диметиламино)бут-2-еноата (2,5 г, 13,71 ммоль) с (2,2,2-трифторэтил)гидразином (70 % в воде, 2,2 г, 13,71 ммоль) в этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 1,12 г продукта в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.34 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.25 (q, $J = 6.6$ Гц, 2H), 4.50 (q, $J = 8.7$ Гц, 2H), 5.31 (br s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

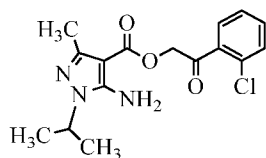
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,1 г, 4,37 ммоль) с применением гидроксида калия (367 мг, 6,56 ммоль) в воде и этаноле (1:1, 9,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 720 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 2H), 5.28 (br s, 2H).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Реакция промежуточного соединения Стадии 2 (700 мг, 3,13 ммоль) с 2-хлорфенил бромидом (731 мг, 3,13 ммоль) с применением фторида калия (273 мг, 4,69 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 давала 319 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 4.80-4.87 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H).

Промежуточное соединение 27

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-(диметиламино)бут-2-еноата (2,5 г, 13,71 ммоль) с гидрохлоридом изопропилгидразина (1,51 г, 13,71 ммоль) с применением триэтиламина (3,82 мл, 27,42 ммоль) в сухом этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 1,87 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.34 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Гц, 6H), 2.04 (s, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.05 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

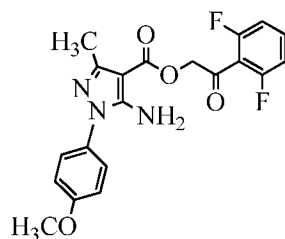
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,8 г, 8,520 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 8,5 мл, 10,21 ммоль) в этаноле (8,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 812 мг продукта в виде твердого вещества. δ 1.25 (d, $J = 6.9$ Гц, 6H), 2.15 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.66 (br s, 1H).

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (800 мг, 4,36 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаноном (1,01 г, 4,36 ммоль) с применением фторида калия (380 мг, 6,54 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,03 г продукта в виде вязкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.27 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H), 2.14 (s, 3H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 28

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,0 г, 10,14 ммоль) с гидрохлоридом (4-метоксифенил)гидразина (2,28 г, 13,05 ммоль) с применением триэтиламина (1,84 мл, 13,05 ммоль) в сухом этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 2,70 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.36 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.30 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 5.23 (br s, 2H), 6.98 (d, J = 9.3 Гц, 2H), 7.40 (t, J = 8.7 Гц, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

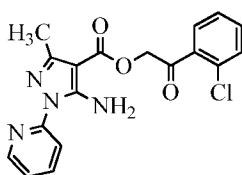
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,65 г, 9,62 ммоль) с применением гидроксида калия (808 мг, 14,43 ммоль) в воде (12 мл) и этаноле (36 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,81 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.22 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.12 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 11.98 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-метоксифенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.

Реакция промежуточного соединения Стадии 2 (600 мг, 3,61 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (685 мг, 2,91 ммоль) с применением фторида калия (211 мг, 3,63 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 давала 710 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.21 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.62-7.73 (m, 1H).

Промежуточное соединение 29

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(пиридин-2-ил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипут-2-еноата (1,5 г, 8,19 ммоль) с 2-гидразинилпиридином (1,07 г, 9,82 ммоль) с применением триэтиламина (1,15 мл, 8,19 ммоль) в сухом этаноле (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 2,02 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.20 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 7.28 (t, J = 6.9 Гц, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H); APCI (m/z) 247($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,0 г, 8,12 ммоль) с применением гидроксида калия (682 мг, 12,18 ммоль) в воде (6,5 мл) и этаноле (27 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,30 г продукта

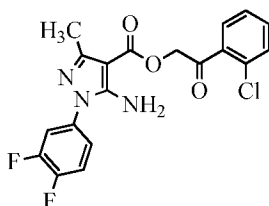
в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.28 (s, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 12.07 (br s, 1H); APCI (m/z) 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.

Реакция промежуточного соединения Стадии 2 (800 мг, 3,66 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,02 г, 4,39 ммоль) с применением фторида калия (318 мг, 5,49 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 давала 780 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.27 (s, 3H), 5.41 (br s, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H); APCI (m/z) 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 30

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (3,4-дифторфенил)гидразина (1,7 г, 13,64 ммоль) с этил (2*Z*)-2-циано-3-метоксибут-2-еноатом (1,9 г, 10,37 ммоль) с применением триэтиламина (1,87 мл, 27,42 ммоль) в сухом этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 1,83 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.37 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.31 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.39 (br s, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 9.3$ Гц, 1H); ESI (m/z) 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

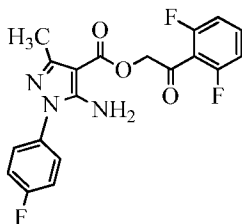
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,8 г, 6,40 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (626 мг, 11,18 ммоль) в этаноле (9,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,5 г продукта в виде твердого вещества. ESI (m/z) 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Реакция промежуточного соединения Стадии 2 (600 мг, 2,37 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (553 мг, 2,35 ммоль) с применением фторида калия (206 мг, 3,55 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 давала 626 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.23 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 5H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H); ESI (m/z) 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 31

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксидибут-2-еноата (2,0 г, 10,91 ммоль) с гидрохлоридом (4-фторфенил)гидразина (2,13 г, 13,09 ммоль) с применением триэтиламина (1,9 мл, 14,18

ммоль) в сухом этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 2,68 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.37 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.31 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 5.28 (br s, 2H), 7.18 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H); ESI (m/z) 264 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

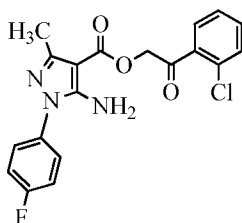
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,6 г, 9,87 ммоль) с применением гидроксида калия (829 мг, 14,80 ммоль) в воде (12 мл) и этаноле (32 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,01 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.24 (s, 3H), 6.26 (s, 2H), 7.33 (t, J = 9.0 Гц, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 12.03 (br s, 1H); APCI (m/z) 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (700 мг, 2,97 ммоль) с 2,6-дифторфенацилбромидом (701 мг, 3,36 ммоль) в присутствии фторида калия (259 мг, 4,46 ммоль) в ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 756 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.22 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H); ESI (m/z) 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 32

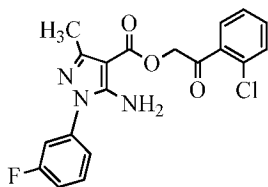
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 3,40 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (793 мг, 3,40 ммоль) с применением фторида калия (296 мг, 5,11 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 965 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.23 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.36 (t, J = 9.3 Гц, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.80 (d, J = 7.5 Гц, 2H); ESI (m/z) 388 (M) $^+$.

Промежуточное соединение

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(3-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору этил (2*Z*)-2-циано-3-метоксибут-2-еноата (1,5 г, 8,18 ммоль) в этаноле (15 мл) при комнатной температуре добавляли 3-фторфенилгидразин (1,6 г, 9,82 ммоль) и триэтиламин (1,5 мл, 10,64 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (100 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 1,82 г указанного соединения. ^1H ЯМР (300 МГц,

CDCl₃): δ 1.37 (t, *J* = 7.5 Гц, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.31 (q, *J* = 7.5 Гц, 2H), 5.41 (br s, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H).

Стадия 2: 5-амино-1-(3-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

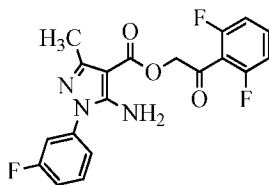
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (1,8 г, 6,83 ммоль) в этаноле (22 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида калия (574 мг, 10,25 ммоль) в воде (8,0 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и этанол отгоняли при пониженном давлении. Концентрированную водную смесь подкисляли 1*N* лимонной кислотой до pH 2-3. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 1,31 г продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2.23 (s, 3H), 6.43 (s, 2H), 7.20 (br s, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 12.12 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 236 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (800 мг, 3,40 ммоль) с 2-хлорфенацилбромидом (935 мг, 4,08 ммоль) с применением фторида калия (296 мг, 5,10 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,1 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 5.48 (br s, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H); ESI (*m/z*) 388 (M)⁺.

Промежуточное соединение 34

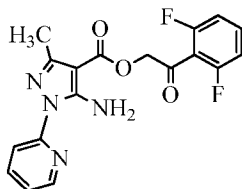
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-(3-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1,97 ммоль) с 2,6-дифторфенацилбромидом (557 мг, 2,36 ммоль) в присутствии фторида калия (172 мг, 2,96 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 660 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H); ESI (*m/z*) 390 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 35

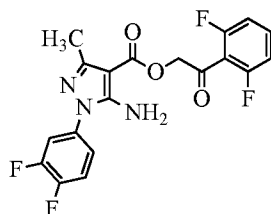
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,1 г, 4,67 ммоль) с применением фторида калия (340 мг, 5,83 ммоль) в сухом ДМФА (8,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,08 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2.65 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.51 (br s, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.67-7.83 (m, 4H).

Промежуточное соединение 36

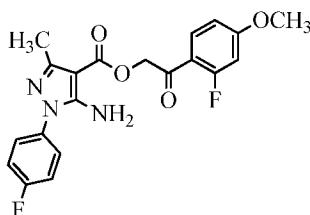
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 3,16 ммоль) с 2,6-дифторфенацилбромидом (743 мг, 3,16 ммоль) в присутствии фторида калия (275 мг, 4,73 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 767 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.55-7.72 (m, 3H); ESI (m/z) 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 37

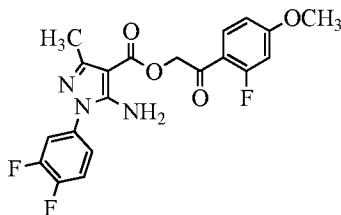
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этанона (1,05 г, 4,25 ммоль) с 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислотой (1,0 г, 4,25 ммоль) с применением фторида калия (370 мг, 6,37 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 866 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.28 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.88 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H); ESI (m/z) 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 38

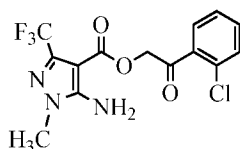
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этанона (927 мг, 3,75 ммоль) с 5-амино-1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислотой (950 мг, 3,75 ммоль) с применением фторида калия (327 мг, 5,63 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 879 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.28 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.88 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 39

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Натрий 3-циано-4-этокси-1,1,1-трифтор-4-оксобут-2-ен-2-олат.

К перемешиваемой суспензии металлического натрия (1,18 г, 51,72 ммоль) в этаноле (19 мл) при комнатной температуре медленно добавляли этил цианоацетат (5,2 мл, 49,26 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этил трифторацетат (7,0 г, 49,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении и остаток растирали с гексаном (20 мл). Растворитель упаривали под вакуумом с получением 11,3 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3COCD_3): δ 1.23 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H).

Стадия 2: Этил-5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (11,0 г, 47,59 ммоль) в диметилкарбонате (90 мл) при комнатной температуре добавляли сульфат метилгидразина (13,72 г, 95,19 ммоль), молекулярные сита (12 г) и трифторуксусную кислоту (3,64 мл, 47,59 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали молекулярные сита. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 3,87 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.32 (t, $J = 6.6$ Гц, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.27 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.19 (br s, 2H).

Стадия 3: 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

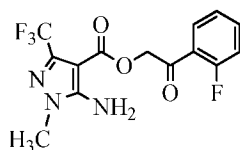
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (3,8 г, 16,02 ммоль) в этаноле (16 мл) добавляли водный раствор гидроксида калия (2,0 М, 16 мл, 24,03 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (5,0 мл). Водную смесь подкисляли 1 Н лимонной кислотой до pH 3-4. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 2,3 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.60 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 12.40 (s, 1H).

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 3 (900 мг, 4,30 ммоль) в ДМФА (9,0 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанон (1,2 г, 5,16 ммоль) и фторид калия (375 мг, 6,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1,03 г указанного промежуточного соединения в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.63 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.44-7.55 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 3.9$ Гц, 2H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 40

2-(2-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

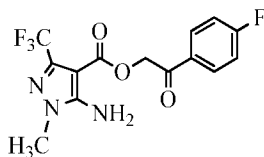


Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,39 ммоль) с 2-бром-1-(2-фторфенил)этаном (622 мг, 2,86 ммоль) с применением фторида калия (208 мг, 4,30 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4

Промежуточного соединения 1 с получением 642 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.90 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 41

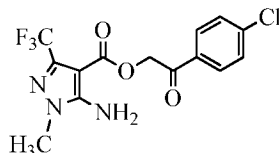
2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,39 ммоль) с 2-бром-1-(4-фторфенил)этаном (622 мг, 2,86 ммоль) с применением фторида калия (208 мг, 3,58 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 622 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.41 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.04-8.10 (m, 2H).

Промежуточное соединение 42

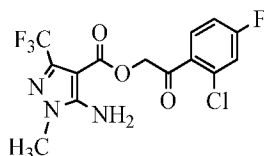
2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,39 ммоль) с 2-бром-1-(4-хлорфенил)этаном (669 мг, 2,86 ммоль) с применением фторида калия (208 мг, 3,58 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 760 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.00 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 43

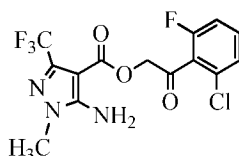
2-(2-хлор-4-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 2,86 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-4-фторфенил)этаном (866 мг, 3,44 ммоль) с применением фторида калия (250 мг, 4,30 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 722 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 6.3$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 7.93 (t, $J = 6.6$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 44

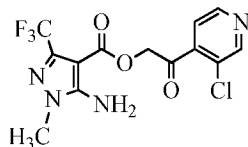
2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (700 мг, 3,34 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-6-фторфенил)этаном (1,0 г, 4,01 ммоль) с применением фторида калия (291 мг, 5,02 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 567 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.62 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.32-7.50 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H).

Промежуточное соединение 45

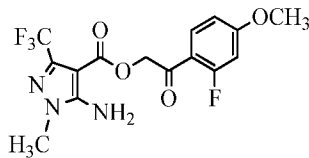
2-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,78 ммоль) с 2-бром-1-(3-хлорпиридин-4-ил)этаном (2,12 г, 4,78 ммоль) с применением триэтиламина (2,0 мл, 14,34 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,06 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.62 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.70-8.72 (m, 1H), 8.81 (s, 1H).

Промежуточное соединение 46

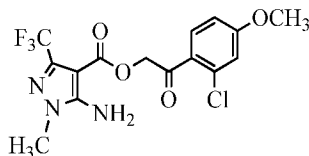
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (950 мг, 4,54 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этаном (1,34 г, 5,45 ммоль) с применением фторида калия (396 мг, 6,81 ммоль) в сухом ДМФА (10,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,01 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.72 (br s, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.88 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H); ESI (*m/z*) 377 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 47

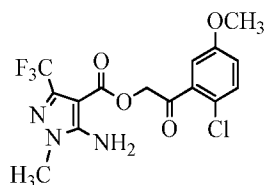
2-(2-хлор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (900 мг, 4,30 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-4-метоксифенил)этаном (1,13 г, 4,29 ммоль) с применением фторида калия (375 мг, 6,44 ммоль) в сухом ДМФА (9,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 256 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.63 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H); APCI (*m/z*) 392 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 48

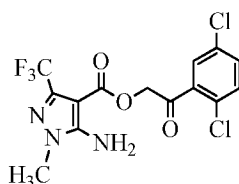
2-(2-хлор-5-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,78 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-5-метоксифенил)этаном (1,8 г, 4,78 ммоль) с применением фторида калия (416 мг, 7,17 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,2 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.72 (br s, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 49

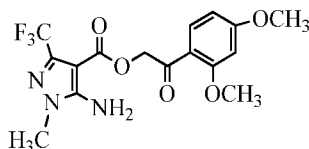
2-(2,5-дихлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.



Данное соединение получали по реакции 2-бром-1-(2,5-дихлорфенил)этанола (1,27 г, 4,76 ммоль) с 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислотой (1,0 г, 4,78 ммоль) с применением фторида калия (416 мг, 7,16 ммоль) в сухом ДМФА (10,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,12 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.63 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.89 (s, 1H).

Промежуточное соединение 50

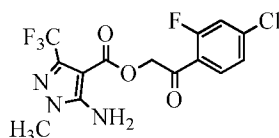
2-(2,4-диметоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (750 мг, 3,58 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-диметоксифенил)этаном (1,11 г, 4,30 ммоль) с применением триэтиламина (545 мг, 5,38 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 940 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.68-6.71 (m, 4H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H); ESI (*m/z*) 388 (M)⁺.

Промежуточное соединение 51

2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

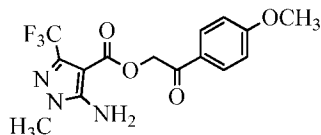


Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,78 ммоль) с 2-бром-1-(4-хлор-2-фторфенил)этаном (1,2 г, 4,78 ммоль) с применением фторида калия (416 мг, 7,17 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой,

описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,3 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.92 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H); ESI (m/z) 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 52

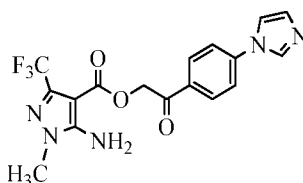
2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,0 г, 9,56 ммоль) с 2-бром-1-(4-метоксифенил)этаном (2,2 г, 9,56 ммоль) с применением фторида калия (833 мг, 14,34 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 2,31 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.97 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 53

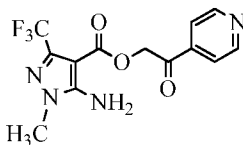
2-[4-(1*H*-имидазол-1-ил)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1 г, 4,78 ммоль) с гидробромидом 2-бром-1-[4-(1*H*-имидазол-1-ил)фенил]этаноном (1,65 г, 4,78 ммоль) с применением триэтиламина (5,33 мл, 38,24 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 286 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.88-7.93 (m, 3H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.47 (s, 1H).

Промежуточное соединение 54

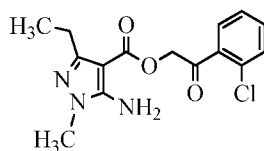
2-оксо-2-(пиридин-4-ил)этил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 2,86 ммоль) с 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этаном (803 мг, 2,86 ммоль) с применением триэтиламина (3,2 мл, 22,95 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 358 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.61 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 5.7$ Гц, 2H), 8.85 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 55

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноат

К перемешиваемому раствору этил цианоацетата (6,0 г, 53,04 ммоль) в уксусном ангидриде (60 мл) при комнатной температуре добавляли триэтилортопропионат (11,73 мл, 58,34 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение ночи. Смесь упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5,1 г продукта в виде вязкой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.19 (t, *J* = 7.8 Гц, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.99 (q, *J* = 7.8 Гц, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.8 Гц, 2H).

Стадия 2: Этил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,7 г, 13,68 ммоль) с метилгидразином (742 мкл, 13,68 ммоль) в сухом этаноле (27 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 1,71 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.21 (t, *J* = 7.8 Гц, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.75 (q, *J* = 7.8 Гц, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.8 Гц, 2H), 5.04 (br s, 2H).

Стадия 3: 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

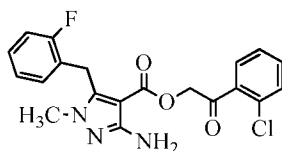
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (1,7 г, 8,61 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 6 мл, 17,23 ммоль) в этаноле (17 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,51 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.18 (t, *J* = 7.8 Гц, 2H), 2.51 (q, *J* = 7.8 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 5.86 (br s, 1H), 12.40 (s, 1H).

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (1,5 г, 4,30 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (2,48 г, 10,61 ммоль) с применением фторида калия (780 мг, 13,30 ммоль) в сухом ДМФА (15,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 650 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1.24 (t, *J* = 9.0 Гц, 3H), 2.70 (q, *J* = 9.0 Гц, 2H), 3.55 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 56

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-5-(2-фторбензил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат.



Стадия 1: Этил (2*Z*)-2-циано-4-(2-фторфенил)-3-гидроксипент-2-еноат

К перемешиваемому раствору (2-фторфенил)уксусной кислоты (5,0 г, 32,44 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0 °С добавляли оксалилхлорид (4,2 мл, 48,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением (2-фторфенил)ацетилхлорида (5,6 г, 32,45 ммоль). К перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (60 % мас/мас, 2,6 г, 64,88 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли этил цианоацетат (3,46 мл, 32,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь охлаждали до 0 °С и к реакционной смеси добавляли (2-фторфенил)ацетилхлорид (5,6 г, 32,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

ночи. Реакционную смесь гасили 2 Н серной кислотой до pH 2-3. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 300 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7,02 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.37 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.36 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 13.74 (s, 1H).

Стадия 2: Этил 3-хлор-2-циано-4-[2-(фторметил)фенил]бут-2-еноат

К перемешиваемому раствору этил 2-циано-4-(2-фторфенил)-3-гидроксипроп-2-еноата (5,7 г, 22,88 ммоль) в дихлорметане (57 мл) при комнатной температуре добавляли оксихлорид фосфора (2,3 мл, 25,16 ммоль) и триэтиламин (4,78 мл, 34,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл). Слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1,96 г продукта в виде вязкой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.39 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 4.38 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 2H).

Стадия 3: Этил 3-амино-5-(2-фторбензил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (1,0 г, 3,73 ммоль) с водным раствором метилгидразина (86 %, 800 мкл, 3,73 ммоль) в 10 % водном растворе гидроксида натрия (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 1,2 г продукта в виде масла. Соединение использовали в следующей стадии без очистки или описания.

Стадия 4: 3-амино-5-(2-фторбензил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

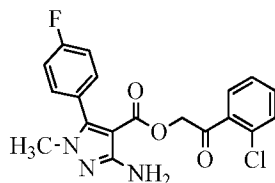
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 3 (1,18 г, 4,25 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (4,0 мл, 6,38 ммоль) в этаноле (4,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 3.60 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.90 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.08-7.26 (m, 5H).

Стадия 5: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-5-(2-фторбензил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 4 (730 мг, 2,92 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (683 мг, 2,92 ммоль) с применением фторида калия (255 мг, 4,39 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 446 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.63 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.04-7.23 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7.2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 57

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 2-циано-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипроп-2-еноат

К перемешиваемому раствору 4-фторбензойной кислоты (20 г, 142,73 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) и дихлорметане (200 мл) при 0 °С добавляли оксалилхлорид (25 мл, 285,46 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли толуолом (300 мл). К смеси при комнатной температуре добавляли этил цианоацетат (8,07 г, 71,30 ммоль) и триэтиламин (20 мл, 142,73 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 17,25 г продукта в виде масла. Данное промежуточное соединение непосредственно использовали в следующей стадии.

Стадия 2: Этил 3-хлор-2-циано-3-(4-фторфенил)проп-2-еноат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (17,22 г, 73,21 ммоль) в сухом дихлорметане (173 мл) при комнатной температуре добавляли оксихлорид фосфора (7,4 мл, 80,53 ммоль) и триэтиламин (15,5 мл, 109,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45 °С и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 5,0 Н HCl (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2 x 200 мл). Органический слой промывали раствором гидрокарбоната натрия (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Полное упаривание растворителя давало 7,0 г продукта в виде масла. Данное промежуточное соединение непосредственно использовали в следующей стадии.

Стадия 3: Этил 3-амино-5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (6,7 г, 26,41 ммоль) в 1,0 Н водном растворе гидроксида натрия (67 мл) добавляли сульфат метилгидразина (3,8 г, 26,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении и полученный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 880 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.96 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 7.45 (t, J = 8.4 Гц, 2H).

Стадия 4: 3-амино-5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

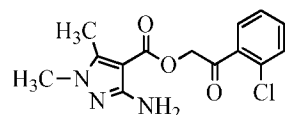
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 3 (870 мг, 3,30 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 3,3 мл, 4,95 ммоль) в этаноле (3,3 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 699 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 3.62 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.44 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 7.66 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 11.42 (br s, 1H).

Стадия 5: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-5-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 4 (690 мг, 2,933 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (821 мг, 3,52 ммоль) с применением фторида калия (255 мг, 4,40 ммоль) в сухом ДМФА (7 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 560 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 3.44 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.29 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, J = 3.9 Гц, 2H), 7.68 (d, J = 7.2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 58

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 1-бензилиден-2-метилгидразин

К перемешиваемому раствору бензальдегида (4,0 г, 37,68 ммоль) в сухом этаноле (6,3 мл) при комнатной температуре добавляли метилгидразин (2,0 мл, 37,68 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (300 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 3,5 г продукта в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.98 (s, 3H), 4.98 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.51-7.60 (m, 3H).

Стадия 2: Этил 2-циано-3-этоксипут-2-еноат

Перемешиваемую смесь этил цианоацетата (10,0 г, 88,40 ммоль) и триэтилортоацетата (17,90 мл, 96,77 ммоль) в уксусном ангидриде (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Избыток уксусного ангидрида удаляли под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2,7 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 4H).

Стадия 3: Этил 3-амино-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (2,7 г, 12,85 ммоль) в сухом толуоле (11 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение Стадии 1 (1,5 г, 11,17 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Остаток кипятили с обратным холодильником в смеси этанола (15 мл) и концентрированной соляной кислоты (1,5 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 1,0 Н HCl (50 мл) и экстрагировали хлороформом (3 x 75 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.25 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.16 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.22 (s, 2H).

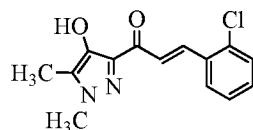
Стадия 4: 3-амино-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 3 (720 мг, 3,93 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 3,9 мл, 5,89 ммоль) в этаноле (4,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 515 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.34 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 11.38 (br s, 1H).

Стадия 5: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 4 (500 мг, 3,22 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (902 мг, 3,86 ммоль) с применением фторида калия (280 мг, 4,81 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 260 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 5.34 (br s, 4H), 7.41-7.50 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 3.9$ Гц, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 59

3-(2-хлорфенил)-1-(4-гидрокси-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия 1: 1-(4-гидрокси-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)этанон

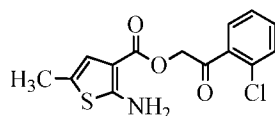
К перемешиваемой смеси метилглиоксали (40 % в воде, 14,9 мл, 83,24 ммоль), уксусной кислоты (1,2 мл, 20,80 ммоль) и воды (22 мл) добавляли сульфат метилгидразина (2,0 г, 13,87 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Слои разделяли и водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 1,70 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.19 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.83 (br s, 1H).

Стадия 2: 3-(2-хлорфенил)-1-(4-гидрокси-1,5-диметил-1*H*-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-он

К перемешиваемому раствору 2-хлорбензальдегида (380 мкл, 3,24 ммоль) в сухом этаноле (5,0 мл) добавляли промежуточное соединение Стадии 1 (500 мг, 3,24 ммоль) и раствор гидроксида натрия (557 мг, 13,93 ммоль) в этаноле (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (100 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали с получением 455 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.23 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H).

Промежуточное соединение 60

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 2-амино-5-метилтиофен-3-карбоксилат



Стадия 1: Этил 2-амино-5-метилтиофен-3-карбоксилат

К перемешиваемой смеси этил цианоацетата (10,0 г, 88,40 ммоль), серы (2,83 г, 88,40 ммоль) и триэтиламина (12,5 мл) в сухом ДМФА (18 мл) при комнатной температуре медленно добавляли раствор пропаналя (7,0 мл, 97,10 ммоль) в этаноле (3,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении с получением 12 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.33 (t, *J* = 6.6 Гц, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.25 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H), 4.61 (br s, 2H), 6.62 (s, 1H).

Стадия 2: 2-амино-5-метилтиофен-3-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (2,5 г, 13,50 ммоль) в ТГФ (25 мл), воде (8,0 мл) и метаноле (16,5 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор гидроксида лития [полученный растворением гидроксида лития (2,83 г, 67,54 ммоль) в воде (42,5 мл)]. Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 3 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл). Слой отделяли и водный слой подкисляли 1,0 Н HCl до pH 4,0. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 1,4 г продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.16 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.02 (br s, 2H), 11.74 (s, 1H).

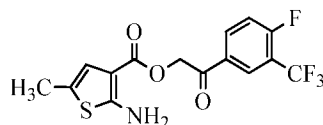
Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 2-амино-5-метилтиофен-3-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (2,0 г, 12,72 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаноном (3,56 г, 15,26 ммоль) с применением фторида калия (1,1 г, 19,08 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с

получением 3,05 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.26 (s, 3H), 4.62 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 61

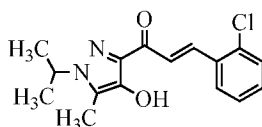
2-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтил 2-амино-5-метилтиофен-3-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 2-амино-5-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (550 мг, 3,49 ммоль) с 2-бром-1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]этанолом (998 мг, 3,49 ммоль) с применением фторида калия (305 мг, 5,24 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 817 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 6.3$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 62

(2E)-3-(2-хлорфенил)-1-[4-гидрокси-5-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия 1: 1-[4-гидрокси-5-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]этанон

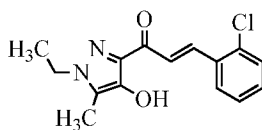
К перемешиваемому раствору гидрохлорида изопропилгидразина (1,0 г, 9,04 ммоль) в воде (11 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор метилглиоксаля (40 %, 10 мл, 54,29 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (776 мкл, 13,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 715 мг продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.47 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.39-4.46 (m, 1H), 7.81 (s, 1H); APCI (m/z) 182 (M^+).

Стадия 2: (2E)-3-(2-хлорфенил)-1-[4-гидрокси-5-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]проп-2-ен-1-он

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (360 мг, 1,97 ммоль) в этаноле (3,5 мл), добавляли 2-хлорбензальдегид (277 мг, 1,97 ммоль) и раствор гидроксида натрия (339 мг, 8,49 ммоль) в этаноле (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали с получением 340 мг продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.52 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H), 2.24 (s, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

Промежуточное соединение 63

(2E)-3-(2-хлорфенил)-1-(1-этил-4-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-он

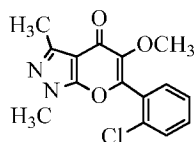


К перемешиваемому раствору 1-(1-этил-4-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-3-ил)этанона (500 мг, 2,97 ммоль) и 2-хлорбензальдегида (350 мкл, 2,97 ммоль) в этаноле (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидроксида натрия (511 мг, 12,79 ммоль) в этаноле (5,0 мл), и смесь перемешивали в течение ночи.

Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток подкисляли HCl до pH 3. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органический слой промывали водой (100 мл × 2). Органический раствор упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 541 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.46 (t, *J* = 7.5 Гц, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.12 (q, *J* = 7.5 Гц, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H).

Промежуточное соединение 64

6-(2-хлорфенил)-5-метокси-1,3-диметилпирано[2,3-с]пиразол-4(1H)-он



Стадия 1: 1-(5-гидрокси-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиэтанон

К перемешиваемой смеси 2,5-диметил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она (2,6 г, 23,18 ммоль) и гидроксида кальция (6,9 г, 92,74 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (60 мл) при комнатной температуре добавляли метоксиацетилхлорид (2,13 мл, 23,187 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1 Н HCl до pH 2-3. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Полученное твердое вещество кристаллизировали из этилацетата (10 мл) и н-гексана (5,0 мл) с получением 2,2 г продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.36 (s, 2H).

Стадия 2: Этил 2-хлорбензоат

К перемешиваемому раствору 2-хлорбензойной кислоты (6,0 г, 38,32 ммоль) в этаноле (60 мл) при комнатной температуре добавляли каталитическое количество серной кислоты и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали с получением 6,4 г указанного соединения в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.40 (t, *J* = 7.5 Гц, 3H), 4.40 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.42 (q, *J* = 9.3 Гц, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H).

Стадия 3: 1-(2-хлорфенил)-3-(5-гидрокси-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2- метоксипропан-1,3-дион

К перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (60 % мас/мас, 800 мг, 20,01 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли раствор промежуточного соединения Стадии 1 (920 мг, 5,00 ммоль) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли промежуточное соединение Стадии 2 (1,28 г, 7,02 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 60 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1 Н HCl до pH 2-3 и экстрагировали хлороформом (100 мл × 4). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 447 мг указанного соединения в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H).

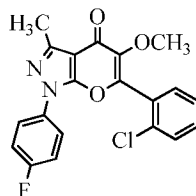
Стадия 4: 6-(2-хлорфенил)-5-метокси-1,3-диметилпирано[2,3-с]пиразол-4(1H)-он

Раствор промежуточного соединения Стадии 3 (435 мг, 1,35 ммоль) в смеси серной кислоты и уксусной кислоты (5,5 мл, 1:10) перемешивали в течение ночи при 120 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (30 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и объединенные органические

слои сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, упаривали и полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 207 мг указанного соединения в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.58 (s, 3H), 3.77-3.82 (m, 6H), 7.40-7.56 (m, 4H); ESI (m/z) 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 65

6-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-5-метокси-3-метилпирано[2,3-с]пиразол-4(1H)-он



Стадия 1: 2-(4-фторфенил)-5-метил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он

Данное соединение получали по реакции ацетоуксусного эфира (6,3 г, 48,40 ммоль) с N,N' -диизопропилэтиламино (8,0 мл, 49,12 ммоль) и 4-фторфенилгидразином (7,87 г, 48,40 ммоль) в этаноле (35 мл) при комнатной температуре в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 4,83 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.08 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H), 11.50 (br s, 1H); ESI (m/z) 193 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 1-[1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метоксиэтанон

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (4,3 г, 22,37 ммоль) с метоксиацетилхлоридом (2,0 мл) в присутствии гидроксида кальция (6,63 г, 89,49 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (60 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 64 с получением 3,8 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.44 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.43 (s, 3H), 7.14 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H).

Стадия 3: 1-(2-хлорфенил)-3-[1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метоксипропан-1,3-дион

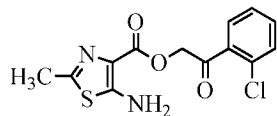
К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (60 % мас/мас, 1,21 г, 50,42 ммоль) в ТГФ (38 мл) при комнатной температуре добавляли раствор промежуточного соединения Стадии 2 (2,0 г, 7,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 30 минут. К смеси добавляли этил 2-хлорбензоат (1,94 г, 10,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1 Н HCl до pH 2-3 и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1,44 г указанного соединения в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.54 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 7.14 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.35-7.58 (m, 4H), 7.72-7.78 (m, 2H), 15.26 (br s, 1H); ESI (m/z) 401 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Стадия 4: 6-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-5-метокси-3-метилпирано[2,3-с]пиразол-4(1H)-он

К промежуточному соединению Стадии 3 (1,4 г, 3,47 ммоль) при комнатной температуре добавляли смесь серной кислоты и уксусной кислоты (14 мл, 1:10). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120 °С. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл x 3). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали с получением 278 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.78-7.81 (m, 2H); ESI (m/z) 385 (M) $^+$.

Промежуточное соединение 66

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 2-ацетамидо-2-цианоацетат

К перемешиваемому раствору этил цианоглиоксалат-2-оксима (10 г, 70,37 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (50 мл) добавляли уксусный ангидрид (18 мл, 190 ммоль) с последующим добавлением цинковой пыли (14,8 г, 225,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении, нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток перемешивали с гексаном и отфильтровывали с получением 2,3 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.21 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.71 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 9.18 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H); APCI (m/z) 171 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: Этил 5-амино-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (2,0 г, 11,75 ммоль) в сухом толуоле (25 мл) при комнатной температуре добавляли реагент Лоусона (2,85 г, 7,05 ммоль) и смесь нагревали при 120 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1,01 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.19 (br s, 2H); APCI (m/z) 187 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 5-амино-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

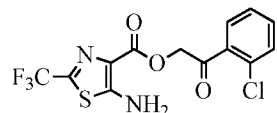
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 5,36 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 6,4 мл, 8,05 ммоль) в этаноле (18 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 532 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.38 (s, 3H), 7.14 (brs, 2H); APCI (m/z) 159 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (500 мг, 3,16 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаноном (885 мг, 3,79 ммоль) с применением фторида калия (275 мг, 4,74 ммоль) в сухом ДМФА (3,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 483 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.39 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.78 (t, $J = 9.3$ Гц, 1H); APCI (m/z) 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 67

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил амино(циано)ацетат

К суспензии этил цианоглиоксилат-2-оксима (10 г, 70,37 ммоль) в воде (60 мл) при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (30 мл) с последующим добавлением дитионата натрия (34,30 г, 97,01 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь экстрагировали хлороформом (200 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при

пониженном давлении с получением 3,85 г продукта в виде масла. Полученный продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Этил циано[(трифторацетил)амино]ацетат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (3,75 г, 29,26 ммоль) в сухом ТГФ (38 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли сухой пиридин (4,71 мл, 58,52 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (4,3 мл, 30,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подщелачивали водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2 × 300 мл). Органический слой промывали солевым раствором (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением 4,01 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 4.25 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.10 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 10.99 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H).

Стадия 3: Этил 5-амино-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (4,9 г, 21,87 ммоль) в толуоле (60 мл) при комнатной температуре добавляли реагент Лоусона (5,30 г, 13,12 ммоль) и смесь нагревали при 120 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1,20 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 4.26 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.89 (s, 2H).

Стадия 4: 5-амино-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота

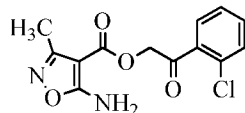
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 3 (1,15 г, 4,79 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 5,7 мл, 7,18 ммоль) в этаноле (16 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 630 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.39 (br s, 2H), 7.81 (br s, 1H).

Стадия 5: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 4 (620 мг, 2,92 ммоль) с 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанолом (820 мг, 3,50 ммоль) с применением фторида калия (255 мг, 4,38 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 470 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 5.48 (s, 2H), 7.45-7.56 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 4.5$ Гц, 2H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.02 (s, 2H).

Промежуточное соединение 68

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-метил-1,2-оксазол-4-карбоновая кислота

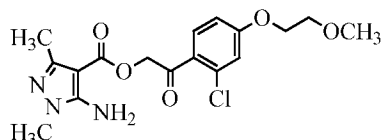
К перемешиваемому раствору этил 5-амино-3-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилата (1,66 г, 9,76 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 1,25 М водный раствор гидроксида калия (8 мл, 14,64 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. Органический растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток подкисляли 1 Н HCl до pH 2. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и сушили под вакуумом с получением 850 мг указанного соединения в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 7.58 (br s, 2H); APCL (m/z) 143 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1,2-оксазол-4-карбоксилат

К хорошо перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (840 мг, 5,91 ммоль) в ДМФА (9,0 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанон (1,66 г, 7,09 ммоль) и фторид калия (516 мг, 8,86 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при такой же температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (50 мл) и сушили под вакуумом с получением 1,35 г указанного соединения в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H); АРСІ (m/z) 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 69

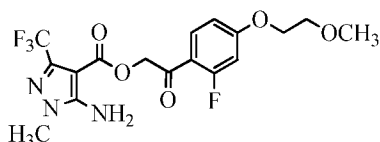
2-[2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 9 Стадии 3 (250 мг, 1,61 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1-[2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]этанон (490 мг, 1,61 ммоль) с последующим добавлением фторида калия (140 мг, 2,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и гасили водой (75 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под вакуумом и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 360 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.66 (t, $J = 4.5$ Гц, 2H), 4.21 (t, $J = 4.8$ Гц, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H); АРСІ (m/z) 380 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Промежуточное соединение 70

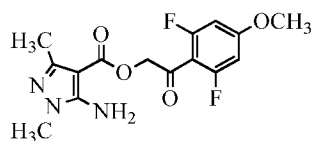
2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 3,82 ммоль) с 2-бром-1-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]этанолом (1,11 г, 3,82 ммоль) с применением фторида калия (333 мг, 5,73 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,18 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.32 (s, 3H), 3.66-3.70 (m, 5H), 4.23 (t, $J = 4.5$ Гц, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 2H), 7.86 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 71

2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

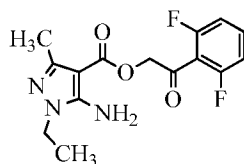


Данное промежуточное соединение получали по реакции 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,86 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)этанолом (1,02 г, 3,86 ммоль) с

применением фторида калия (336 мг, 5,79 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 579 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 72

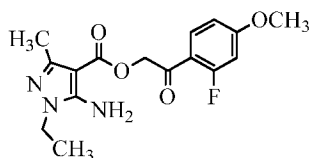
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,95 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанон (693 мг, 2,95 ммоль) и фторид калия (257 мг, 4,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под вакуумом и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 912 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.17 (t, $J = 4.8$ Гц, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.82 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.62-7.69 (m, 1H); APCI (m/z) 322 (M-H) $^-$.

Промежуточное соединение 73

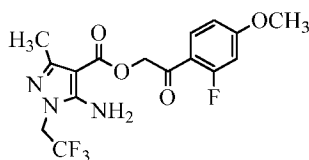
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,54 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этаном (875 мг, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (309 мг, 5,31 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 630 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, $J = 4.5$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.81-3.89 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.86 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 74

2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

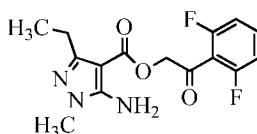


Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,3 г, 5,82 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этаном (1,43 г, 5,82 ммоль) с применением фторида калия (507 мг, 8,73 ммоль) в сухом ДМФА (13 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 910 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6): δ 2.19 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.81-4.89 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H); APСI (m/z) 388 (M-H) $^-$.

Промежуточное соединение 75

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору этил (2*Z*)-2-циано-3-этоксипент-2-еноата (3,8 г, 19,3 ммоль) в этаноле (38 мл) при комнатной температуре добавляли сульфат метилгидразина (2,8 г, 19,3 ммоль) с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (6,6 мл, 38,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С. Этанол упаривали при пониженном давлении, и остаток подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (75 мл x 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1,68 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.09 (t, J = 4.5 Гц, 3H), 1.24 (t, J = 4.8 Гц, 3H), 2.57 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.15 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 6.14 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

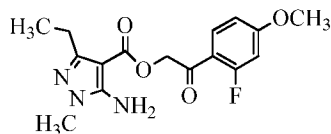
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (1,65 г, 8,36 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 6 мл, 16,73 ммоль) в этаноле (17 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 3,1 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.06 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.30 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.07 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 5,91 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,39 г, 5,91 ммоль) с применением фторида калия (525 мг, 8,87 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 840 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.06 (t, J = 6.6 Гц, 3H), 2.53 (q, J = 6.6 Гц, 2H), 3.46 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.25 (t, J = 8.1 Гц, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H).

Промежуточное соединение 76

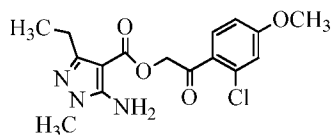
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,5 г, 8,87 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этанолом (2,2 г, 8,87 ммоль) с применением фторида калия (775 мг, 13,30 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,7 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.11 (t, J = 6.6 Гц, 3H), 2.60 (q, J = 6.6 Гц, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.87 (t, J = 8.1 Гц, 1H); ESI (m/z) 336 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 77

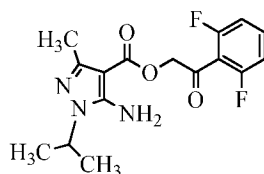
2-(2-хлор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-этил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (700 мг, 4,14 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-4-метоксифенил)этаном (1,1 г, 4,14 ммоль) с применением фторида калия (360 мг, 6,21 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 900 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.07 (t, *J* = 6.6 Гц, 3H), 2.55 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H); ESI (*m/z*) 352 (*M*)⁺.

Промежуточное соединение 78

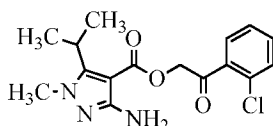
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 4,36 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,02 г, 4,36 ммоль) с применением фторида калия (380 мг, 6,54 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 252 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.27 (d, *J* = 6.3 Гц, 6H), 2.13 (s, 3H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 79

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-5-изопропил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил (2*Z*)-2-циано-3-гидрокси-4-метилпент-2-еноат

К суспензии гидрида натрия (60 % мас/мас, 3,75 г, 93,84 ммоль) в сухом ТГФ (78 мл) при 0 °С добавляли этил цианоацетат (5 мл, 46,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и к ней добавляли изобутирилхлорид (5,0 г, 46,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь гасили 2 Н серной кислотой и экстрагировали этилацетатом (250 мл x 3). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 8,9 г указанного соединения в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.24 (d, *J* = 6.6 Гц, 6H), 1.37 (t, *J* = 6.6 Гц, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 13.78 (s, 1H).

Стадия 2: Этил (2*Z*)-3-хлор-2-циано-4-метилпент-2-еноат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (8,9 г, 48,58 ммоль) в дихлорметане (90 мл) при комнатной температуре добавляли оксихлорид фосфора (4,8 мл, 53,43 ммоль) и триэтиламин (10,15 мл, 72,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором гидрокарбоната

натрия (200 мл). Слой отделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4,1 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.25 (d, *J* = 6.6 Гц, 6H), 1.38 (t, *J* = 6.6 Гц, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H).

Стадия 3: 3-амино-5-изопропил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

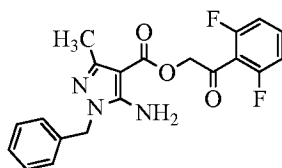
Смесь промежуточного соединения Стадии 2 (4 г, 19,83 ммоль) и метилгидразина (913 мкл, 19,83 ммоль) в 10 % NaOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали льдом, подкисляли 1 Н HCl и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 1,3 г продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1.27 (d, *J* = 6.0 Гц, 6H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 11.11 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 184 (M+H)⁺.

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 3-амино-5-изопропил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (600 мг, 3,27 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (761 мг, 3,27 ммоль) с применением фторида калия (285 мг, 4,91 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 545 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1.27 (d, *J* = 6.2 Гц, 6H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H); ESI (*m/z*) 335 (M)⁺.

Промежуточное соединение 80

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-бензил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-бензил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору этил (2*Z*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (5,0 г, 27,3 ммоль) в этаноле (50 мл) при комнатной температуре добавляли дигидрохлорид бензилгидразина (5,3 г, 27,3 ммоль) с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (14 мл, 81,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C. Этанол удаляли упариванием, и полученный остаток подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4,45 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1.25 (t, *J* = 6.6 Гц, 3H), 2.16 (s, 3H), 4.16 (q, *J* = 6.6 Гц, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.23-7.35 (m, 3H).

Стадия 2: 5-амино-1-бензил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

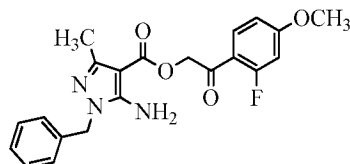
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (4,4 г, 16,9 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 20 мл, 33,96 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 3,3 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2.15 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.23-7.36 (m, 3H), 11.77 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 232 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-бензил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 4,32 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,05 г, 4,32 ммоль) с применением фторида калия (380 мг, 6,48 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,45 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.64-7.69 (m, 1H); ESI (m/z) 386 ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 81

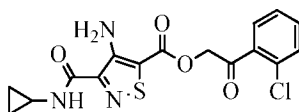
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-бензил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-бензил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,32 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этаном (1,07 г, 4,32 ммоль) с применением фторида калия (380 мг, 6,48 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,4 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.19 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.87 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H); ESI (m/z) 398 (M) $^+$.

Промежуточное соединение 82

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 4-амино-3-(циклопропилкарбамоил)-1,2-тиазол-5-карбоксилат



Стадия 1: (2*E*)-2-циано-*N*-циклопропил-2-(гидроксиимино)этанамид

К перемешиваемому раствору 2-циано-*N*-циклопропилацетамида (5,0 г, 40,27 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при 5-10 °С по каплям добавляли раствор нитрита натрия (6,94 г, 100,6 ммоль) в воде (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 8 часов и затем при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили с получением 1,53 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.56-0.68 (m, 4H), 2.71-2.75 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 14.64 (br s, 1H).

Стадия 2: (2*E*)-2-циано-*N*-циклопропил-2-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси} иминоэтанамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (1,5 г, 9,79 ммоль) в пиридине (4,0 мл) порциями добавляли тозилхлорид (2,01 г, 10,57 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляли этанол (15 мл), выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили с получением 1,69 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.60-0.72 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.98 (s, 1H).

Стадия 3: Этил 4-амино-3-(циклопропилкарбамоил)-1,2-тиазол-5-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (700 мг, 2,27 ммоль) и этил-2-меркаптоацетата (300 мкл, 2,73 ммоль) в этаноле (3,0 мл) при 0 °С добавляли морфолин (300 мкл, 3,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали течение 30 минут. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 4). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 678 мг

продукта в виде твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0.66 (q, $J = 6.0$ Гц, 2H), 0.85 (q, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.34 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.81-2.88 (m, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.26 (s, 2H); ESI (m/z) 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4: 4-амино-3-(циклопропилкарбамоил)-1,2-тиазол-5-карбоновая кислота

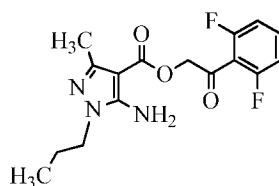
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 3 (650 мг, 2,54 ммоль) в этаноле (2,5 мл) добавляли раствор гидроксида калия (213 мг, 3,81 ммоль) в воде (2,5 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0 °C и подкисляли 1 Н HCl до pH 2. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили с получением 462 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.61-0.67 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.61 (br s, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.77 (s, 1H); ESI (m/z) 226 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Стадия 5: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 4-амино-3-(циклопропилкарбамоил)-1,2-тиазол-5-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 4 (450 мг, 1,98 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (552 мг, 2,37 ммоль) с применением фторида калия (172 мг, 2,97 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 565 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0.67 (q, $J = 6.0$ Гц, 2H), 0.85 (q, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.81-2.86 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.74 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H); ESI (m/z) 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 83

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2E)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,85 г, 15,6 ммоль) с пропилгидразином (1,38 г, 18,68 ммоль) с применением N,N-диизопропилэтиламина (5,5 мл, 31,2 ммоль) в этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,15 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.32 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.82 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.82 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 4.27 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.15 (br s, 2H); ESI (m/z) 212 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (3,1 г, 14,7 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 20 мл, 29,44 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,25 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.81 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.63 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.12 (br s, 2H).

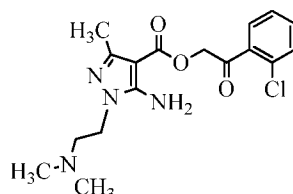
Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,2 г, 6,55 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,85 г, 7,85 ммоль) с применением фторида калия (570 мг, 9,80 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,75 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.82 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.63 (q, $J =$

6.9 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H); ESI (m/z) 338 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 84

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-[2-(диметиламино)этил]-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-[2-(диметиламино)этил]-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (7,0 г, 38,20 ммоль) с 2-гидразинил-*N,N*-диметиламинамином (4,73 г, 45,85 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (13 мл, 76,41 ммоль) в сухом этаноле (70 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 7,0 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.34 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.31(s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.81 (br s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.34 (s, 2H); ESI (m/z) 241 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-амино-1-[2-(диметиламино)этил]-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

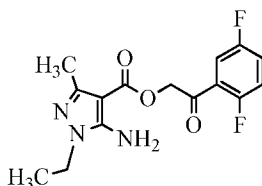
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,2 г, 4,91 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 5 мл, 9,82 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,04 г продукта в виде жидкости. Данное промежуточное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки и описания.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-[2-(диметиламино)этил]-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,2 г, 5,65 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (1,3 г, 5,65 ммоль) с применением фторида калия (820 мг, 14,12 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 890 мг продукта в виде вязкой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.28 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.86-2.97 (m, 2H), 4.17 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.46 (br s, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 85

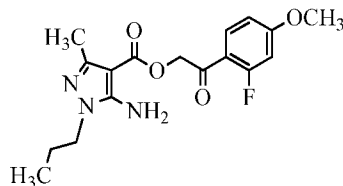
2-(2,5-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (700 мг, 4,13 ммоль) с 2-бром-1-(2,5-дифторфенил)этанолом (972 мг, 4,13 ммоль) с применением фторида калия (360 мг, 6,20 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 660 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1.20 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H); APCL (m/z) 322 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 86

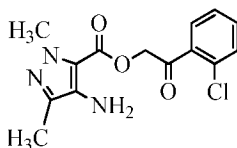
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-пропил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-метил-1-пропил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,46 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этаном (1,62 г, 6,55 ммоль) с применением фторида калия (480 мг, 8,19 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,75 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.84 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.65 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.86 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H). APCI (m/z) 350 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 87

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 4-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



Стадия 1: Этил 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

К перемешиваемому раствору этил 2,4-диоксвалерата (5,0 г, 31,61 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0 °C в течение 1 часа по каплям добавляли метилгидразин (85 %, 1,45 г, 31,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и кипятили с обратным холодильником в течение еще 24 часов. Смесь упаривали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл x 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 5,3 г продукта в виде масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки и описания.

Стадия 2: 1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота

Суспензию промежуточного соединения Стадии 1 (5,3 г, 31,52 ммоль) в водном растворе гидроксида натрия (5 %, 32 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и подкисляли конц. HCl до pH 2-3. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили с получением 3,67 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.87 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.71 (s, 1H).

Стадия 3: 1,3-диметил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (3,6 г, 25,68 ммоль) в конц. серной кислоте (26 мл) при -5 °C добавляли конц. азотную кислоту (2,3 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь нагревали при 80 °C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили ледяной водой (30 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили с получением 3,2 г смеси продуктов. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.57 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 7.07 (br s, 1H).

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 1,3-диметил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции смеси, полученной на Стадии 3 (1,2 г, 6,48 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,8 г, 7,77 ммоль) с применением фторида калия (564 мг, 9,72 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 4,19

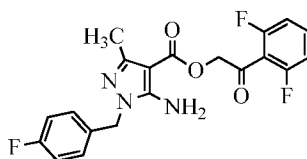
г смеси продуктов в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.52 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H).

Стадия 5: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 4-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 4 (2,5 г, 7,40 ммоль) в этилацетате (25 мл) добавляли палладий на угле (10 %, 250 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 часов. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 569 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.20 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 3.3$ Гц, 3H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H); APCI (m/z) 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 88

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторбензил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(4-фторбензил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*Z*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (1,65 г, 9,01 ммоль) с (4-фторбензил)гидразином (1,5 г, 10,8 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (3,1 мл, 18,03 ммоль) в сухом этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 1 с получением 2,40 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.34 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.26 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(4-фторбензил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

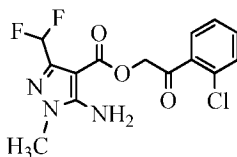
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,35 г, 8,47 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 5 мл, 19,94 ммоль) и этанола (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,5 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.12 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.08-7.22 (m, 4H), 11.65 (br s, 1H); ESI (m/z) 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторбензил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 4,01 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,15 г, 4,81 ммоль) с применением фторида калия (350 мг, 6,01 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,45 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.34 (s, 3H), 5.08 (s, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.14-7.27 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H); ESI (m/z) 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 89

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(диформетил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Натрий (Z)-3-циано-4-этокси-1,1-дифтор-4-оксипут-2-ен-2-олат

К перемешиваемой суспензии металлического натрия (2,85 г, 124,01 ммоль) в этаноле (26 мл) при комнатной температуре медленно добавляли этил цианоацетат (12,6 мл, 118,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К данной смеси при комнатной температуре

добавляли метил дифторацетат (13,0 г, 118,11 ммоль) и реакционную смесь далее перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с гексаном (75 мл). Растворитель упаривали под вакуумом с получением 25,3 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.14 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 3.96 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.83 (t, $J = 55$ Гц, 1H).

Стадия 2: Этил 5-амино-3-(диформетил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (25,0 г, 117,30 ммоль) в диметилкарбонате (25 мл) при комнатной температуре добавляли сульфат метилгидразина (33,8 г, 234,62 ммоль), молекулярные сита (25 г) и трифторуксусную кислоту (9,0 мл, 117,3 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 8,1 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.21 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.47 (br s, 2H), 6.96 (t, $J = 54$ Гц, 1H).

Стадия 3: 5-амино-3-(диформетил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

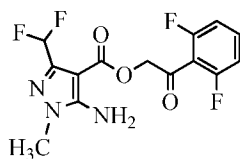
Данное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (8,0 г, 36,52 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 43 мл, 54,79 ммоль) в этаноле (120 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 4,3 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.56 (s, 3H), 6.36 (s, 2H), 6.96 (t, $J = 55$ Гц, 1H), 12.40 (s, 1H).

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 4-амино-1-(диформетил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (2 г, 10,47 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (2,4 г, 10,47 ммоль) с применением фторида калия (912 мг, 15,70 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 3,31 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.60 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 6.97 (t, $J = 54$ Гц, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 90

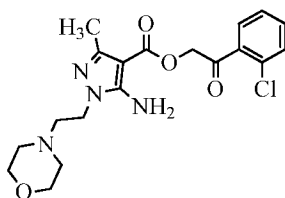
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(диформетил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-(диформетил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,2 г, 6,28 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,47 г, 6,28 ммоль) с применением фторида калия (547 мг, 9,42 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,41 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.59 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 1H); APCL (m/z) 344 (M-H) $^-$.

Промежуточное соединение 91

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (18,5 г, 0,10 ммоль) с 4-(2-гидразинилэтил)морфолином (17,58 г, 0,12 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (34,8 мл, 0,20 ммоль) в сухом этаноле (185 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 22,2 г продукта в виде жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.92 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 6.25 (s, 2H); ESI (*m/z*) 283 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

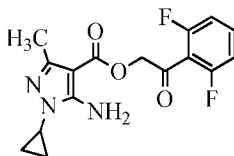
К раствору промежуточного соединения Стадии 1 (22 г, 0,07 ммоль) в этаноле (155 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор гидроксида калия (2,0 М, 77 мл, 0,311 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, дополнительно добавляли водный раствор гидроксида калия (2,0 М, 77 мл, 0,311 ммоль) и продолжали реакцию при температуре кипения с обратным холодильником в течение еще 24 часов. Растворитель полностью упаривали, смесь охлаждали на ледяной бане, подкисляли 2 Н раствором лимонной кислоты (рН 6-7), экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл) и растворитель упаривали с получением 13,1 г продукта в виде липкого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.11 (s, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.55 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.6 Гц, 2H), 6.20 (s, 2H), 11.89 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (13 г, 0,051 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (13,14 г, 0,056 ммоль) с применением фторида калия (4,46 г, 0,076 ммоль) в сухом ДМФА (130 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 15,1 г продукта в виде вязкой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.13 (s, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.58 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 3.48-3.61 (m, 4H), 3.94 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.9 Гц, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H); ESI (*m/z*) 407 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 92

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

к перемешиваемому раствору этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (5,0 г, 27,32 ммоль) в сухом этаноле (50 мл) при комнатной температуре добавляли гидрохлорид циклопропилгидразина (3,0 г, 27,32 ммоль) с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (14 мл, 81,96 ммоль) в этаноле (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Этанол удаляли при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл) и органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное соединение

очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4,0 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.05-1.09 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 5.27 (br s, 2H); ESI (m/z) 210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

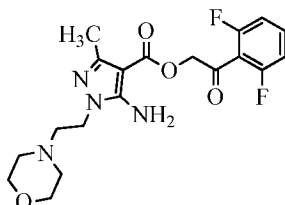
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (3,9 г, 18,85 ммоль) в этаноле (30 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор гидроксида калия (3,0 М, 10 мл, 37,70 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Этанол удаляли при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли водой (25 мл). Водную смесь промывали этилацетатом (2 x 100 мл). Водный слой подкисляли 1 Н раствором лимонной кислоты до pH 3-4. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 2,0 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.86-0.91 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.71 (s, 1H); ESI (m/z) 182 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 5,52 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанон (1,55 г, 6,62 ммоль) и фторид калия (480 мг, 8,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 9, и осажденное твердое вещество отфильтровывали. Данное твердое вещество промывали водой (2 x 10 мл), сушили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1,15 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.86-0.92 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.62 (t, $J = 6.3$ Гц, 1H); ESI (m/z) 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 93

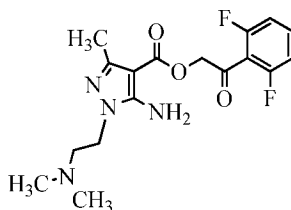
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-метил-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,0 г, 7,86 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (2,2 г, 9,43 ммоль) с применением фторида калия (502 мг, 8,64 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,3 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.28 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 4H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.31-4.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.00 (t, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.47 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H); ESI (m/z) 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 94

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-[2-(диметиламино)этил]-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

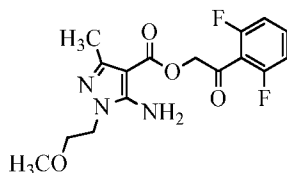


Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-[2-(диметиламино)этил]-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,4 г, 6,65 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,8 г, 7,91 ммоль) с

применением фторида калия (420 мг, 7,25 ммоль) в сухом ДМФА (14 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 2,5 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, перекрывание с ДМСО), 2.52 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.90 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H); APСI (m/z) 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 95

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,0 г, 10,9 ммоль) с (2-метоксиэтил)гидразином (1,08 г, 12,02 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (3,8 мл, 21,85 ммоль) в этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,35 г продукта в виде жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.97 (t, $J = 5.7$ Гц, 2H), 4.16 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.11 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

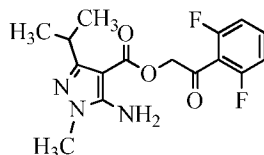
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,3 г, 5,78 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 4,0 мл, 11,40 ммоль) в этаноле (13 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 690 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.08 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 6.08 (s, 2H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (650 мг, 3,26 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (920 мг, 3,91 ммоль) с применением фторида калия (284 мг, 4,89 ммоль) в сухом ДМФА (6,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 260 мг продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 4.5$ Гц, 2H), 4.16 (t, $J = 4.5$ Гц, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.74 (br s, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 8.01 (s, 1H); APСI (m/z) 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 96

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(пропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-метил-3-(пропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции (1-метокси-2-метилпропилен)пропандинитрила (2,0 г, 13,3 ммоль) с сульфатом метилгидразина (1,91 г, 13,3 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (4,6 мл, 26,32 ммоль) в этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,35 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.16 (d, $J = 6.9$ Гц, 6H), 2.74-2.82 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 6.43 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-метил-3-(пропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

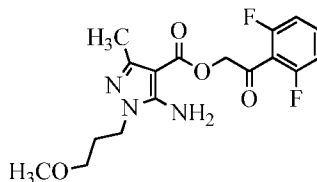
К промежуточному соединению Стадии 1 (1,3 г, 7,92 ммоль) добавляли раствор гидроксида натрия (3,16 г, 79,2 ммоль) в воде (10 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С. Добавляли еще одну партию гидроксида натрия и смесь дополнительно перемешивали в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Водную смесь промывали этилацетатом (30 мл) и подкисляли 1 Н раствором лимонной кислоты до pH 2-3. Водный слой экстрагировали этилацетатом (75 мл x 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 725 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.10 (d, *J* = 6.6 Гц, 6H), 3.19-3.35 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 6.07 (s, 2H), 11.70 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(пропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (700 мг, 3,82 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (990 мг, 4,20 ммоль) с применением фторида калия (335 мг, 5,73 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 625 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.09 (d, *J* = 6.9 Гц, 6H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 97

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипропан-2-еноата (3,5 г, 19,12 ммоль) с (2-метоксипропил)гидразином (1,99 г, 19,12 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (6,5 мл, 38,25 ммоль) в этаноле (35 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,70 г продукта в виде жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.35 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 5.4 Гц, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.96 (t, *J* = 5.7 Гц, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H), 5.45 (br s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

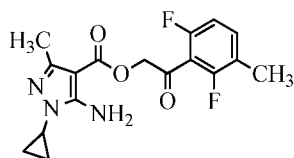
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,70 г, 11,23 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 12,5 мл, 22,38 ммоль) в этаноле (27 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,85 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.84 (t, *J* = 6.9 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 5H), 3.82 (t, *J* = 6.9 Гц, 2H), 6.09 (s, 2H), 11.75 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 4,78 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,1 г, 4,78 ммоль) с применением фторида калия (410 мг, 7,05 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,18 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.02 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 5.7 Гц, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.94 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.99 (t, *J* = 9.0 Гц, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H).

Промежуточное соединение 98

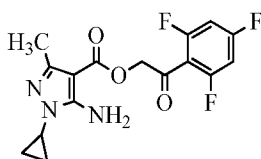
2-(2,6-дифтор-3-метилфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,76 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифтор-3-метилфенил)этаном (826 мг, 3,31 ммоль) с применением фторида калия (240 мг, 4,14 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 775 мг продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.07-1.12 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.88 (t, *J* = 9.9 Гц, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H); APCI (*m/z*) 350 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 99

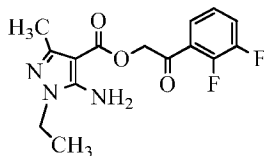
2-оксо-2-(2,4,6-трифторфенил)этил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,31 ммоль) с 2-бром-1-(2,4,6-трифторфенил)этаном (1,0 г, 3,97 ммоль) с применением фторида калия (290 мг, 4,96 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 880 мг продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.06-1.13 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.76 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 100

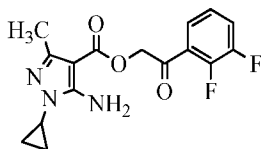
2-(2,3-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (400 мг, 2,37 ммоль) с 2-бром-1-(2,3-дифторфенил)этаном (680 мг, 2,85 ммоль) с применением фторида калия (210 мг, 3,55 ммоль) в сухом ДМФА (4,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 635 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.10 (br s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H); ESI (*m/z*) 324 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 101

2-(2,3-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

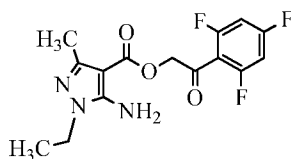


Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,76 ммоль) с 2-бром-1-(2,3-дифторфенил)этаном (880 мг, 3,31 ммоль) с применением фторида калия (240 мг, 4,14 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4

Промежуточного соединения 1 с получением 696 мг продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.84-0.98 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.33-7.44 (m, 1H), 7.67-7.78 (m, 2H).

Промежуточное соединение 102

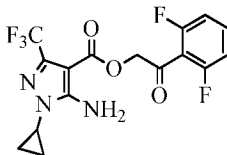
2-оксо-2-(2,4,6-трифторфенил)этил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,97 ммоль) с 2-бром-1-(2,4,6-трифторфенил)этаном (910 мг, 3,56 ммоль) с применением фторида калия (260 мг, 4,45 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 880 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.37 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.88 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.75 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H). ESI (m/z) 342.26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 103

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-циклопропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-3-хлор-2-циано-4,4,4-трифторбут-2-еноата (4,5 г, 19,78 ммоль) с гидрохлоридом циклопропилгидразина (3,0 г, 27,69 ммоль) с применением триэтиламина (5,5 мл, 39,56 ммоль) в сухом этаноле (45 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,62 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.09-1.18 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 6.6$ Гц, 3H), 3.11-3.17 (m, 1H), 4.28 (q, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.46 (br s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-циклопропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

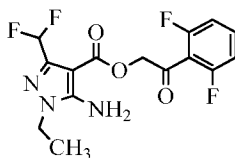
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,67 г, 6,34 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 4,2 мл, 12,68 ммоль) в этаноле (27 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,18 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.95-1.03 (m, 4H), 3.33-3.36 (m, 1H), 6.57 (s, 2H), 12.42 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,15 г, 4,89 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,38 г, 5,86 ммоль) с применением фторида калия (426 мг, 7,33 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,34 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.93-1.04 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.24 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.61-7.73 (m, 1H).

Промежуточное соединение 104

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(дифторметил)-1-этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил (2E)-3-хлор-2-циано-4,4-дифторбут-2-еноат

Данное соединение получали по реакции этил цианоацетата (5,0 г, 44,25 ммоль) с этил дифторацетатом (5,7 мл, 54,31 ммоль) с применением металлического натрия (1,0 г, 44,25 ммоль) в сухом этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 39 с последующей обработкой пентахлоридом фосфора (9,2 г, 44,25 ммоль) в дихлорметане (50 мл) с получением 3,2 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.39 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.68 (t, $J = 53$ Гц, 1H).

Стадия 2: Этил 5-амино-3-(дифторметил)-1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,4 г, 11,45 ммоль) с оксалатом этилгидразина (1,7 г, 11,45 ммоль) с применением триэтиламина (3,2 мл, 22,91 ммоль) в сухом этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,5 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, $J = 6.6$ Гц, 6H), 3.97 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.18 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.43 (s, 2H), 6.94 (t, $J = 54$ Гц, 1H).

Стадия 3: 4-амино-1-(дифторметил)-3-этил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

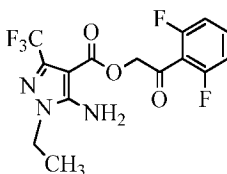
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (1,67 г, 6,84 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 5,0 мл, 13,71 ммоль) в этаноле (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 660 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 3.96 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.97 (t, $J = 54.3$ Гц, 1H), 12.31 (br s, 1H).

Стадия 4: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(дифторметил)-1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (650 мг, 3,16 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (745 мг, 3,16 ммоль) с применением фторида калия (275 мг, 4,74 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 750 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, $J = 6.6$ Гц, 3H), 3.99 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.78-7.14 (m, 1H), 6.96 (t, $J = 54$ Гц, 1H), 7.26 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 105

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2E)-3-хлор-2-циано-4,4,4-трифторбут-2-еноата (3,0 г, 13,18 ммоль) с оксалатом этилгидразина (1,97 г, 13,18 ммоль) с применением триэтиламина (3,8 мл, 26,37 ммоль) в сухом этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 900 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Гц, 6H), 4.00 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.19 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.60 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

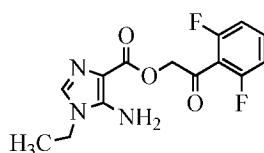
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (900 мг, 3,58 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 3,0 мл, 7,16 ммоль) в этаноле (9,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 565 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 3.98 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.57 (s, 2H), 12.38 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (550 мг, 2,46 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (695 мг, 2,95 ммоль) с применением фторида калия (214 мг, 3,69 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 275 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 4.01 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.60-7.74 (m, 1H).

Промежуточное соединение 106

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-1H-имидазол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-этил-1H-имидазол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил амино(циано)ацетата (3,6 г, 28,09 ммоль) с триэтилортоформиатом (4,7 г, 28,09 ммоль) с применением этиламина (2 М в MeOH, 14,5 мл, 28,09 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 7 с получением 1,15 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, $J = 6.9$ Гц, 6H), 3.82 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.14 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.15 (s, 1H).

Стадия 2: 5-амино-1-этил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота

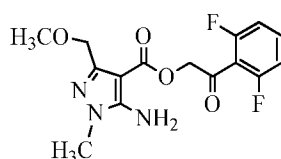
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,1 г, 6,00 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 3,0 мл, 9,00 ммоль) в этаноле (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 950 мг продукта в виде твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без описания.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-1H-имидазол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (930 мг, 4,79 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,35 г, 5,75 ммоль) с применением фторида калия (420 мг, 7,18 ммоль) в сухом ДМФА (9,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 920 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 3.82 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.17-7.30 (m, 3H), 7.60-7.78 (m, 1H).

Промежуточное соединение 107

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции этил (1,2-диметоксиэтилиден)пропандинитрила (1,95 г, 12,85 ммоль) с сульфатом метилгидразина (1,84 г, 12,18 ммоль) с применением N,N-диизопропилэтиламина (4,4 мл, 25,6 ммоль) в этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 980 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.43 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.40 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

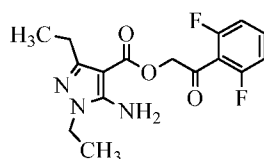
Суспензию промежуточного соединения Стадии 1 (980 мг, 5,89 ммоль) и гидроксида натрия (3,0 г, 75,0 ммоль) в воде (10 мл) нагревали при 90 °С в течение 72 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1 Н лимонной кислотой до pH 2-3. Водный слой экстрагировали этилацетатом (75 мл $\times$ 2) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении с получением 450 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.21 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 11.84 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (430 мг, 2,32 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (660 мг, 2,78 ммоль) с применением фторида калия (210 мг, 3,48 ммоль) в сухом ДМФА (4,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 380 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.43 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.10 (br s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.99 (t, $J = 10.5$ Гц, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H).

Промежуточное соединение 108

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диэтил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1,3-диэтил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*Z*)-2-циано-3-этоксипент-2-еноата (10 г, 50,74 ммоль) с оксалатом этилгидразина (7,61 г, 50,78 ммоль) с применением триэтиламина (14,5 мл, 101,40 ммоль) в этаноле (100 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 7,4 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.25-1.40 (m, 6H), 2.74 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.89 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.26 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.09 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1,3-диэтил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (7,3 г, 34,6 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 20 мл, 69,19 ммоль) в этаноле (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,8 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.03-1.22 (m, 6H), 2.58 (q, $J = 7.8$ Гц, 2H), 3.34-3.89 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 11.69 (br s, 1H).

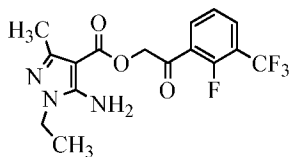
Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диэтил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (750 мг, 4,09 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,15 г, 4,91 ммоль) с применением фторида калия (360 мг, 6,14 ммоль) в сухом ДМФА (7,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 820 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H),

1.36 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.72 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.89 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.98 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H).

Промежуточное соединение 109

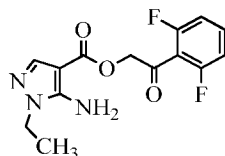
2-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,95 ммоль) с 2-бром-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этаном (1,0 г, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (257 мг, 4,43 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 745 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.09 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.19 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 110

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*Z*)-2-циано-3-(диметиламино)проп-2-еноата (2,0 г, 11,85 ммоль) с оксалатом этилгидразина (2,14 г, 14,26 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (4,0 мл, 23,78 ммоль) в сухом этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,1 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.25-1.49 (m, 6H), 3.94 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.17-4.30 (m, 2H), 5.04 (br s, 2H), 7.62 (s, 1H).

Стадия 2: 5-амино-1-этил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

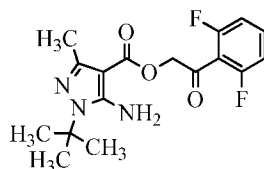
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,0 г, 1,18 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 7,0 мл, 23,66 ммоль) в этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 820 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 3.89 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 11.67 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (500 мг, 3,54 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,6 г, 4,25 ммоль) с применением фторида калия (500 мг, 5,31 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 810 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 3.97 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.00 (t, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.68 (s, 1H).

Промежуточное соединение 111

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-*трет*-бутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-*трет*-бутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (5,0 г, 27,32 ммоль) с гидрохлоридом *трет*-бутилгидразина (3,45 г, 27,32 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (14 мл, 81,96 ммоль) в этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 5,56 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.13 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-*трет*-бутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

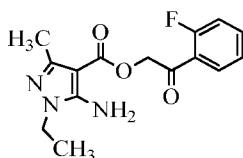
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (5,5 г, 24,41 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 18 мл, 36,61 ммоль) в этаноле (60 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,07 г продукта в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.49 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 6.05 (s, 2H), 11.76 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-*трет*-бутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (500 мг, 2,53 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (715 мг, 3,04 ммоль) с применением фторида калия (220 мг, 3,80 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 695 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.60 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.35 (br s, 2H), 6.98 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.42-7.50 (m, 1H).

Промежуточное соединение 112

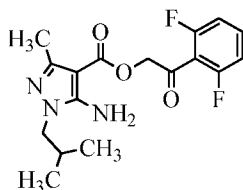
2-(2-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,95 ммоль) с 2-бром-1-[2-фторфенил]этанолом (770 мг, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (260 мг, 4,43 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 510 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.91 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 113

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,00 г, 10,92 ммоль) с (2-метилпропил)гидразином (1,15 г, 13,11 ммоль) с применением триэтиламина (3,0 мл, 21,85 ммоль) в этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,17 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0.94 (d, *J* = 6.6 Гц, 6H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H), 5.10 (br s, 1H).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

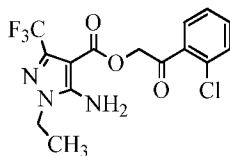
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,1 г, 4,88 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 4,0 мл, 7,32 ммоль) в этаноле (11 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 336 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 0.82 (d, *J* = 6.9 Гц, 6H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 6.9 Гц, 2H), 6.12 (s, 2H), 11.71 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (330 мг, 1,67 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (472 мг, 2,00 ммоль) с применением фторида калия (145 мг, 2,51 ммоль) в сухом ДМФА (3,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 275 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 0.82 (d, *J* = 6.9 Гц, 6H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 6.9 Гц, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 114

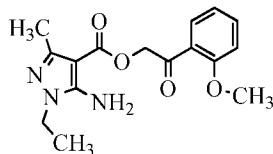
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 2,68 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (755 мг, 3,22 ммоль) с применением фторида калия (235 мг, 4,03 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 653 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1.25 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 4.02 (q, *J* = 7.5 Гц, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 115

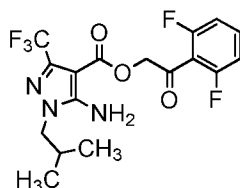
2-(2-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,95 ммоль) с 2-бром-1-(2-метоксифенил)этаном (812 мг, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (257 мг, 4,43 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 656 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1.20 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 116

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-3-хлор-2-циано-4,4,4-трифторбут-2-еноата (6,45 г, 28,36 ммоль) с (2-метилпропил)гидразином (2,5 г, 28,36 ммоль) с применением триэтиламина (8,0 мл, 56,72 ммоль) в этаноле (60 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,31 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0.94 (d, *J* = 6.9 Гц, 6H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 2.15-2.34 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.26 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

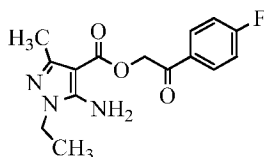
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,4 г, 5,01 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 5,0 мл, 7,51 ммоль) в этаноле (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 0.84 (d, *J* = 6.3 Гц, 6H), 2.00-2.09 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 6.58 (s, 2H), 12.40 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-метилпропил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (500 мг, 1,99 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (561 мг, 2,38 ммоль) с применением фторида калия (173 мг, 2,98 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 435 мг продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 0.84 (d, *J* = 6.3 Гц, 6H), 2.00-2.10 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 117

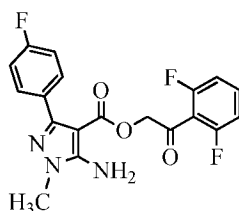
2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,95 ммоль) с 2-бром-1-[4-фторфенил]этанолом (770 мг, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (257 мг, 4,43 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 650 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.41 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.92-8.05 (m, 2H).

Промежуточное соединение 118

2-оксо-2-фенилэтил 5-амино-3-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил

К перемешиваемому раствору 4-фторбензальдегида (2,0 г, 16,11 ммоль) в метаноле (80 мл) при комнатной температуре добавляли йод (820 мг, 3,22 ммоль) с последующим добавлением малонитрила (1,1 г, 16,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут. К данной смеси добавляли сульфат метилгидразина (2,35 г, 16,11 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,75 мл, 16,11 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 60 °С. Растворитель упаривали под вакуумом и остаток разбавляли насыщенным раствором тиосульфата натрия (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 470 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.58 (s, 3H), 6.70 (s, 2H), 7.30 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.79 (t, *J* = 5.8 Гц, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

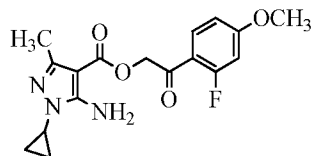
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,4 г, 11,10 ммоль) с гидроксидом натрия (5,0 г, 125 ммоль) в воде (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 2,1 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.57 (s, 3H), 6.32 (s, 2H), 7.16 (t, *J* = 9.0 Гц, 2H), 7.57 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 11.85 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-оксо-2-фенилэтил 5-амино-3-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (700 мг, 2,97 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (770 мг, 3,27 ммоль) с применением фторида калия (260 мг, 4,46 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 490 мг продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.94-7.08 (m, 4H), 7.47 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.66 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 119

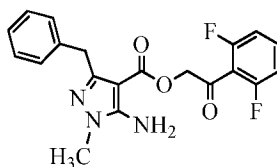
2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 1,10 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этаном (327 мг, 1,32 ммоль) с применением фторида калия (96 мг, 1,65 ммоль) в сухом ДМФА (2,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 256 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.90-1.12 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 2H), 7.87 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 120

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-бензил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-бензил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции (1-метокси-2-фенилэтилиден)пропандинитрила (6,5 г, 3,26 ммоль) с сульфатом метилгидразина (4,70 г, 3,26 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (1,1 мл, 6,52 ммоль) в сухом этаноле (65 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,45 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.46 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.15-7.38 (m, 5H).

Стадия 2: 5-амино-3-бензил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

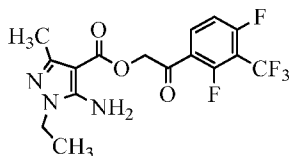
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,4 г, 11,30 ммоль) с гидроксидом натрия (5,0 г, 125 ммоль) в воде (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 2,1 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.47 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 11.82 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-бензил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (800 мг, 3,45 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (900 мг, 3,80 ммоль) с применением фторида калия (300 мг, 5,17 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 900 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.48 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.16-7.30 (m, 6H), 7.64-7.70 (m, 2H).

Промежуточное соединение 121

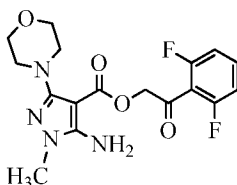
2-[2,4-дифтор-3-(трифторметил)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,95 ммоль) с 2-бром-1-[2,4-дифтор-3-(трифторметил)фенил]этанолом (1,07 г, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (257 мг, 4,43 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 338 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.57 (t, $J = 10.2$ Гц, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H).

Промежуточное соединение 122

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(морфолин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: [(метилсульфанил)(морфолин-4-ил)метилен]пропандинитрил

К перемешиваемому раствору 2-[бис(метилтио)метил]малононитрила (7,3 г, 42,87 ммоль) в изопропиловом спирте (50 мл) добавляли морфолин (3,8 мл, 42,87 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным

холодильником в течение 2 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток перемешивали в диэтиловом эфире (50 мл) в течение 30 минут. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали с диэтиловым эфиром с получением 8,23 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.62 (s, 3H), 3.75-3.95 (m, 8H).

Стадия 2: 5-амино-1-метил-3-(морфолин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (3,8 г, 18,15 ммоль) с сульфатом метилгидразина (2,6 г, 18,15 ммоль) с применением триэтиламина (5,1 мл, 36,3 ммоль) в изопропиловом спирте (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 630 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.00-3.15 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 4H), 5.36 (s, 2H).

Стадия 3: 5-амино-1-метил-3-(морфолин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

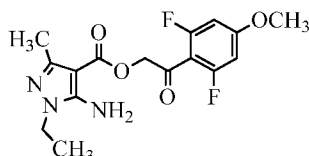
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,4 г, 6,75 ммоль) с гидроксидом натрия (3,0 г, 75 ммоль) в воде (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 342 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.00-3.15 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 4H), 5.22 (s, 2H).

Стадия 4: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(морфолин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (340 мг, 1,50 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (424 мг, 1,80 ммоль) с применением фторида калия (130 мг, 2,25 ммоль) в сухом ДМФА (4,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 120 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.00-3.15 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.41 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 6.45-6.48 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H).

Промежуточное соединение 123

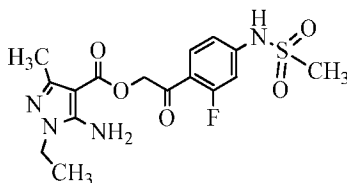
2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 4,73 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)этаном (1,25 г, 4,73 ммоль) с применением фторида калия (412 мг, 7,09 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,25 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.17 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.79-3.95 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 11.7$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 124

2-{2-фтор-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

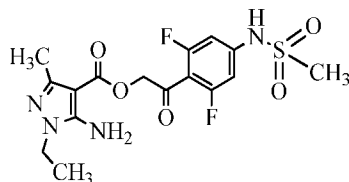


Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (700 мг, 4,13 ммоль) с *N*-[4-(бромацетил)-3-фторфенил]метансульфонамидом (1,40 г, 4,55 ммоль) с применением

фторида калия (360 мг, 6,20 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,10 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.85-7.95 (m, 1H), 10.71 (s, 1H).

Промежуточное соединение 125

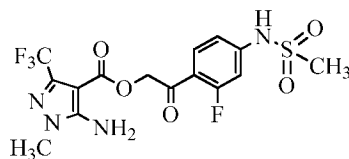
2-{2,6-дифтор-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (700 мг, 4,13 ммоль) с *N*-[4-(бромацетил)-3,5-дифторфенил]метансульфонамидом (1,6 г, 4,97 ммоль) с применением фторида калия (360 мг, 6,20 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 610 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.37 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.86 (q, $J = 7.8$ Гц, 2H), 5.08 (br s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 10.2$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 126

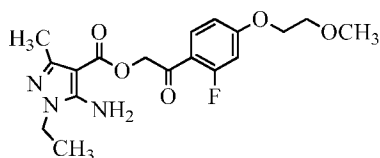
2-{2-фтор-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (650 мг, 3,11 ммоль) с *N*-[4-(бромацетил)-3-фторфенил]метансульфонамидом (1,06 г, 3,42 ммоль) с применением фторида калия (275 мг, 4,66 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 760 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.19 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 1H), 10.71 (s, 1H).

Промежуточное соединение 127

2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

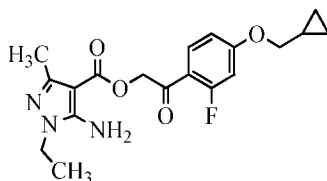


Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,54 ммоль) с 2-бром-1-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]этанолом (1,00 г, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (309 мг, 5,32 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,05 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.85 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H),

4.23 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.03 (d, $J = 13.2$ Гц, 1H), 7.85 (t, $J = 9.0$ Гц, 1H); APCI (m/z) 380 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 128

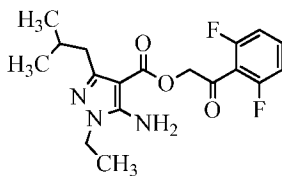
2-[4-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 3,54 ммоль) с 2-бром-1-[4-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]этанолом (1,00 г, 3,54 ммоль) с применением фторида калия (308 мг, 5,31 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,02 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.30-0.35 (m, 2H), 0.54-0.59 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.21-1.25 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.83 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.92 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.82 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H); APCI (m/z) 375 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 129

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-этил-3-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(1-метокси-3-метилбутилен)малонитрила (6,7 г, 40,85 ммоль) с оксалатом этилгидразина (6,1 г, 40,85 ммоль) с применением триэтиламина (11,5 мл, 81,7 ммоль) в этаноле (70 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 5,67 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.87 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.82 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.44 (br s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-этил-3-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

Раствор промежуточного соединения Стадии 1 (5,6 г, 29,13 ммоль) в водном растворе гидроксида натрия (60 мл, 11,6 г, 291,3 ммоль) перемешивали при 100 °С в течение 3 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали этилацетатом (200 мл x 2). Органический слой промывали водой (200 мл) и упаривали при пониженном давлении с получением 4,3 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.84 (d, $J = 6.9$ Гц, 6H), 1.16 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.84-2.00 (m, 1H), 2.48 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.82 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.45 (br s, 2H).

Стадия 3: 5-амино-1-этил-3-(2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

Раствор промежуточного соединения Стадии 2 (4,3 г, 20,50 ммоль) в водном растворе гидроксида натрия (60 мл, 8,0 г, 205,0 ммоль) перемешивали при 100 °С в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали этилацетатом (100 мл x 3). Водный слой подкисляли 1*N* раствором лимонной кислоты до pH 3-4. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 3,2

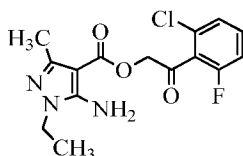
г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.83 (d, $J = 6.9$ Гц, 6H), 1.16 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.82 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 11.90 (br s, 1H).

Стадия 4: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-(2-метилпропил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (600 мг, 2,84 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (801 мг, 3,41 ммоль) с применением фторида калия (248 мг, 4,26 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 251 мг продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.82 (d, $J = 6.9$ Гц, 6H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.85 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H); APCL (m/z) 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 130

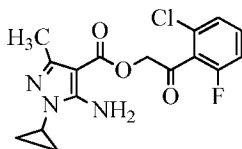
2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,95 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-6-фторфенил)этанолом (820 мг, 3,25 ммоль) с применением фторида калия (260 мг, 4,42 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 560 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.18 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.83 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H); APCL (m/z) 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 131

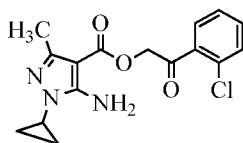
2-(2-хлор-6-фторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1,65 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлор-6-фторфенил)этанолом (416 мг, 1,65 ммоль) с применением фторида калия (145 мг, 2,47 ммоль) в сухом ДМФА (3,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 240 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.85-0.98 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 3.13-3.21 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.29 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H).

Промежуточное соединение 132

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

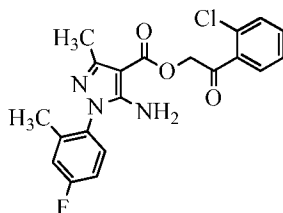


Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,78 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (645 мг, 2,78 ммоль) с применением фторида калия (245 мг, 4,17 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 880 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6): δ 0.86-0.97 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.30 (br s, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 3.3$ Гц, 2H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 133

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(4-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,0 г, 10,92 ммоль) с гидрохлоридом (4-фтор-2-метилфенил)гидразина (2,2 г, 12,01 ммоль) с применением триэтиламина (3,4 мл, 24,04 ммоль) в сухом этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,93 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.05 (br s, 2H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(4-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

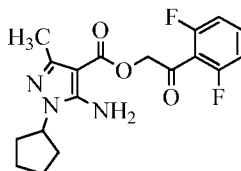
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,4 г, 5,01 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 15 мл, 20,9 ммоль) в этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,7 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.04 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 11.85 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фтор-2-метилфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (600 мг, 2,40 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (620 мг, 2,64 ммоль) с применением фторида калия (210 мг, 3,60 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 800 мг продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.05 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 134

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопентил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-циклопентил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипут-2-еноата (4,20 г, 22,87 ммоль) с гидрохлоридом циклопентилгидразина (3,1 г, 22,87 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (7,9 мл, 45,76 ммоль) в сухом этаноле (42 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 4,08 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.24 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.67-1.98 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.42-4.58 (m, 1H), 6.15 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-циклопентил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

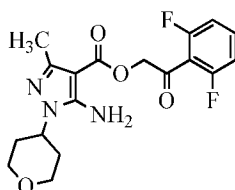
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (4,0 г, 16,87 ммоль) с применением гидроксида калия (1,4 г, 25,32 ммоль) в воде (20 мл) и этаноле (55 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,72 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.48-1.62 (m, 2H), 1.66-1.95 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 4.45-4.52 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.67 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопентил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 4,78 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,1 г, 4,78 ммоль) с применением фторида калия (417 мг, 7,18 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,25 г продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.47-1.64 (m, 2H), 1.67-2.00 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.48-4.58 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 135

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,5 г, 13,66 ммоль) с гидрохлоридом тетрагидро-2*H*-пиран-4-илгидразина (2,5 г, 16,39 ммоль) с применением *N,N*-дизопропилэтиламина (5,8 мл, 34,15 ммоль) в сухом этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,7 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 6.23 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

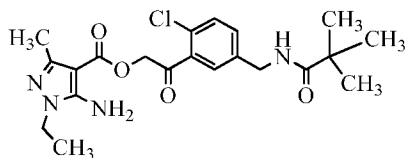
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,6 г, 10,26 ммоль) с применением гидроксида калия (1,20 г, 20,52 ммоль) в воде (13 мл) и этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,2 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.63-1.74 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.30-3.44 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.18-4.30 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 11.72 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (600 мг, 2,66 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (630 мг, 2,66 ммоль) с применением фторида калия (235 мг, 3,99 ммоль) в безводном ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.62-1.74 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.20-4.36 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H).

Промежуточное соединение 136

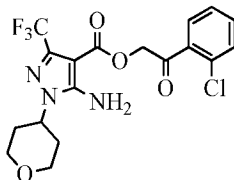
2-(2-хлор-5-(пиваламидометил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (268 мг, 1,58 ммоль) с *N*-[3-(бромацетил)-4-хлорбензил]-2,2-диметилпропанамидом (550 мг, 1,58 ммоль) с применением фторида калия (138 мг, 2,38 ммоль) в безводном ДМФА (3,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 520 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.84 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H), 4.27 (d, *J* = 5.7 Гц, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 137

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 3-хлор-2-циано-4,4,4-трифторбут-2-еноата (8,0 г, 35,2 ммоль) с гидрохлоридом тетрагидро-2*H*-пиран-4-илгидразина (5,3 г, 35,2 ммоль) с применением триэтиламина (12,5 мл, 87,0 ммоль) в сухом этаноле (80 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,3 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.23 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 1.70-1.94 (m, 4H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.90-4.04 (m, 2H), 4.17 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.70 (s, 2H); APСI (*m/z*) 308 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-амино-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

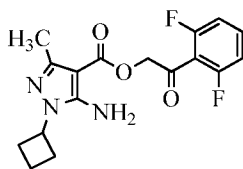
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (3,2 г, 10,41 ммоль) с применением гидроксида калия (1,15 г, 20,82 ммоль) в воде (10 мл) и этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,5 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.70-1.95 (m, 4H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 12.42 (br s, 1H); APСI (*m/z*) 278 (M-H)⁻.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (600 мг, 2,14 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаноном (500 мг, 2,14 ммоль) с применением фторида калия (190 мг, 3,21 ммоль) в безводном ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,1 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.74-2.00 (m, 4H), 3.41 (t, *J* = 9.6 Гц, 2H), 3.90-4.01 (m, 2H), 4.38-4.50 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.9 Гц, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H); APСI (*m/z*) 432 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 138

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклобутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-циклобутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипут-2-еноата (10,0 г, 54,58 ммоль) с гидрохлоридом циклобутилгидразина (6,55 г, 54,58 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (19 мл, 109,17 ммоль) в сухом этаноле (65 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,79 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.35-2.56 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.65-4.73 (m, 1H), 6.16 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-циклобутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

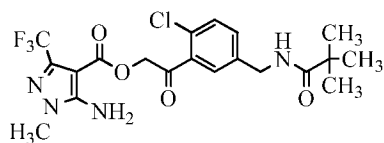
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,75 г, 12,33 ммоль) с применением гидроксида калия (1,40 г, 24,66 ммоль) в воде (20 мл) и этаноле (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,72 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.60-1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.38-2.54 (m, 2H), 4.60-4.74 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 11.72 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклобутил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,7 г, 8,71 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (2,05 г, 8,71 ммоль) с применением фторида калия (760 мг, 13,06 ммоль) в безводном ДМФА (17 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,97 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.62-1.80 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.38-2.57 (m, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.62-7.73 (m, 1H).

Промежуточное соединение 139

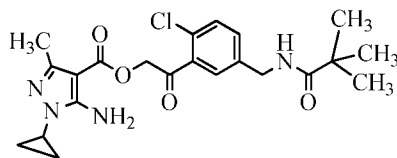
2-(2-хлор-5-(пиваламидометил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (482 мг, 2,30 ммоль) с *N*-[3-(бромацетил)-4-хлорбензил]-2,2-диметилпропанамидом (800 мг, 2,30 ммоль) с применением фторида калия (201 мг, 3,46 ммоль) в безводном ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 780 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 3.63 (s, 3H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Гц, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.73 (br s, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 474 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 140

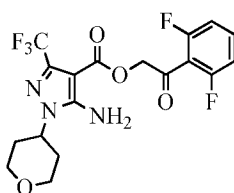
2-(2-хлор-5-(пиваламидометил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклопропил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (423 мг, 2,33 ммоль) с *N*-[3-(бромацетил)-4-хлорбензил]-2,2-диметилпропанамидом (810 мг, 2,33 ммоль) с применением фторида калия (203 мг, 3,50 ммоль) в безводном ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.87-0.96 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 3.16-3.20 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Гц, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.30 (br s, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 141

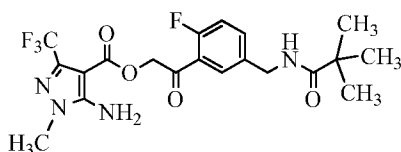
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (750 мг, 2,68 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (635 мг, 2,68 ммоль) с применением фторида калия (235 мг, 4,02 ммоль) в безводном ДМФА (7,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 855 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.75-1.95 (m, 4H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.62-7.78 (m, 1H); APCI (*m/z*) 434 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 142

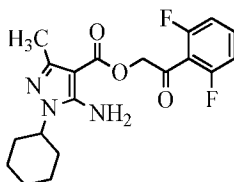
2-(2-фтор-5-(пиваламидометил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (950 мг, 4,54 ммоль) с *N*-[3-(бромацетил)-4-фторбензил]-2,2-диметилпропанамидом (1,5 г, 4,54 ммоль) с применением фторида калия (396 мг, 6,82 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,57 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Гц, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.73 (br s, 2H), 7.37 (t, *J* = 9.3 Гц, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.17 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 143

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклогексил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-циклогексил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (5,60 г, 37,60 ммоль) с гидрохлоридом циклогексилгидразина (6,9 г, 37,60 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (13 мл, 75,37 ммоль) в этаноле (56 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 7,1 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.10-1.40 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 1.42-1.85 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H), 6.15 (s, 2H); АРСІ (*m/z*) 252 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-амино-1-циклогексил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

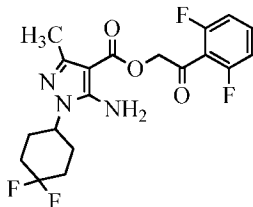
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (7,0 г, 27,85 ммоль) с применением гидроксида калия (2,4 г, 41,78 ммоль) в воде (35 мл) и этаноле (90 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,97 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.11-1.42 (m, 3H), 1.58-1.82 (m, 7H), 2.13 (s, 3H), 3.90-4.07 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 11.67 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклогексил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 4,47 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,05 г, 4,47 ммоль) с применением фторида калия (390 мг, 6,79 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,12 г продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.10-1.45 (m, 3H), 1.57-1.82 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 3.96-4.15 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H); АРСІ (*m/z*) 378 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 144

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,78 г, 15,21 ммоль) с гидрохлоридом (4,4-дифторциклогексил)гидразина (2,8 г, 15,21 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (5,2 мл, 30,42 ммоль) в этаноле (28 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 4,3 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.90-2.01 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 6.9 Гц, 3H), 6.22 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

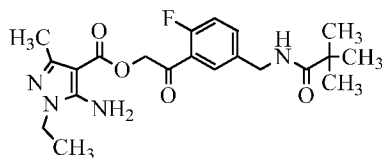
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (4,3 г, 15,00 ммоль) с применением гидроксида калия (2,6 г, 46,42 ммоль) в воде (18 мл) и этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,9 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.75-2.02 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 4.14-4.17 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 11.71 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 3,86 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (907 мг, 3,86 ммоль) с применением фторида калия (336 мг, 5,79 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,23 г продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.78-2.05 (m, 6H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 4.17-4.21 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.24 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H).

Промежуточное соединение 145

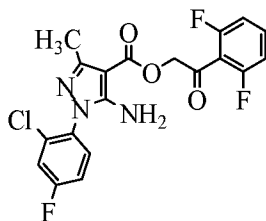
2-(2-фтор-5-(пиваламидометил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (410 мг, 2,42 ммоль) с *N*-[3-(бромацетил)-4-фторбензил]-2,2-диметилпропанамидом (800 мг, 2,42 ммоль) с применением фторида калия (210 мг, 3,63 ммоль) в безводном ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.28 (d, $J = 5.4$ Гц, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.36 (t, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 146

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2E)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (2,32 г, 12,68 ммоль) с гидрохлоридом (2-хлор-4-фторфенил)гидразина (2,5 г, 12,68 ммоль) с применением триэтиламина (3,9 мл, 27,89 ммоль) в этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,57 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.27 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.24 (s, 2H), 7.37 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.50-7.62 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H).

Стадия 2: 5-амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

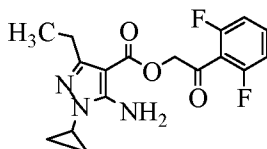
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (3,5 г, 11,75 ммоль) с применением гидроксида калия (1,31 г, 23,51 ммоль) в воде (17,5 мл) и этаноле (35 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,8 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.21 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 7.37 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 11.95 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 3,70 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (871 мг, 3,70 ммоль) с применением фторида калия (323 мг, 5,56 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 980 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.33-7.44 (m, 1H), 7.54-7.76 (m, 3H); APCL (m/z) 424 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 147

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-циклопропил-3-этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (3,2 г, 16,22 ммоль) с гидроклоридом циклопропилгидразина (2,11 г, 19,46 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (5,6 мл, 32,44 ммоль) в сухом этаноле (32 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,35 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 0.87-0.93 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 1.23 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.35-1.44 (m, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.16 (s, 2H); APCL (m/z) 224 (M+H) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-1-циклопропил-3-этил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

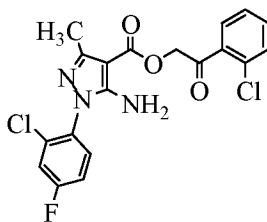
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,3 г, 10,30 ммоль) с применением гидроксида калия (1,15 г, 20,6 ммоль) в воде (3,0 мл) и этаноле (23 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,10 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 0.87-0.94 (m, 4H), 1.07 (t, $J = 7.8$ Гц, 3H), 2.55 (q, $J = 7.8$ Гц, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.80 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (950 мг, 4,36 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,15 г, 4,86 ммоль) с применением фторида калия (430 мг, 7,3 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,05 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 0.88-1.09 (m, 4H), 1.05 (t, $J = 7.8$ Гц, 3H), 2.55 (q, $J = 7.8$ Гц, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H); APCL (m/z) 350 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 148

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

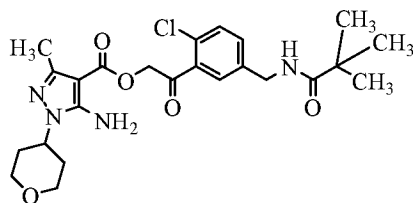


Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-(2-хлор-4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,70 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (866 мг, 3,70 ммоль) с применением фторида калия (323 мг, 5,56 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,01 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6): δ 2.21 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.52-7.61 (m, 4H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H); АРСІ (m/z) 424 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 149

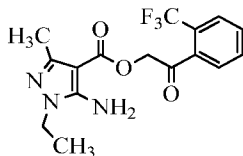
2-(2-хлор-5-(пиваламидометил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (470 мг, 2,08 ммоль) с *N*-[3-(бромацетил)-4-хлорбензил]-2,2-диметилпропанамидом (723 мг, 2,08 ммоль) с применением фторида калия (181 мг, 3,13 ммоль) в безводном ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 705 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.12 (s, 9H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H); АРСІ (m/z) 491 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 150

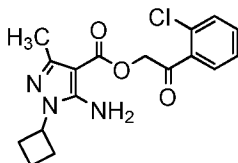
2-оксо-2-(2-(трифторметил)фенил)этил 5-амино-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (800 мг, 4,72 ммоль) с 2-бром-1-[2-(трифторметил)фенил]этаном (1,11 г, 4,72 ммоль) с применением фторида калия (411 мг, 7,08 ммоль) в безводном ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,23 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.19 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.84 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.79-7.95 (m, 4H).

Промежуточное соединение 151

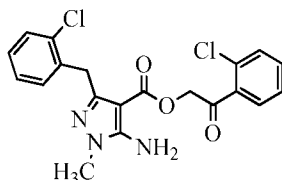
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклобутил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-1-циклобутил-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,85 г, 9,48 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (2,45 г, 10,43 ммоль) с применением фторида калия (830 мг, 14,23 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 2,06 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.62-2.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.37-2.56 (m, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.46-7.62 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 152

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(2-хлорбензил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-(2-хлорбензил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции [2-(2-хлорфенил)-1-метоксиэтилиден]пропандинитрила (2,8 г, 12,03 ммоль) с сульфатом метилгидразина (1,73 г, 12,03 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (4,2 мл, 24,07 ммоль) в сухом этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,55 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.44 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.27 (s, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H); APCI (m/z) 245 (M-H) $^-$.

Стадия 2: 5-амино-3-(2-хлорбензил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

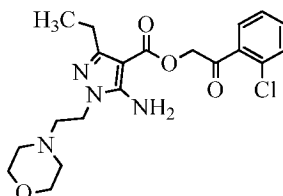
Смесь промежуточного соединения Стадии 1 (2,35 г, 9,52 ммоль) и гидроксида натрия (3,85 г, 95,2 ммоль) в воде (40 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 72 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали этилацетатом (2 x 75 мл). Водный слой собирали и подкисляли 1 Н раствором лимонной кислоты. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (20 мл). Данное твердое вещество сушили под вакуумом с получением 2,06 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.45 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.19 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 11.08 (br s, 1H); APCI (m/z) 264 (M-H) $^-$.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(2-хлорбензил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 3,76 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (970 мг, 4,14 ммоль) с применением фторида калия (330 мг, 5,04 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,3 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.47 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.32-7.52 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.8 Гц, 1H); APCI (m/z) 418 (M) $^+$.

Промежуточное соединение 153

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (4,0 г, 20,304 ммоль) с 4-(2-гидразинилэтил)морфолином (3,5 г, 24,36 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (6,9 мл, 40,60 ммоль) в этаноле (45 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,85 г продукта в виде жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.24 (t, J = 6.3 Гц, 3H), 2.37-2.45 (m, 4H), 2.47-2.64 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 4H), 3.94 (t, J = 6.3 Гц, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 6.26 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота

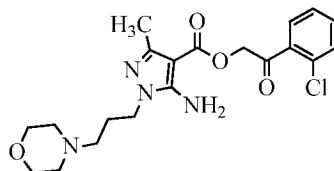
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,8 г, 9,45 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,0 М, 20 мл, 37,918 ммоль) и этанола (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 91 с получением 2,05 г продукта в виде липкого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.08 (t, *J* = 7.8 Гц, 3Н), 2.28-2.34 (m, 4Н), 2.48-2.62 (m, 4Н), 3.51-3.58 (m, 4Н), 3.84-3.97 (m, 2Н), 6.23 (s, 2Н), 11.74 (br. S, 1Н).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (2,0 г, 7,46 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (1,9 г, 8,20 ммоль) с применением фторида калия (650 мг, 11,19 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 2,24 г продукта в виде вязкой жидкости. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.05 (t, *J* = 7.2 Гц, 3Н), 2.38-2.47 (m, 4Н), 2.49-2.63 (m, 4Н), 3.52-3.59 (m, 4Н), 3.94 (t, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 5.29 (s, 2Н), 6.37 (s, 2Н), 7.40-7.52 (m, 1Н), 7.56 (s, 2Н), 7.76 (d, *J* = 7.2 Гц, 1Н), 8.29 (s, 1Н).

Промежуточное соединение 154

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2*E*)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (5,7 г, 31,10 ммоль) с 4-(3-гидразинилпропил)морфолином (6,0 г, 37,70 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (21,4 мл, 12,40 ммоль) в сухом этаноле (57 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,12 г продукта. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Гц, 3Н), 1.98 (t, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 2.18-2.30 (m, 2Н), 2.32 (s, 3Н), 2.38-2.50 (m, 4Н), 3.65-3.78 (m, 4Н), 3.93 (t, *J* = 5.7 Гц, 2Н), 4.27 (q, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 6.14 (s, 2Н).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

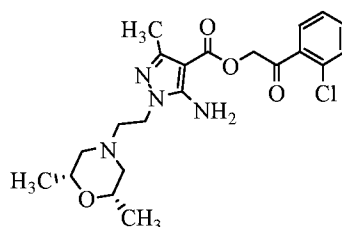
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (3,10 г, 10,46 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 2,34 г, 41,70 ммоль в 20 мл воды) в этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 740 мг продукта в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.68-1.86 (m, 2Н), 2.14 (s, 3Н), 2.16-2.27 (m, 2Н), 2.28-2.40 (m, 4Н), 3.50-3.63 (m, 4Н), 3.80 (t, *J* = 6.3 Гц, 2Н), 6.15 (br s, 2Н).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (720 мг, 2,68 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (690 мг, 2,95 ммоль) с применением фторида калия (234 мг, 4,02 ммоль) в сухом ДМФА (9,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 537 мг продукта. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.75-1.87 (m, 2Н), 2.13(s, 3Н), 2.20-2.38 (m, 6Н), 3.54-3.60 (m, 4Н), 3.82 (t, *J* = 6.5 Гц, 2Н), 5.30 (s, 2Н), 6.31 (s, 2Н), 7.43-7.63 (m, 3Н), 7.77 (d, *J* = 6.6 Гц, 1Н).

Промежуточное соединение 155

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2E)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (3,70 г, 20,19 ммоль) с (2S,6R)-4-(2-гидразинилэтил)-2,6-диметилморфолином (4,2 г, 24,23 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (7 мл, 40,38 ммоль) в сухом этаноле (37 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,0 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.03 (d, $J = 5.7$ Гц, 6H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.66 (t, $J = 10.8$ Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 4.14 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 6.25 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

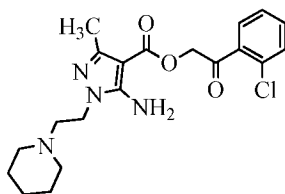
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,9 г, 9,35 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 2,2 г, 39,28 ммоль в 10 мл воды) в этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,75 г продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.01 (d, $J = 9.0$ Гц, 6H), 1.58-1.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.72-2.83 (m, 2H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 6.19 (s, 2H); ESI (m/z) 281 (M-H) $^-$

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,70 г, 6,02 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (1,70 г, 7,23 ммоль) с применением фторида калия (525 мг, 525 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,72 г продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.03 (t, $J = 6.6$ Гц, 6H), 1.65 (t, $J = 11.1$ Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.49-2.2.60 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.43-3.3.59 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.44-7.60 (m, 3H), , 7.77 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 156

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Бензил 5-амино-3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (E)-бензил 2-циано-3-этоксипут-2-еноата (1,5 г, 6,12 ммоль) с 1-(2-гидразинилэтил)пиперидином (1,1 г, 7,34 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (2,1 мл, 12,24 ммоль) в сухом этаноле (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,05 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.30-1.57 (m, 6H), , 2.13 (s, 3H), 2.26-2.44 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.24-7.42 (m, 5H).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

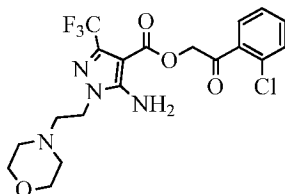
Данное промежуточное соединение получали по реакции снятия защитной группы с промежуточного соединения Стадии 1 (1,0 г, 2,92 ммоль) с применением палладия на угле (10 %, 300 мг) в метаноле (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 5 Промежуточного соединения 87 с получением 740 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.68-1.85 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 6.39 (br s, 2H), 10.47 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (730 мг, 2,89 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (812 мг, 3,47 ммоль) с применением фторида калия (252 мг, 4,33 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 310 мг продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.28-1.53 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.25-2.60 (m, 4H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.41 (br s, 2H), 7.42-7.59 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H); ESI (m/z) 405 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 157

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-морфолиноэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: (E)-этил 3-хлор-2-циано-4,4,4-трифторбут-2-еноат

Данное соединение получали по реакции этил цианоацетата (10,0 г, 88,40 ммоль) с этил трифторацетатом (15,5 г, 108,73 ммоль) с применением металлического натрия (2,1 г, 88,40 ммоль) в сухом этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 39 с последующей обработкой пентахлоридом фосфора (18,4 г, 88,40 ммоль) в дихлорметане (100 мл) с получением 5,0 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.33-1.49 (m, 3H), 4.37-4.53 (m, 2H).

Стадия 2: Этил 5-амино-1-(2-морфолиноэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (4,9 г, 21,53 ммоль) с 4-(2-гидразинилэтил)морфолином (3,5 г, 21,53 ммоль) с применением триэтиламина (7,6 мл, 53,84 ммоль) в сухом этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,35 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.34 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.57-2.68 (m, 4H), 2.73-2.81 (m, 2H), 3.68-3.97 (m, 4H), 4.14-4.20 (m, 2H), 4.30 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.65 (br s, 2H).

Стадия 3: 5-амино-1-(2-морфолиноэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

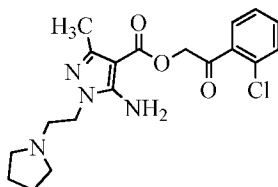
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (1,30 г, 3,86 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 0,440 г, 7,73 ммоль в 6,5 мл воды) в этаноле (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 960 мг продукта в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.47-2.82 (m, 6H), 3.55-3.64 (m, 4H), 4.14 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 6.70 (br s, 2H), 12.12-13.28 (m, 1H); ESI (m/z) 309 (M+H) $^+$.

Стадия 4: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-морфолиноэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (940 мг, 3,04 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (790 мг, 3,35 ммоль) с применением фторида калия (265 мг, 4,57 ммоль) в сухом ДМФА (9,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 720 мг продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2.60-2.74 (m, 4H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.17-4.24 (sm 2H), 5.38 (s, 2H), 6.80 (br s, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), , 7.66 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 158

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Бензил 5-амино-3-метил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (*E*)-бензил 2-циано-3-этоксипут-2-еноата (4,0 г, 16,32 ммоль) с 1-(2-гидразинилэтил)пирролидином (2,52 г, 19,59 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (5,58 мл, 32,65 ммоль) в этаноле (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,95 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.60-1.75 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 4H), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.24-7.40 (m, 5H).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

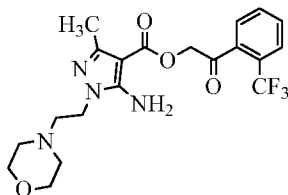
Данное промежуточное соединение получали по реакции снятия защитной группы с промежуточного соединения Стадии 1 (1,90 г, 5,79 ммоль) с применением палладия на угле (10 %, 600 мг) в метаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 5 Промежуточного соединения 87 с получением 1,21 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.84-1.93 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 6H), 4.17-4.24 (m, 2H), 6.37 (s, 2H).

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (600 мг, 2,52 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (653 мг, 2,77 ммоль) с применением фторида калия (219 мг, 3,78 ммоль) в сухом ДМФА (6,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 289 мг продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.63-1.75 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.40-2.64 (m, 4H), 2.67-2.76 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.45-7.59 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 159

2-оксо-2-(2-(трифторметил)фенил)этил 5-амино-3-метил-1-(2-(морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

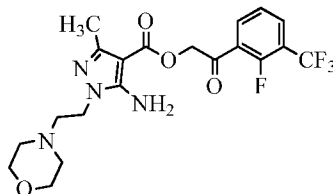


Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 91 Стадии 2 (750 мг, 2,95 ммоль) с 2-бром-1-(2-(трифторметил)фенил)этанолом (768 мг, 3,24 ммоль) с применением фторида калия (257 мг, 4,42 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 940 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6):

δ 2.10 (s, 3H), 2.40-2.64 (m, 6H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.94 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.78-7.95 (m, 4H).

Промежуточное соединение 160

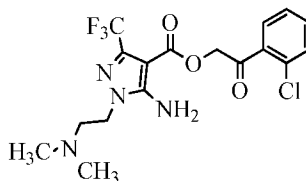
2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 91, Стадия 2) (800 мг, 3,14 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (987 мг, 3,46 ммоль) с применением фторида калия (274 мг, 4,72 ммоль) в сухом ДМФА (8,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,01 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 2.40-2.56 (m, 4H), 2.59 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.95 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.60 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.09 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.19 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 161

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (E)-этил 3-хлор-2-циано-4,4,4-трифторбут-2-еноата (10 г, 40,98 ммоль) с 2-гидразинил-N,N-диметиламинамином (4,3 г, 40,98 ммоль) с применением триэтиламина (11,5 мл, 81,96 ммоль) в сухом метаноле (100 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,68 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.57 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 4.07 (t, $J = 6.3$ Гц, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.72 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,6 г, 5,44 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (609 мг, 10,88 ммоль в 6,0 мл воды) в этаноле (16 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 745 мг продукта в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.18 (s, 6H), 2.58 (t, $J = 6.3$ Гц, 3H), 4.06 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 6.65 (br s, 2H); APСI (m/z) 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

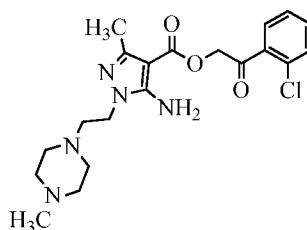
Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (735 мг, 2,76 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (645 мг, 2,76 ммоль) с применением фторида калия (240 мг, 4,14 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 533 мг продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.19 (s, 6H), 2.60 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H),

4.10 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 3.9$ Гц, 2H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 162

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил (2E)-2-циано-3-этоксипут-2-еноата (1,50 г, 8,17 ммоль) с 1-(2-гидразинилэтил)-4-метилпиперазином (1,55 г, 9,80 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (2,80 мл, 16,34 ммоль) в этаноле (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,5 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.35 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.35-2.80 (m, 10H), 4.02 (t, $J = 5.1$ Гц, 2H), 4.27 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.30 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

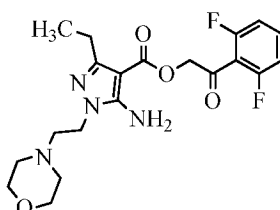
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,45 г, 4,90 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (550 мг, 9,8 ммоль в 6 мл воды) в ИПС (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении с последующей совместной перегонкой с изопропанолом (3 x 75 мл) с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,20 г, 4,4 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (1,11 г, 4,93 ммоль) с применением фторида калия (390 мг, 6,73 ммоль) в сухом ДМФА (12,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 910 мг продукта в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.40-2.77 (m, 10H), 4.00-4.08 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.37 (br s, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 163

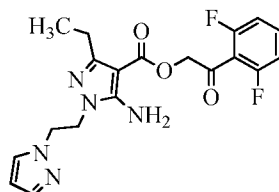
3-(2,6-дифторфенил)-2-оксопропил 5-амино-3-этил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 153 Стадии 2 (1,9 г, 6,41 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,51 г, 6,41 ммоль) с применением фторида калия (560 мг, 9,62 ммоль) в сухом ДМФА (20,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,94 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.07 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.38-2.63 (m, 8H), 3.51-3.60 (m, 4H), 3.94-4.00 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.27 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.60-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 164

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-5-амино-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-5-амино-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (4,0 г, 20,30 ммоль) с 1-(2-гидразинилэтил)-1H-пиразолом (3,0 г, 23,77 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (6,94 мл, 40,59 ммоль) в ИПС (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,88 г продукта в виде масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.09 (t, *J* = 7.5 Гц, 3H), 1.23 (t, *J* = 6.9 Гц, 3H), 2.59 (q, *J* = 7.8 Гц, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.37-4.44 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)

Стадия 2: 1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-5-амино-3-этил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

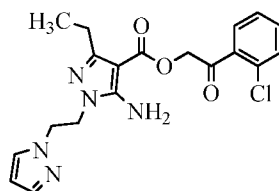
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,8 г, 10,63 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2 М, 1,19 г, 21,25 ммоль в 12 мл воды) в ИПС (28 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,0 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.09 (t, *J* = 7.5 Гц, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 4.21 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.41 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 6.10 (br, s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-5-амино-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,00 г, 4,01 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (940 мг, 4,01 ммоль) с применением фторида калия (350 мг, 6,03 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,19 г продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.07 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.47-2.60 (m, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.42 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.15-6.25 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 165

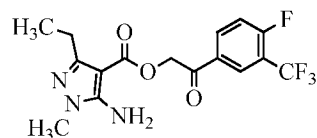
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-5-амино-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 164 Стадии 2 (1,0 г, 4,01 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (936 мг, 4,00 ммоль) с применением фторида калия (350 мг, 6,02 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,41 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.07 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.57 (q, *J* = 7.8 Гц, 2H), 4.20-4.37 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.20 (br, s, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.44-7.62 (m, 5H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 166

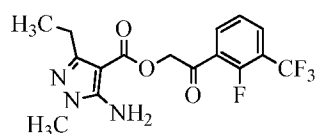
2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 75 Стадии 2 (1,0 г, 5,9 ммоль) с 2-бром-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (1,85 г, 6,5 ммоль) с применением фторида калия (520 мг, 8,8 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,30 г продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.61 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.74 (t, $J = 9.6$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.36-8.44 (m, 1H)

Промежуточное соединение 167

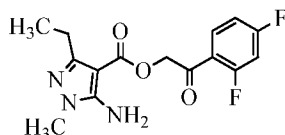
2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 75 Стадии 2 (850 мг, 5,02 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (1,6 г, 5,53 ммоль) с применением фторида калия (440 мг, 7,54 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,15 г продукта в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.60 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.58 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.09 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.19 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 168

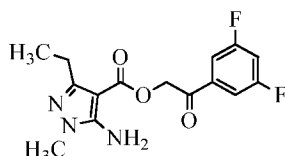
2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 75 Стадии 2 (1,00 г, 5,91 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этаном (1,40 г, 5,91 ммоль) с применением фторида калия (515 мг, 8,87 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,45 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.61 (q, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.29 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.50 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H), 7.98 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 169

2-(3,5-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

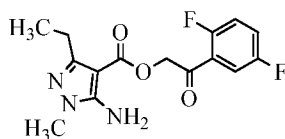


Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 75 Стадии 2 (1,0 г, 5,91 ммоль) с 2-бром-1-(3,5-дифторфенил)этаном (1,40 г, 5,91 ммоль) с применением фторида калия (525 мг, 8,87 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с

получением 1,06 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.59 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.47 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.58-7.76 (m, 3H); ESI (m/z) 324 (M+H).

Промежуточное соединение 170

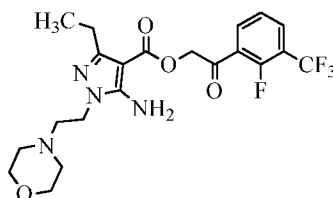
2-(2,5-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 75 Стадии 2 (1,0 г, 5,91 ммоль) с 2-бром-1-(2,5-дифторфенил)этаном (1,40 г, 5,91 ммоль) с применением фторида калия (525 мг, 8,87 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 420 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.8$ Гц, 3H), 2.61 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.27 (br s, 2H), 7.40-7.75 (m, 3H).

Промежуточное соединение 171

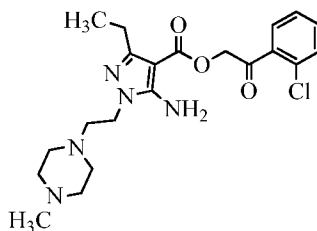
2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 153 Стадии 2 (1,75 г, 6,52 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (2,04 г, 7,18 ммоль) с применением фторида калия (569 мг, 9,79 ммоль) в сухом ДМФА (18 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,54 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.38-2.49 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 4H), 3.52-3.64 (m, 4H), 3.97 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.57 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.09 (t, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.20 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 172

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (4,0 г, 20,28 ммоль) с 1-(2-гидразинилэтил)-4-метилпиперазином (3,85 г, 24,30 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (7,0 мл, 40,56 ммоль) в этаноле (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,65 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.24 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24-2.64 (m, 12H), 3.92 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.26 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

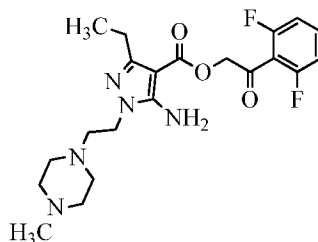
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (2,10 г, 6,78 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (760 мг, 13,58 ммоль в 2,5 мл воды) в EtOH (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении с последующей совместной перегонкой с изопропанолом (3 x 75 мл) с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,65 г, 5,86 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,50 г, 6,44 ммоль) с применением фторида калия (510 мг, 8,80 ммоль) в сухом ДМФА (16,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,30 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.07 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.23-2.64 (m, 12H), 3.94 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.39 (br s, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H); ESI (m/z) 434 ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 173

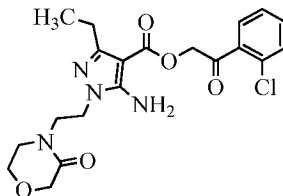
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 172 Стадии 2 (2,0 г, 7,10 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,67 г, 7,10 ммоль) с применением фторида калия (620 мг, 10,67 ммоль) в сухом ДМФА (20,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,10 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.06 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24-2.64 (m, 12H), 3.92-4.04 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.39 (br s, 2H), 7.27 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 174

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(3-оксоморфолино)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(2-(3-оксоморфолино)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (1,30 г, 6,68 ммоль) с 4-(2-гидразинилэтил)морфолин-3-оном (2,50 г, 6,68 ммоль) с применением *N,N*-дизопропилэтиламина (2,30 мл, 13,36 ммоль) в этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,10 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.09 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 2.60 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.54 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.72 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.02 (q, J = 6.3 Гц, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 6.22 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(2-(3-оксоморфолино)этил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

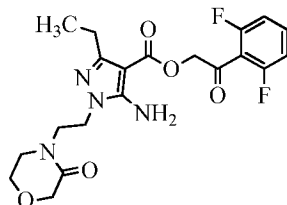
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,50 г, 4,85 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (543 мг, 9,70 ммоль в 5,5 мл воды) в EtOH (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении с последующей лиофилизацией или совместной перегонкой с изопропанолом (3 x 75 мл) с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(3-оксоморфолино)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,20 г, 4,27 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанолом (1,20 г, 5,12 ммоль) с применением фторида калия (372 мг, 6,40 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 560 мг продукта в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.55 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.72 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.95 (s, 1H); ESI (m/z) 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 175

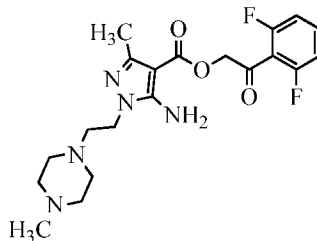
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(3-оксоморфолино)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 174 Стадии 2 (1,5 г, 5,33 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (1,4 г, 5,87 ммоль) с применением фторида калия (463 мг, 7,99 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 240 мг продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.55 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.53 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.71 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.62-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 176

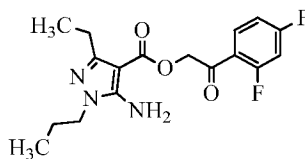
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 162 Стадии 2 (1,0 г, 3,74 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (965 мг, 4,11 ммоль) с применением фторида калия (330 мг, 5,61 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 770 мг продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.29-2.31 (m, 4H), 2.40-2.54 (m, 4H), 2.57 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.92 (t, $J = 6.5$ Гц, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (m/z) 421.96 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 177

2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (25,0 г, 127 ммоль) с пропилгидразином (9,5 г, 127 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (44 мл, 245 ммоль) в этаноле (250 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 19,0 г продукта в виде масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.80 (t, *J* = 7.2 Гц, 3Н), 1.07 (t, *J* = 7.8 Гц, 3Н), 1.22 (t, *J* = 7.2 Гц, 3Н), 1.61 (q, *J* = 7.5 Гц, 2Н), 2.56 (q, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 3.74 (t, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 4.13 (q, *J* = 7.2 Гц, 2Н), 6.14 (s, 2Н).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

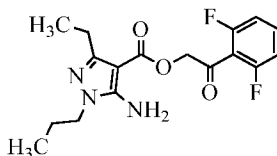
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (19,0 г, 84,44 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (9,5 г, 168,8 ммоль в 140 мл воды) в EtOH (190 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт использовали в следующей стадии.

Стадия 3: 2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (2,0 г, 10,15 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этанолом (2,6 г, 11,17 ммоль) с применением фторида калия (884 мг, 15,23 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,4 г продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.84 (t, *J* = 7.5 Гц, 3Н), 1.11 (t, *J* = 7.5 Гц, 3Н), 1.66 (q, *J* = 7.5 Гц, 2Н), 2.61 (t, *J* = 7.5 Гц, 2Н), 3.79 (t, *J* = 7.0 Гц, 2Н), 5.34 (s, 2Н), 6.29 (s, 2Н), 7.26-7.32 (m, 2Н), 7.47-7.53 (m, 2Н), 7.96-8.03 (m, 2Н).

Промежуточное соединение 178

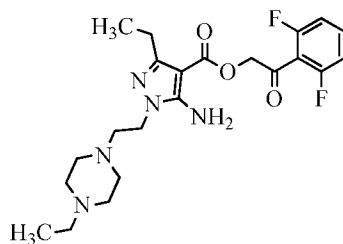
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 177 Стадии 2 (2,0 г, 10,15 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (2,6 г, 11,17 ммоль) с применением фторида калия (884 мг, 15,23 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,9 г продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.83 (t, *J* = 7.5 Гц, 3Н), 1.07 (t, *J* = 7.5 Гц, 3Н), 1.63 (q, *J* = 7.0 Гц, 2Н), 2.55 (q, *J* = 8.0 Гц, 2Н), 3.77 (t, *J* = 7.0 Гц, 2Н), 5.19 (s, 2Н), 6.28 (s, 2Н), 7.26 (t, *J* = 8.5 Гц, 2Н), 7.63-7.71 (m, 1Н).

Промежуточное соединение 179

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(4-этилпиперазин-1-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (6,7 г, 33,92 ммоль) с 1-этил-4-(2-гидразинилэтил)пиперазином (7,0 г, 40,70 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (11,70 мл, 67,83 ммоль) в этаноле (67 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,05 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.91-1.21 (m, 6H), 1.25 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.48-2.64 (m, 10H), 2.58 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.90-4.15 (m, 4H), 4.17 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 6.27 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(4-этилпиперазин-1-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

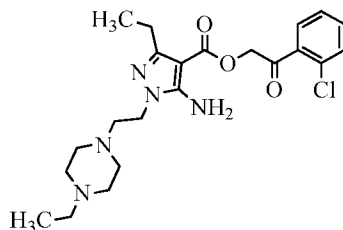
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,00 г, 3,09 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (346 мг, 6,18 ммоль в 2 мл воды) в EtOH (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении с получением смеси, которую использовали в следующей стадии.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(4-этилпиперазин-1-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (300 мг, 3,06 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (863 мг, 3,97 ммоль) с применением фторида калия (266 мг, 4,59 ммоль) в сухом ДМФА (9 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 420 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.99 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.07 (q, $J = 7.6$ Гц, 3H), 2.41-2.6 (m, 10 H), 3.95 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 7.27 (t, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.68 (q, $J = 8.4$ Гц 1H).

Промежуточное соединение 180

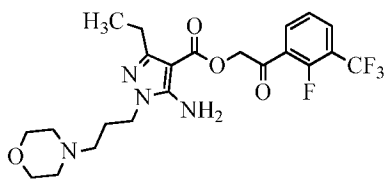
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 179 Стадии 2 (1,2 г, 4,08 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,1 г, 4,89 ммоль) с применением фторида калия (355 мг, 6,12 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 615 мг продукта в виде жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.89-1.34 (m, 6H), 2.53-2.84 (m, 12H), 2.79 (t, $J = 4.8$ Гц, 3H), 4.06 (t, $J = 4.4$ Гц, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 181

2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (9,0 г, 45,6 ммоль) с 4-(3-гидразинилпропил)морфолином (8,8 г, 54,75 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (15,6 мл, 9,12 ммоль) в сухом этаноле (90 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 5,15 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.41-2.58 (m, 4H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.78 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.16 (br s, 2H). АРСІ (m/z) 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

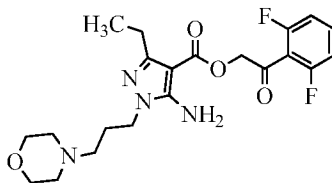
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (5,1 г, 16,4 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (1,84 г, 32,89 ммоль в 9,0 мл воды) в EtOH (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1. Затем растворитель упаривали с последующей совместной перегонкой с изопропанолом (4 x 25 мл) с получением 2,15 г продукта в виде липкого масла, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: 2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,3 г, 4,0 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (1,45 г, 5,0 ммоль) с применением фторида калия (401 мг, 6,9 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 730 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.82 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.25 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.28-2.36 (m, 4H), 2.62 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.58 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.86 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.11 (t, $J = 6.4$ Гц, 1H), 8.19 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H); АРСІ (m/z) 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 182

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

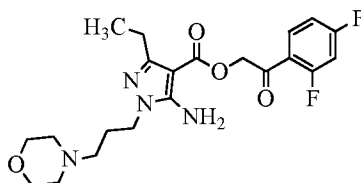


Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 181 Стадии 2 (900 мг, 3,19 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (825 мг, 3,50 ммоль) с применением фторида калия (280 мг, 4,78 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 350 мг продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.19-1.43 (m, 3H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.32-2.46 (m,

2H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.75-3.90 (m, 4H), 4.01 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 5.22 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H).

Промежуточное соединение 183

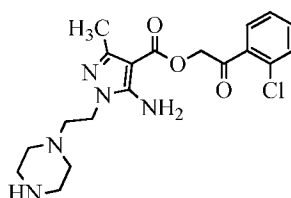
2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 181 Стадии 2 (800 мг, 3,19 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этанолом (735 мг, 3,11 ммоль) с применением фторида калия (250 мг, 4,25 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 395 мг продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.12 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.83 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.25 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.29-2.37 (m, 4H), 2.63 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.58 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.86 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.30 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.51 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 8.0 (q, $J = 6.8$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 184

2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: *трет*-бутил 4-(2-гидразинилэтил)пиперазин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилата (9,7 г, 38,9 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли гидразин гидрат (19,5 мл, 38,9 ммоль), и полученную реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 3 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой, экстрагировали диэтиловым эфиром (75 мл x 4) и органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 9,6 г продукта в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.45 (s, 9H), 2.38-2.45 (m, 4H), 2.52 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.88 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.04 (br, s, 3H), 3.39-3.69 (m, 4H).

Стадия 2: *трет*-бутил 4-(2-(5-амино-4-(этоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (8,5 г, 43,7 ммоль) с *трет*-бутил 4-(2-гидразинилэтил)пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение Стадии 1, 11,7 г, 48,07 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (15 мл, 87,4 ммоль) в сухом этаноле (65 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 13 мг продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.36 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 4H), 2.78 (t, $J = 4.4$ Гц, 2H), 3.47 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 4.07 (t, $J = 4.8$ Гц, 2H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.17 (s, 2H).
Стадия 3: 5-амино-1-(2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)этил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 2 (9,5 г, 24,9 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (2,8 г, 49,8 ммоль в 20 мл воды) в EtOH (95 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1. Затем растворитель упаривали с последующей совместной перегонкой с изопропанолом (4 x 25 мл) с

получением 8,7 г продукта в виде липкого масла, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: *трет*-бутил 4-(2-(5-амино-4-((2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтокси)карбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат

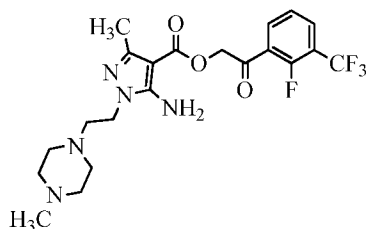
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 3 (8,7 г, 24,6 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (6,4 г, 27,07 ммоль) с применением фторида калия (2,2 г, 36,92 ммоль) в сухом ДМФА (85 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 8,9 г продукта в виде жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.48 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, 4H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 4H), 4.12-4.17 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.27-7.42 (m, 17.45-7.48 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H).

Стадия 5: 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 4 (11,3 г, 22,37 ммоль) в сухом этилацетате (50 мл) при 0 °С добавляли сухой насыщенный раствор хлороводорода в этилацетате (200 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 8,9 г продукта в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 6H), 2.98 (t, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.94 (t, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 8.12 (br, s, 1H). ESI (m/z) 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 185

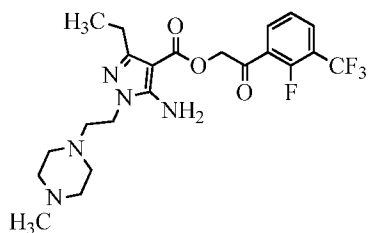
2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 162 Стадии 2 (1,0 г, 3,74 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (1,17 г, 4,11 ммоль) с применением фторида калия (326 мг, 5,61 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 в течение 3 часов с получением 330 мг продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1.98 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.21-2.52 (m, 8H), 2.59 (t, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.94 (t, $J = 6.5$ Гц, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.10 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.19 (t, $J = 8.0$ Гц).

Промежуточное соединение 186

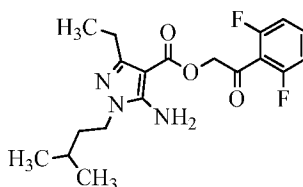
2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 172 Стадии 2 (1,8 г, 6,39 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (2,00 г, 7,03 ммоль) с применением фторида калия (620 мг, 10,67 ммоль) в сухом ДМФА (20,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 в течение 4 часов с получением 800 мг продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20-2.65 (m, 12H), 3.95 (t, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.42 (br s, 2H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 8.20 (t, $J = 6.4$ Гц, 1H). ESI (m/z) 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 187

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-изопентил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-изопентил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (6,0 г, 32,69 ммоль) с изопентилгидразином (2,9 г, 39,23 ммоль) с применением N,N -диизопропилэтиламина (11,0 мл, 65,38 ммоль) в ИПС (60 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,61 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.89 (d, $J = 6.0$ Гц, 6H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.50-1.54 (m, 2H), 2.50 (br s, 2H), 2.54 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.82 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.15 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 6.16 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-изопентил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

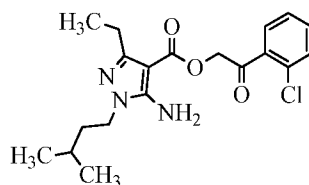
Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (1,6 г, 6,42 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (719 мг, 12,85 ммоль в 1,0 мл воды) в EtOH (16 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,10 г продукта в виде сероватого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.89 (t, $J = 6.4$ Гц, 6H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.52 (br s, 3H), 2.58 (q, $J = 7.60$ Гц, 2H), 3.80 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 6.13 (s, 2H), 11.69 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-изопентил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,1 г, 4,97 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этаном (1,28 г, 5,47 ммоль) с применением фторида калия (432 мг, 7,46 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,25 г продукта в виде коричневого окрашенного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.88 (d, $J = 6.8$ Гц, 6H), 1.05 (t, $J = 4.8$ Гц, 3H), 1.51-1.54 (m, 3H), 2.49 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.83 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 188

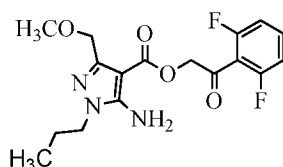
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-изопентил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-этил-1-изопентил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 187 Стадия 2) (1,0 г, 4,52 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,16 г, 4,97 ммоль) с применением фторида калия (394 мг, 6,78 ммоль) в сухом ДМФА (10,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 в течение 4 часов с получением 950 мг продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0.90 (d, $J = 6.0$ Гц, 6H), 1.05-1.09 (m, 3H), 1.49-1.51 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 3H), 3.83 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.79 (t, $J = 1.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 189

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-пропил-1H-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(1,2-диметоксизэтилиден)малонитрила (8,2 г, 53,96 ммоль) с пропилгидразином (4,0 г, 53,96 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (18,6 мл, 107,9 ммоль) в сухом этаноле (80 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 7,30 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0.81 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 3.21 (d, $J = 3.2$ Гц, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 7.20$ Гц, 2H), 4.21 (s, 2H), 6.75 (s, 2H); ESI (m/z) 195 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

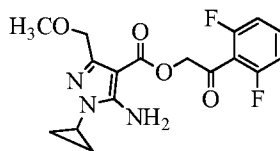
Суспензию промежуточного соединения Стадии 1 (7,3 г, 37,62 ммоль) и гидроксида натрия (9,0 г, 225,7 ммоль) в воде (90 мл) нагревали при 90 °C в течение 72 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1 Н лимонной кислотой до pH 2-3. Водный слой экстрагировали этилацетатом (75 мл $\times$ 2) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор упаривали при пониженном давлении с получением 3,8 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0.82 (t, $J = 4.40$ Гц, 3H), 1.63-1.68 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 5.20$ Гц, 3H), 3.79 (t, $J = 7.20$ Гц, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 11.91 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-пропил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,8 г, 8,45 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этаном (2,2 г, 9,29 ммоль) с применением фторида калия (735 мг, 12,67 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 2,2 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 0.84 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.14-1.69 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Гц, 3H), 3.84 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.66-7.740 (m, 1H).

Промежуточное соединение 190

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-циклопропил-3-(метоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(1,2-диметоксиэтилиден)малононитрила (8,0 г, 52,59 ммоль) с циклопропилгидразином (6,85 г, 63,06 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (18,0 мл, 105 ммоль) в сухом этаноле (83 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 4,9 г продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.13-1.15 (m, 2), 1.68-1.70 (m, 2H), 3.10-3.12 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.60-4.70 (brs, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-циклопропил-3-(метоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

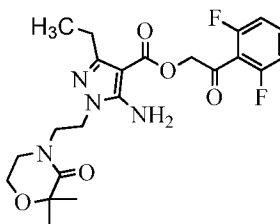
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (4,9 г, 25,49 ммоль) с гидроксидом натрия (6,19 г, 152,9 ммоль) в воде (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 2,1 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0.95-0.96 (m, 4H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 11.94 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(метоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (2,1 г, 9,94 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (2,57 г, 10,33 ммоль) с применением фторида калия (866 мг, 14,91 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,12 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0.93-0.98 (m, 4H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.27 (td, *J*₁ = 2.0 Гц, *J*₂ = 8.8 Гц, 2H), 7.66-7.698 (m, 1H).

Промежуточное соединение 191

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции 2-(1,2-диметоксиэтилиден)малононитрила (7,7 г, 41,9 ммоль) с 4-(2-гидразинилэтил)-2,2-диметилморфолин-3-оном (9,5 г, 50,35 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (14,4 мл, 83,9 ммоль) в сухом этаноле (77 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,74 г продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.23-1.26 (m, 9H), 2.59 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.67 (t, *J* = 4.8 Гц, 2H), 4.02 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 6.22 (s, 2H); APСI (*m/z*) 312 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-амино-1-(2-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное промежуточное соединение получали по реакции гидролиза сложного эфира промежуточного соединения Стадии 1 (3,0 г, 8,90 ммоль) с применением водного раствора гидроксида калия (1,99 г, 35,6 ммоль)

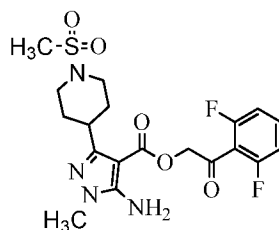
в 6,0 мл воды) в EtOH (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,4 г неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-(2,2-диметил-3-оксоморфолино)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (2,37 г, 7,66 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (667 мг, 11,50 ммоль) с применением фторида калия (1,98 г, 8,43 ммоль) в сухом ДМФА (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,02 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.23 (s, 6H), 2.54 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.08 (t, $J = 4.8$ Гц, 2H), 3.52 (t, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.67 (t, $J = 5.2$ Гц, 2H), 4.03 (t, $J = 5.6$ Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H).

Промежуточное соединение 192

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(метокси(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)малононитрила (4,7 г, 0,017 моль) с сульфатом метилгидразина (2,52 г, 0,017 моль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (6,0 мл, 0,034 моль) в сухом этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,83 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.62-1.72 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 2H), 6.52 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

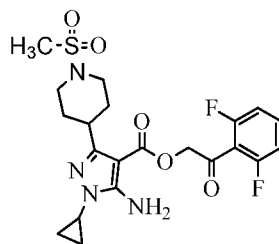
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (1,9 г, 6,70 ммоль) с гидроксидом натрия (1,60 г, 40,23 ммоль) в воде (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 1,37 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.63-1.67 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.17-3.84 (m, 6H), 6.08-6.15 (br s, 2H), 11.78-12.00 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,3 г, 4,29 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этаном (1,11 г, 4,72 ммоль) с применением фторида калия (374 мг, 6,44 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,06 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.57-1.61 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.98-3.34 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.58-3.61 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.28 (t, $J = 0.8$ Гц, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H).

Промежуточное соединение 193

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-циклопропил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(метокси(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)малононитрила (4,0 г, 0,014 моль) с гидроклоридом циклопропилгидразина (2,14 г, 0,014 моль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (5,1 мл, 0,029 моль) в сухом этаноле (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,41 г продукта в виде липкого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.93-0.96 (m, 4H), 1.62-1.87 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.0 Гц, 2H), 6.60 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-циклопропил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

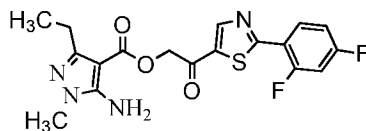
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (1,4 г, 4,520 ммоль) с гидроксидом натрия (1,08 г, 27,14 ммоль) в воде (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 430 мг продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.93-1.17 (m, 4H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.72-3.35 (m, 7H), 3.57 (d, *J* = 11.6 Гц, 2H), 6.10-6.16 (br s, 2H), 11.76-11.92 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (420 мг, 1,27 ммоль) с 2-бром-1-(2,4-дифторфенил)этаном (330 мг, 1,40 ммоль) с применением фторида калия (112 мг, 1,91 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 420 мг продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.96-0.98 (m, 4H), 1.54-1.87 (m, 2H), 1.89-1.91 (m, 2H), 2.70-2.99 (m, 5H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 11.6 Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H).

Промежуточное соединение 194

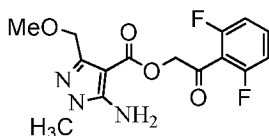
2-(2-(2,4-дифторфенил)тиазол-5-ил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 55 Стадии 2 (880 мг, 5,71 ммоль) с 2-бром-1-(2-(2,4-дифторфенил)тиазол-5-ил)этаном (2,0 г, 6,28 ммоль) с применением фторида калия (497 мг, 8,56 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,81 г продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.12 (t, *J* = 7.6 Гц, 3H), 2.61 (q, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.34 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.37 (q, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.92 (s, 1H); ESI (*m/z*) 407 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 195

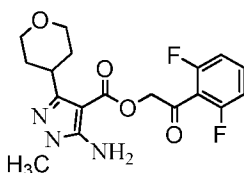
2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 107 Стадии 2 (490 мг, 2,64 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (746 мг, 3,17 ммоль) с применением фторида калия (230 мг, 3,96 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 310 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3.21 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 196

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-метил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(метокси(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)малононитрила (4,6 г, 23,95 ммоль) с сульфатом метилгидразина (3,7 г, 23,95 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (8,3 мл, 47,9 ммоль) в сухом этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,81 г продукта в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.42-1.73 (m, 4H), 2.71-2.77 (m, 1H), 3.21-3.46 (m, 5H), 3.86-3.90 (m, 2H), 6.47 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-метил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

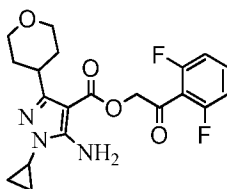
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,8 г, 13,59 ммоль) с гидроксидом натрия (3,3 г, 81,54 ммоль) в воде (33 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 1,30 г продукта в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.57-1.70 (m, 4H), 2.55-2.67 (m, 1H), 3.11-3.32 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.88-3.89 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 11.91-11.94 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (660 мг, 2,93 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (758 мг, 3,22 ммоль) с применением фторида калия (255 мг, 4,39 ммоль) в сухом ДМФА (7,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 503 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.57-1.70 (m, 4H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 197

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-циклопропил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(метокси(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)малононитрила (4,0 г, 20,83 ммоль) с гидрохлоридом циклопропилгидразина (3,0 г, 20,83 ммоль) с применением *N,N*-дизопропилэтиламина (7,2 мл, 41,66 ммоль) в сухом этаноле (40 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 2,31 г продукта в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.90-1.0 (m, 4H), 1.49-1.70 (m, 4H), 2.70-2.73 (m, 1H), 3.13-3.40 (m, 3H), 3.85-3.90 (m, 2H), 6.56 (s, 2H); ESI (*m/z*) 233 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-амино-1-циклопропил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

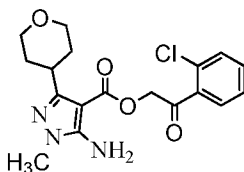
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,0 г, 8,62 ммоль) с гидроксидом натрия (2,06 г, 51,72 ммоль) в воде (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 1,07 г продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.90-1.0 (m, 4H), 1.61-1.91 (m, 4H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 2H), 12.16 (br s, 2H); ESI (*m/z*) 251 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-циклопропил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (500 мг, 1,99 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (561 мг, 2,39 ммоль) с применением фторида калия (173 мг, 2,98 ммоль) в сухом ДМФА (5,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 551 мг продукта в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.91-0.96 (m, 4H), 1.56-1.65 (m, 4H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.26 (dt, *J*₁ = 2.0 Гц, *J*₂ = 10.4 Гц, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (*m/z*) 406 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 198

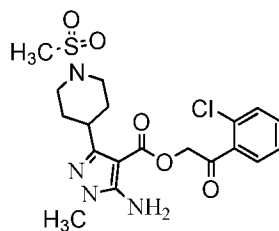
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции 5-амино-3-этил-1-изопентил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 196 Стадия 2) (810 мг, 3,60 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (930 мг, 3,96 ммоль) с применением фторида калия (315 мг, 5,4 ммоль) в сухом ДМФА (10,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 в течение 4 часов с получением 850 мг продукта в виде липкого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.58-1.71 (m, 4H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.30-3.49 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 1H).

Промежуточное соединение 199

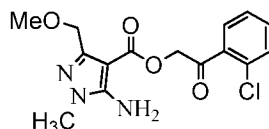
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 192 Стадии 2 (950 мг, 3,14 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (806 мг, 3,46 ммоль) с применением фторида калия (274 мг, 4,71 ммоль) в сухом ДМФА (10,0 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 630 мг продукта в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1.57-1.63 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.57-3.60 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 200

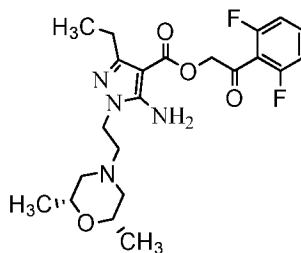
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 107 Стадии 2 (1,0 г, 5,40 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,4 г, 5,94 ммоль) с применением фторида калия (470 мг, 8,1 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 870 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 3.19 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 201

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (E)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (5,3 г, 0,026 ммоль) с (2R,6S)-4-(гидразинилметил)-2,6-диметилморфолином (5,57 г, 0,032 ммоль) с применением *N,N*-дизопропилэтиламина (9,26 мл, 0,053 моль) в сухом этаноле (55 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 4,7 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1.03 (d, $J = 6.4$ Гц, 2H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Гц, 6H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Гц, 4H), 1.67 (t, $J = 10.8$ Гц, 2H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.79 (d, $J = 10.8$ Гц, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.94 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.27 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (4,6 г, 0,014 ммоль) с гидроксидом калия (1,67 г, 0,029 ммоль) в воде (17 мл) и этаноле (34 мл) в соответствии с методикой,

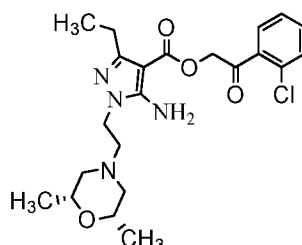
описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,83 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Гц, 6H), 1.68 (t, $J = 10.8$ Гц, 2H), 1.99 (s, 2H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 10.4$ Гц, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.93 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 6.23 (s, 2H), 11.76 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,50 г, 5,06 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,42 г, 6,08 ммоль) с применением фторида калия (441 мг, 7,60 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,03 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.03-1.09 (m, 9H), 1.68 (t, $J = 10.4$ Гц, 2H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.80 (d, $J = 10.8$ Гц, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 202

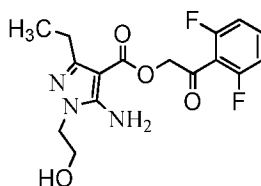
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-((2R, 6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 201 Стадии 2 (1,30 г, 4,39 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,23 г, 5,27 ммоль) с применением фторида калия (382 мг, 6,58 ммоль) в сухом ДМФА (13 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,1 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.03-1.09 (m, 9H), 1.67 (t, $J = 10.8$ Гц, 2H), 2.50-2.59 (m, 4H), 2.80 (t, $J = 10.8$ Гц, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 10.8$ Гц, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 203

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-этоксипент-2-еноата (5,0 г, 0,025 моль) с 2-гидроксиэтилгидразином (2,31 г, 0,030 моль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (8,6 мл, 0,050 моль) в сухом этаноле (50 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 4,46 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.11 (dt, $J_1 = 1.2$ Гц, $J_2 = 5.4$ Гц, 3H), 1.25 (dt, $J_1 = 1.2$ Гц, $J_2 = 6.8$ Гц, 3H), 2.60 (q, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.88 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.14 (t, $J = 5.6$ Гц, 2H), 4.18 (q, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.92 (br s, 1H), 6.07 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

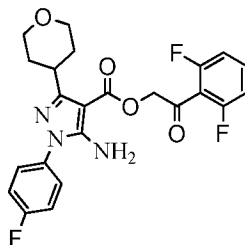
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (4,4 г, 0,019 моль) с гидроксидом калия (2,1 г, 0,029 моль) в воде (15 мл) и этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,73 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.59 (q, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.64 (q, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.87 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.92 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 6.04 (s, 2H), 11.80 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (2,70 г, 0,013 моль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (3,82 г, 0,016 моль) с применением фторида калия (1,18 г, 0,020 моль) в сухом ДМФА (27 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,78 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.56 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.66 (q, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.89 (t, $J = 4.8$ Гц, 2H), 4.93 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H)

Промежуточное соединение 204

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(метокси(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)малононитрила (3,2 г, 16,6 ммоль) с гидрохлоридом 4-фторфенилгидразина (2,7 г, 16,6 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (5,7 мл, 33,2 ммоль) в сухом этаноле (32 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,58 г продукта в виде липкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.70-1.81 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.28-3.62 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

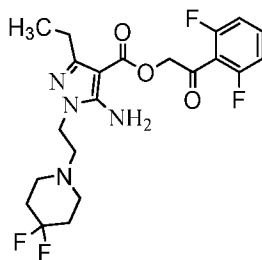
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (3,5 г, 12,2 ммоль) с гидроксидом натрия (2,9 г, 73,3 ммоль) в воде (29 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 2,73 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.67-1.73 (m, 3H), 3.24-3.41 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 6.30 (br s, 2H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 12.17 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(4-фторфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 3,27 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (924 мг, 3,93 ммоль) с применением фторида калия (285 мг, 4,90 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 905 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.64-1.68 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H).

Промежуточное соединение 205

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-метоксипент-2-еноата (2,5 г, 12,67 ммоль) с 4,4-дифтор-1-(2-гидразинилэтил)пиперидином (2,72 г, 15,2 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (4,4 мл, 25,3 ммоль) в сухом этаноле (25 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,55 г продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.21-1.41 (m, 6H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.72-2.84 (m, 6H), 2.93-2.96 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 6.15 (s, 2H); ESI (*m/z*) 331 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-амино-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

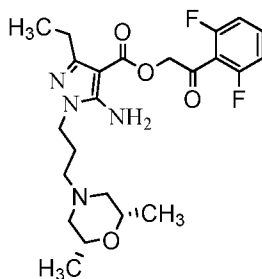
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (1,5 г, 4,5 ммоль) с гидроксидом калия (510 мг, 6,08 ммоль) в воде (50 мл) и этаноле (15 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 190 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.09 (t, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.88-1.99 (m, 4H), 2.50-2.61 (m, 6H), 2.67 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 6.22 (s, 2H), 11.72 (s, 1H); ESI (*m/z*) 303 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (870 мг, 2,87 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (820 мг, 3,45 ммоль) с применением фторида калия (250 мг, 4,31 ммоль) в сухом ДМФА (9 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 340 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.07 (t, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.88-1.98 (m, 4H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (*m/z*) 457 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 206

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пропил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-1-(3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пропил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-метоксипент-2-еноата (7,0 г, 0,035 моль) с (2R,6S)-4-(3-гидразинилпропил)-2,6-диметилморфолином (7,96 г, 0,042 моль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (12,3 мл, 0,070 моль) в сухом этаноле (70 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,0 г продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.02-1.06 (m, 8H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.53 (t, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 2.20 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.8 Гц, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 4.16 (q, *J* = 6.8 Гц, 2H), 6.19 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-(3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пропил)-3-этил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

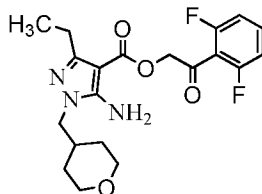
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (3,0 г, 9,25 ммоль) с гидроксидом калия (1,03 г, 18,51 ммоль) в воде (12 мл) и этаноле (23 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 1,32 г продукта в виде твердого вещества.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,30 г, 4,19 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,18 г, 5,03 ммоль) с применением фторида калия (365 мг, 6,29 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 314 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.84-1.10 (m, 9H), 1.54 (t, *J* = 10.0 Гц, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.70 (d, *J* = 10.4 Гц, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.66-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 207

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-метоксипент-2-еноата (3,2 г, 16,22 ммоль) с ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)гидразином (2,53 г, 19,47 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (5,6 мл, 32,44 ммоль) в сухом этаноле (732 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 3,02 г продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.18-1.57 (m, 10H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.73 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 6.20 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

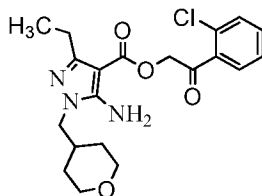
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (3,50 г, 12,45 ммоль) с гидроксидом калия (1,7 г, 24,91 ммоль) в воде (20 мл) и этаноле (35 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 3,05 г продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.21 (t, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.24-1.42 (m, 4H), 1.98-1.99 (m, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 4H), 6.17 (s, 2H), 11.86 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,0 г, 3,95 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,10 г, 4,74 ммоль) с применением фторида калия (344 мг, 5,92 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 462 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1.07 (t, $J = 4.8$ Гц, 3H), 1.09-1.33 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.54 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.23 (t, $J = 10$ Гц, 2H), 3.73 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 208

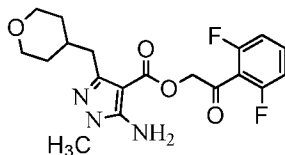
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 207 Стадии 2 (1,0 г, 3,95 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,23 г, 4,74 ммоль) с применением фторида калия (344 мг, 5,95 ммоль) в сухом ДМФА (13 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 583 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1.06 (t, $J = 5.6$ Гц, 3H), 1.23-1.29 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.99-2.0 (m, 1H), 2.57 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.24 (t, $J = 10.0$ Гц, 2H), 3.74 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.81-4.12 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H).

Промежуточное соединение 209

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-1-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(1-метокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этилиден)малонитрила (1,8 г, 8,73 ммоль) с сульфатом метилгидразина (1,3 г, 8,73 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (3,0 мл, 17,47 ммоль) в сухом этаноле (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,12 г продукта в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.26-1.51 (m, 2H), 1.63 (dd, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 10.4$ Гц, 2H), 1.89-2.0 (m, 1H), 2.54 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.39 (dt, $J_1 = 2.0$ Гц, $J_2 = 12.0$ Гц, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.96 (dd, $J_1 = 2.8$ Гц, $J_2 = 9.6$ Гц, 2H), 4.35-4.40 (br s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-1-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

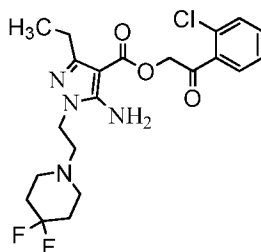
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (1,10 г, 4,99 ммоль) с гидроксидом натрия (1,2 г, 29,90 ммоль) в воде (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 870 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 1.10-1.54 (m, 6H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 2H), 3.17-3.54 (m, 6H), 3.81 (d, $J = 9.6$ Гц, 3H), 6.12 (s, 2H), 11.88 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (850 мг, 3,55 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,0 г, 4,26 ммоль) с применением фторида калия (310 мг, 5,33 ммоль) в сухом ДМФА (9 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 506 мг продукта в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.13-1.23 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 2H), 3.20 (t, J = 10.4 Гц, 2H), 3.47 (t, J = 9.6 Гц, 3H), 3.79 (dd, J₁ = 2.4 Гц, J₂ = 7.2 Гц, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H).

Промежуточное соединение 210

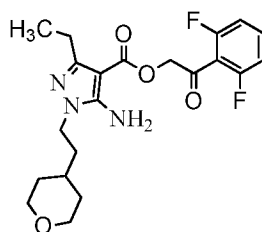
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 205 Стадии 2 (330 мг, 0,99 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (280 мг, 1,19 ммоль) с применением фторида калия (90 мг, 1,49 ммоль) в сухом ДМФА (3,5 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 330 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.21 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.27-1.43 (m, 4H), 2.15 (br s, 2H), 2.73 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.97 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H).

Промежуточное соединение 211

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Е)-этил 2-циано-3-метоксипент-2-еноата (3,2 г, 16,22 ммоль) с ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)гидразином (2,80 г, 19,47 ммоль) с применением N,N-диизопропилэтиламина (5,6 мл, 32,44 ммоль) в сухом этаноле (32 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 4,03 г продукта в виде липкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.09 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 1.25 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 1.34-1.36 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 4H), 2.59 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.23 (t, J = 11.6 Гц, 2H), 3.80-3.87 (m, 4H), 4.16 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 6.17 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (4,0 г, 13,60 ммоль) с гидроксидом калия (1,8 г, 27,10 ммоль) в воде (10 мл) и этаноле (40 мл) в соответствии с методикой, описанной

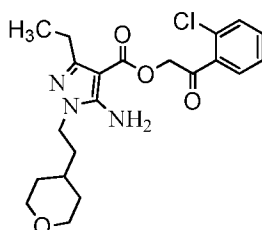
в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 2,42 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.07-1.24 (m, 5H), 1.44-1.60 (m, 5H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.21 (t, $J = 10.0$ Гц, 2H), 3.82-3.85 (m, 4H), 6.14 (s, 2H), 11.68 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 207 Стадии 2 (1,0 г, 3,74 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,05 г, 4,49 ммоль) с применением фторида калия (325 мг, 5,61 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,32 г продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.15-1.61 (m, 7H), 2.56 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H).

Промежуточное соединение 212

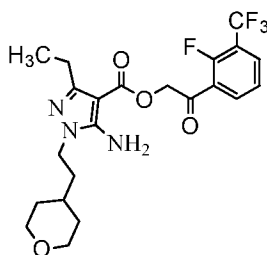
2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 211 Стадии 2 (1,20 г, 4,49 ммоль) с 2-бром-1-(2-хлорфенил)этаном (1,60 г, 6,74 ммоль) с применением фторида калия (520 мг, 8,98 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 980 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 3.2$ Гц, 3H), 1.15-1.62 (m, 7H), 2.57 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H).

Промежуточное соединение 213

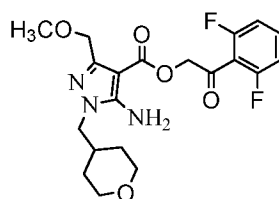
2-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения 211 Стадии 2 (1,0 г, 3,74 ммоль) с 2-бром-1-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этаном (1,6 г, 5,61 ммоль) с применением фторида калия (434 мг, 7,49 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 1,35 г продукта в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.13-1.63 (m, 7H), 2.61 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.79-3.90 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.20 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 214

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(1-(4-гидроксIBUTOKCИ)-2-метоксИэТИЛИДЕН)МАЛОНОНИТРИЛА (2,14 г, 10,25 ммоль) с ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)ГИДРАЗИНОМ (1,6 г, 12,30 ммоль) с применением *N,N*-ДИИЗОПРОПИЛЭТИЛАМИНА (3,5 мл, 20,5 ммоль) в сухом этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,72 г продукта в виде коричневого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.20-1.28 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.81 (dd, *J*₁ = 2.8 Гц, *J*₂ = 11.2 Гц, 2H), 4.21 (s, 2H), 6.60 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

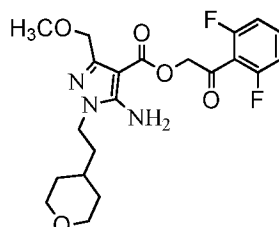
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,2 г, 8,80 ммоль) с гидроксидом натрия (3,52 г, 88,0 ммоль) в воде (44 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 1,92 г продукта в виде коричневого липкого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.17-1.27 (m, 2H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.76-3.84 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 11.94 (s, 1H); ESI (*m/z*) 269 (M)⁺.

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,9 г, 7,06 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этанолом (2,0 г, 8,47 ммоль) с применением фторида калия (615 мг, 10,59 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 836 мг продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.20-1.30 (m, 2H), 1.40-1.42 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 5H), 3.78-4.14 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (*m/z*) 424 (M)⁺.

Промежуточное соединение 215

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил

Данное соединение получали по реакции 2-(1,2-ДИМЕТОКСИЭТИЛИДЕН)МАЛОНОНИТРИЛА (2,8 г, 19,73 ммоль) с 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ЭТИЛГИДРАЗИНОМ (2,8 г, 19,73 ммоль) с применением *N,N*-ДИИЗОПРОПИЛЭТИЛАМИНА (6,8 мл, 39,46 ммоль) в сухом этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1

Промежуточного соединения 75 с получением 2,0 г продукта в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.12-1.16 (m, 7H), 3.16-3.21 (m, 5H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 6.58 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-(метоксиметил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

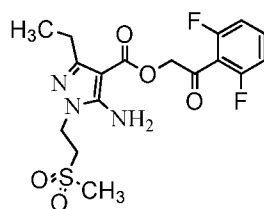
Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (2,0 г, 7,93 ммоль) с гидроксидом натрия (3,17 г, 79,3 ммоль) в воде (20 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 2 Промежуточного соединения 96 с получением 353 мг продукта в виде коричневого липкого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.15-1.60 (m, 7H), 1.91 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.80-3.89 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 11.94 (s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-(метоксиметил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (1,1 г, 3,88 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (1,37 г, 5,83 ммоль) с применением фторида калия (450 мг, 7,77 ммоль) в сухом ДМФА (11 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с получением 353 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.15-1.61 (m, 7H), 3.16-3.27 (m, 5H), 3.82 (dd, $J = 2.8$ Гц, 11.6 Гц, 2H), 3.92 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.27 (t, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H).

Промежуточное соединение 216

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Стадия 1: Этил 5-амино-3-этил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции (Z)-этил 2-циано-3-метоксипент-2-еноата (3,0 г, 15,21 ммоль) с 2-(метилсульфонил)этилгидразином (2,5 г, 18,10 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (5,24 мл, 30,40 ммоль) в сухом этаноле (30 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 1 Промежуточного соединения 75 с получением 1,0 г продукта в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.61 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.97 (d, $J = 7.2$ Гц, 3H), 3.53 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.26 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 6.34 (s, 2H).

Стадия 2: 5-амино-3-этил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 1 (1,0 г, 3,46 ммоль) с гидроксидом калия (0,387 г, 6,91 ммоль) в воде (5 мл) и этаноле (10 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 3 Промежуточного соединения 1 с получением 430 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 2.60 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.25 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 6.30 (s, 2H), 12.01 (br s, 1H).

Стадия 3: 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-этил-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Данное соединение получали по реакции промежуточного соединения Стадии 2 (200 мг, 0,765 ммоль) с 2-бром-1-(2,6-дифторфенил)этаном (215 мг, 0,918 ммоль) с применением фторида калия (67 мг, 1,14 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) в соответствии с методикой, описанной в Стадии 4 Промежуточного соединения 1 с

получением 220 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.47 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H).

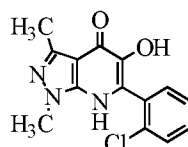
ПРИМЕРЫ

Соединения по данному изобретению, приведенные ниже, получают из промежуточных соединений, описанных выше, с использованием Схем синтеза 1-20. Общие методики получения соединений данного изобретения приведены ниже.

Метод А

Пример 1

Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-она

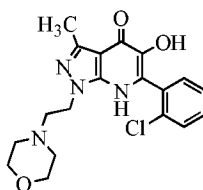


Смесь 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (590 мг, 1,91 ммоль) и полифосфорной кислоты (6,0 мл) нагревали при 120 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали 1 Н раствором гидроксида натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл) и органический слой промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 112 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.52 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H); APCI (m/z) 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Метод В

Пример 2

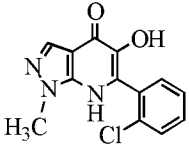
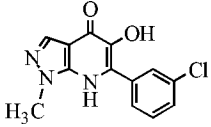
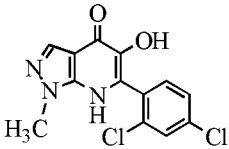
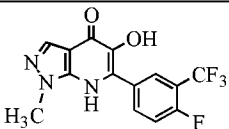
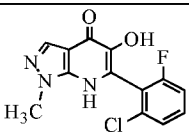
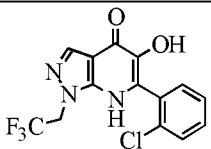
Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-она



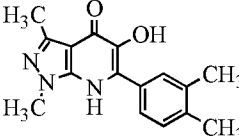
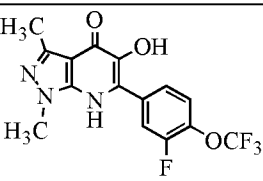
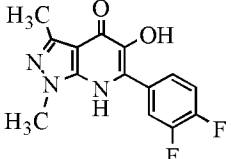
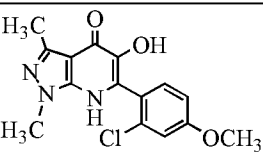
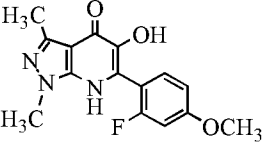
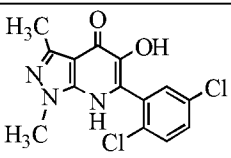
Раствор 2-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил 5-амино-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (Промежуточное соединение-91, 4,0 г, 9,85 ммоль) в конц. серной кислоте (30 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили ледяной водой (35 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили с получением 1,56 г продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.39-2.52 (m, 7H), 2.69 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.16-3.41 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 7.49-7.63 (m, 4H), 7.91 (br s, 1H), 11.89 (br s, 1H); ESI (m/z) 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

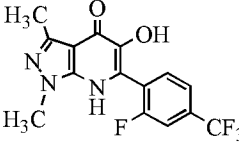
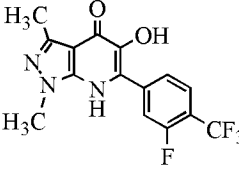
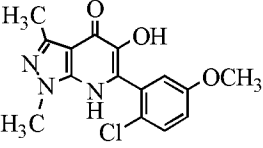
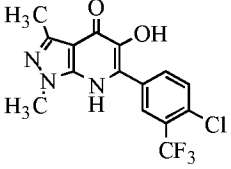
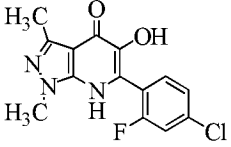
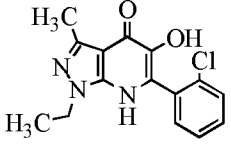
Примеры 3-190, 193-194, 198, 200, 202-213, 215 и 217-218, приведенные в Таблице 1, получали, следуя любой из методик, указанных выше. Структурные формулы, химические названия, данные ^1H ЯМР и МС приведены в Таблице 1.

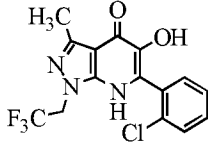
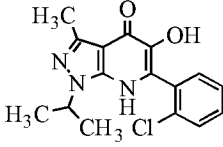
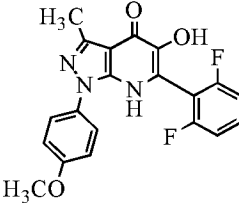
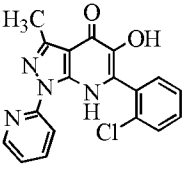
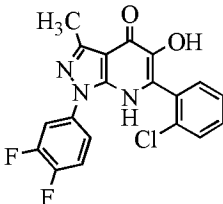
Таблица 1: Структурные формулы, химические названия, данные ^1H ЯМР и МС Примеров 3-190, 193-194, 198, 200, 202-213, 215 и 217-218.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
3		A / Промежуточное соединение 1	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.89 (s, 3H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.96-8.07 (m, 2H), 11.83 (br s, 1H); APCI (m/z) 276 (M+H) $^+$.
4		A / Промежуточное соединение 2	6-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.95 (s, 3H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.99-8.09 (m, 2H), 8.51-8.60 (m, 2H), 11.45 (br s, 1H); ESI (m/z) 276 (M+H) $^+$.
5		A / Промежуточное соединение 3	6-(2,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMF-d_6): δ 4.18 (s, 3H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.91-8.00 (m, 2H), 8.19-8.25 (m, 2H); APCI (m/z) 310 (M+H) $^+$.
6		A / Промежуточное соединение 4	6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.96 (s, 3H), 7.63 (t, J = 9.3 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31-8.40 (m, 2H); ESI (m/z) 328 (M+H) $^+$.
7		A / Промежуточное соединение 5	6-(2-хлор-6-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.89 (s, 3H), 7.25-7.50 (m, 3H), 7.95-8.06 (m, 1H), 8.39-8.48 (m, 1H), 11.43 (br s, 1H); APCI (m/z) 294 (M+H) $^+$.
8		A / Промежуточное соединение 6	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 5.17 (q, J = 6.3 Гц, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 11.58 (br s, 1H); APCI (m/z) 344 (M+H) $^+$.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
9		A / Промежуточное соединение 7	6-(2,6-дифторфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.21 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 7.36 (t, J = 8.1 Гц, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 8.24 (br s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 11.83 (br s, 1H); APCI (m/z) 356 (M-H) $^-$.
10		A / Промежуточное соединение 8	6-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.31-7.54 (m, 5H), 8.25-8.27 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 11.43 (br s, 1H); APCI (m/z) 356 (M+H) $^+$.
11		A / Промежуточное соединение 10	6-(2,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.49 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 11.57 (br s, 1H); APCI (m/z) 324 (M) $^+$.
12		A / Промежуточное соединение 11	6-(2-хлор-4-фторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.49 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 7.51-7.67 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 11.58 (br s, 1H); APCI (m/z) 308 (M+H) $^+$.
13		A / Промежуточное соединение 12	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.46 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.41-7.66 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 11.70 (br s, 1H); APCI (m/z) 292 (M+H) $^+$.
14		A / Промежуточное соединение 13	6-(2,4-дифторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.47 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 1H), 8.03

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			(br s, 1H), 11.56 (br s, 1H); APCI (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
15		A / Промежуточное соединение 14	6-(3,4-диметил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.30 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.27 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H); APCI (m/z) 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
16		A / Промежуточное соединение 15	6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMF}-d_7$): δ 2.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.68 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.80-8.30 (m, 2H), 11.25 (br s, 1H); APCI (m/z) 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
17		A / Промежуточное соединение 16	6-(3,4-дифторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.55 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.75-7.92 (m, 3H), 11.32 (br s, 1H); APCI (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
18		A / Промежуточное соединение 17	6-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.79 (br s, 1H), 11.52 (br s, 1H); APCI (m/z) 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
19		A / Промежуточное соединение 18	6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.45 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.90-7.02 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H); ESI (m/z) 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
20		A / Промежуточное соединение 19	6-(2,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.55-7.66 (m,

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
			3H), 8.08 (s, 1H), 11.60 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 326 (M) ⁺ .
21		A / Промежуточное соединение 20	6-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , D ₂ O обмен): δ 2.47 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.72-7.81 (m, 3H); ESI (<i>m/z</i>) 339 (M-H) ⁻ .
22		A / Промежуточное соединение 21	6-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМФА-d ₇): δ 2.57 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.03 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 342 (M+H) ⁺ .
23		A / Промежуточное соединение 22	6-(2-хлор-5-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.07 (br s, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 11.57 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 318 (M-H) ⁻ .
24		A / Промежуточное соединение 23	6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 3.85 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.07 (br s, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 11.57 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 358 (M+H) ⁺ .
25		A / Промежуточное соединение 24	6-(4-хлор-2-фторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.46 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 11.57 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 308 (M+H) ⁺ .
26		A / Промежуточное соединение 25	6-(2-хлорфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.26 (t, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H), 2.47 (d, <i>J</i> = 6.3 Гц, 3H), 4.16 (q,

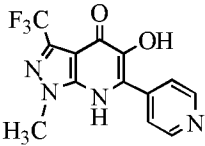
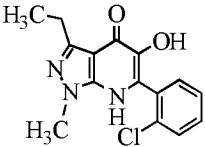
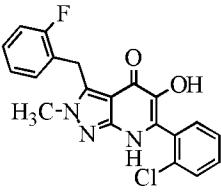
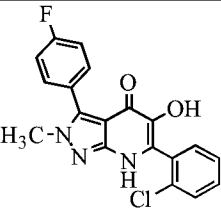
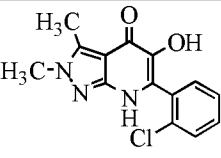
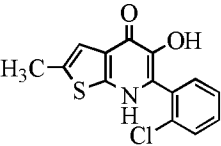
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			$J = 6.9$ Гц, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 11.56 (br s, 1H); APCI (m/z) 304 (M+H) $^+$.
27		A / Промежуточное соединение 26	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокс-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.56 (s, 3H), 5.09 (br s, 2H), 7.42-7.63 (m, 4H), 8.13 (s, 1H), 11.85 (br s, 1H); APCI (m/z) 358 (M+H) $^+$.
28		A / Промежуточное соединение 27	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокс-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.36 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H), 2.49 (s, 3H), 4.74-4.78 (m, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H); APCI (m/z) 318 (M+H) $^+$.
29		A / Промежуточное соединение 28	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокс-1-(4-метоксифенил)-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.64 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.40 (br s, 1H), 11.71 (br s, 1H); APCI (m/z) 384 (M+H) $^+$.
30		A / Промежуточное соединение 29	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокс-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.62 (s, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.45 (br s, 2H), 11.41 (br s, 1H); ESI (m/z) 353 (M+H) $^+$.
31		A / Промежуточное соединение 30	6-(2-хлорфенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-гидрокс-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.64 (s, 3H), 7.46-7.57 (m, 5H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.29-8.32 (m, 1H), 11.18 (br s, 1H); ESI (m/z) 388 (M+H) $^+$.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
32		A / Промежуточное соединение 31	6-(2,6-дифторфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.64 (s, 3H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.93 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 372 (M+H) ⁺ .
33		A / Промежуточное соединение 32	6-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.63 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.40-7.65 (m, 6H), 8.21 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 368 (M+H) ⁺ .
34		A / Промежуточное соединение 33	6-(2-хлорфенил)-1-(3-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.64 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 5H), 8.13 (br s, 2H), 8.44 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 368 (M+H) ⁺ .
35		A / Промежуточное соединение 34	6-(2,6-дифторфенил)-1-(3-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.65 (s, 3H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H), 11.01 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 372 (M+H) ⁺ .
36		A / Промежуточное соединение 35	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.62 (s, 3H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 11.68 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 355 (M+H) ⁺ .

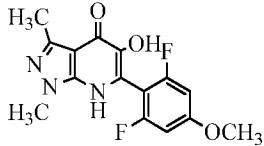
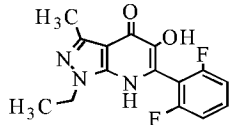
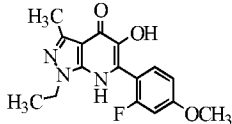
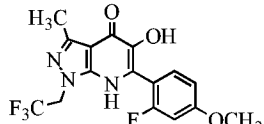
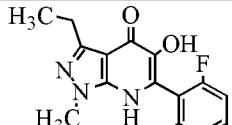
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
37		A / Промежуточное соединение 36	6-(2,6-дифторфенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.64 (s, 3H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.64 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H). ESI (m/z) 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
38		A / Промежуточное соединение 37	6-(2-фтор-4-метоксифенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.48 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H); APCL (m/z) 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
39		A / Промежуточное соединение 38	1-(3,4-дифторфенил)-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.62 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.91 (t, $J = 9.9$ Гц, 2H), 7.52 (t, $J = 9.0$ Гц, 2H), 8.10-8.20 (m, 1H), 8.27-8.42 (m, 2H), 10.90 (br s, 1H); ESI (m/z) 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
40		A / Промежуточное соединение 39	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.98 (s, 3H), 7.41-7.55 (m, 4H), 8.33 (br s, 1H), 12.17 (br s, 1H); APCL (m/z) 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
41		A / Промежуточное соединение 40	6-(2-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.99 (s, 3H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 8.39 (br s, 1H), 12.05 (br s, 1H); APCL (m/z) 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
42		A / Промежуточное соединение 41	6-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 4.03 (s, 3H), 7.35 (t, $J = 6.3$

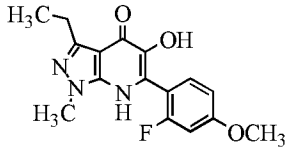
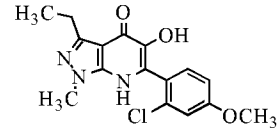
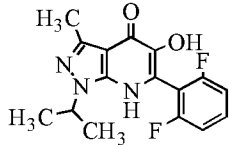
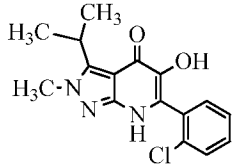
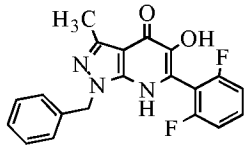
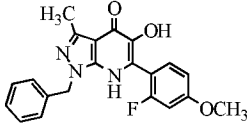
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			Гц, 2H), 7.85-7.95 (m, 2H), 11.10 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 328 (M+H) ⁺ .
43		A / Промежуточное соединение 42	6-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 4.03 (s, 3H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.40 (br s, 1H), 11.40 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 342 (M+H) ⁺ .
44		A / Промежуточное соединение 43	6-(2-хлор-4-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.98 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 362 (M+H) ⁺ .
45		A / Промежуточное соединение 44	6-(2-хлор-6-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.98 (s, 3H), 7.41-7.61 (m, 3H), 8.59 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 362 (M+H) ⁺ .
46		A / Промежуточное соединение 45	6-(3-хлорпиридин-4-ил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он hydrochloride; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 4.00 (s, 3H), 7.05-7.39 (m, 3H), 7.56-7.60 (m, 1H), 8.65-8.68 (m, 1H), 8.80 (s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 345 (M+H) ⁺ .
47		A / Промежуточное соединение 46	6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.84 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 12.04 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 358 (M+H) ⁺ .
48		A / Промежуточное соединение 47	6-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H),

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
			7.04-7.06 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 12.1 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 374 (M+H) ⁺ .
49		A / Промежуточное соединение 48	6-(2-хлор-5-метоксифенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 8.29 (br s, 1H), 12.16 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 374 (M+H) ⁺ .
50		A / Промежуточное соединение 49	6-(2,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.98 (s, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H); APCI (<i>m/z</i>) 379 (M+H) ⁺ .
51		A / Промежуточное соединение 50	6-(2,4-диметоксифенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.64 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.46-6.71 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 12.01 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 370 (M+H) ⁺ .
52		A / Промежуточное соединение 51	6-(4-хлор-2-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.99 (s, 3H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 11.24 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 362 (M+H) ⁺ .
53		A / Промежуточное соединение 52	5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.83 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.95 (br s, 2H), 10.52 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 340 (M+H) ⁺ .
54		A / Промежуточное соединение 53	5-гидрокси-6-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 4.05 (s, 3H), 7.16 (s, 1H),

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			7.78-7.87 (m, 3H), 7.90-8.21 (m, 2H), 8.39 (s, 1H); APСI (m/z) 376 (M+H) $^+$.
55		A / Промежуточное соединение 54	5-гидрокси-1-метил-6-(пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 4.04 (s, 3H), 7.85-7.94 (m, 2H), 8.67-8.79 (m, 2H); APСI (m/z) 309 (M-H) $^-$.
56		A / Промежуточное соединение 55	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.27 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 2.87 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 11.60 (br s, 1H); APСI (m/z) 304 (M+H) $^+$.
57		A / Промежуточное соединение 56	6-(2-хлорфенил)-3-(2-фторбензил)-5-гидрокси-2-метил-2,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.83 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H); APСI (m/z) 384 (M+H) $^+$.
58		A / Промежуточное соединение 57	6-(2-хлорфенил)-3-(4-фторфенил)-5-гидрокси-2-метил-2,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.89 (s, 3H), 7.38 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 7.45-7.65 (m, 5H), 7.76 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 11.50 (br s, 1H); APСI (m/z) 370 (M+H) $^+$.
59		A / Промежуточное соединение 58	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-2,3-диметил-2,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.67 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.39-7.62 (m, 5H), 11.20 (br s, 1H); APСI (m/z) 290 (M+H) $^+$.
60		A / Промежуточное соединение 60	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-2-метилтиено[2,3- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.56 (s, 3H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 8.62 (s,

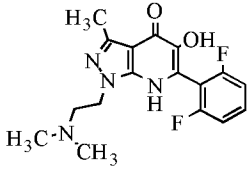
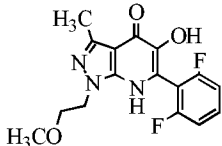
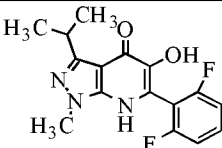
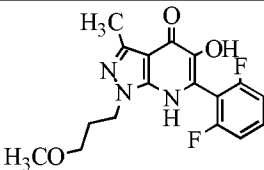
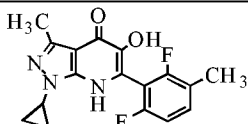
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			1H), 10.63 (br s, 1H), 12.45 (br s, 1H); ESI (m/z) 292 (M+H) $^+$.
61		A / Промежуточное соединение 61	6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-2-метилтиено[2,3-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.52 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.58 (t, J = 6.6 Гц, 1H), 8.32-8.45 (m, 2H), 9.10 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 344 (M+H) $^+$.
62		A / Промежуточное соединение 66	5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-2-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-7(4H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.78 (s, 3H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.50-7.52 (m, 1H), 9.03 (br s, 1H); APCI (m/z) 293 (M+H) $^+$.
63		A / Промежуточное соединение 67	5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-2-трифторметил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-7(4H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.40-7.62 (m, 4H), 9.54 (br s, 1H), 12.40 (br s, 1H); APCI (m/z) 347 (M+H) $^+$.
64		A / Промежуточное соединение 68	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил[1,2]оксазоло[5,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.54 (s, 3H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H); APCI (m/z) 275 (M-H) $^-$.
65		A / Промежуточное соединение 69	6-(2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.46 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 11.53 (s, 1H); ESI (m/z) 364 (M+H) $^+$.
66		A / Промежуточное соединение 70	6-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.67 (s, 3H), 3.92-3.97 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.44 (t,

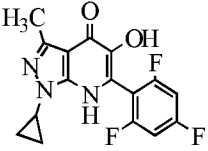
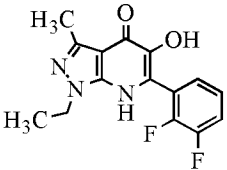
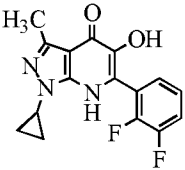
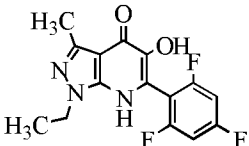
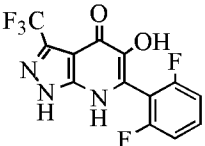
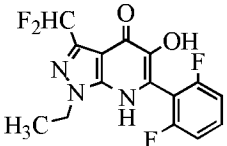
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
			$J = 8.4$ Гц, 1H), 8.26 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H); ESI (m/z) 400 (M-H) ⁻ .
67		A / Промежуточное соединение 71	6-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 11.64 (s, 1H); ESI (m/z) 322 (M+H) ⁺ .
68		A / Промежуточное соединение 72	6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.24-1.32 (m, 3H), 3.99-4.18 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 11.66 (s, 1H); ESI (m/z) 304 (M-H) ⁻ .
69		A / Промежуточное соединение 73	1-этил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.28 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.90-7.04 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 11.47 (s, 1H); ESI (m/z) 318 (M+H) ⁺ .
70		A / Промежуточное соединение 74	6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.50 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.09-5.14 (m, 2H), 6.91-7.04 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 11.75 (s, 1H); ESI (m/z) 372 (M+H) ⁺ .
71		A / Промежуточное соединение 75	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.27 (t, $J = 7.8$ Гц, 3H), 2.87 (q, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 11.67 (br s, 1H); ESI (m/z) 306 (M+H) ⁺ .

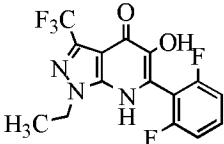
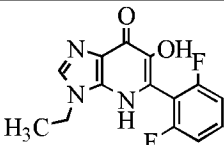
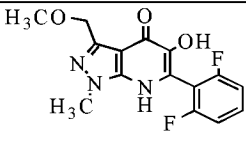
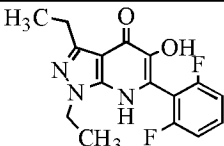
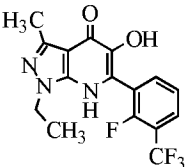
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
72		A / Промежуточное соединение 76	3-этил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.26 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 2.85 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.90-7.03 (m, 2H), 7.45 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 11.51 (s, 1H); ESI (m/z) 318 (M+H) $^+$.
73		A / Промежуточное соединение 77	6-(2-хлор-4-метоксифенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.26 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.85 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.05 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 11.54 (s, 1H); ESI (m/z) 332 (M-H) $^-$.
74		A / Промежуточное соединение 78	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-изопропил-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.35 (d, J = 6.3 Гц, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.62-4.69 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 11.59 (br s, 1H); ESI (m/z) 320 (M+H) $^+$.
75.		A / Промежуточное соединение 79	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-изопропил-2-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.32 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 3.44-3.552 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 7.30-7.52 (m, 4H), 8.89 (s, 1H); APCI (m/z) 318 (M+H) $^+$.
76		A / Промежуточное соединение 80	1-бензил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 5.38 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 7H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.84 (s, 1H); ESI (m/z) 368 (M+H) $^+$.
77		A / Промежуточное соединение 81	1-бензил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.48 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.41 (s,

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			2H), 6.89-6.94 (m, 3H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 380 (M+H) ⁺ .
78		А / Промежуточное соединение 82	5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-7-оксо-4,7-дигидроизотиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 7.47-7.61 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H), 9.17 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 320 (M-H) ⁻ .
79		А / Промежуточное соединение 83	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-пропил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.81 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 1.73 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 4.07 (t, <i>J</i> = 6.3 Гц, 2H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.62 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 318 (M-H) ⁻ .
80		А / Промежуточное соединение 84	6-(2-хлорфенил)-1-(2-(диметиламино)этил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.18 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 4.25 (t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 7.42-7.60 (m, 4H); ESI (<i>m/z</i>) 347 (M+H) ⁺ .
81		А / Промежуточное соединение 85	6-(2,5-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.29 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 8.14 (br s, 1H), 11.55 (br s, 1H); APCL (<i>m/z</i>) 306 (M+H) ⁺ .
82		А / Промежуточное соединение 86	6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1-пропил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05-4.18 (m, 2H), 6.85-7.05 (m, 2H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 11.44 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 332 (M+H) ⁺ .

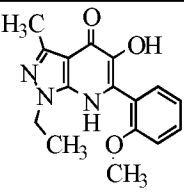
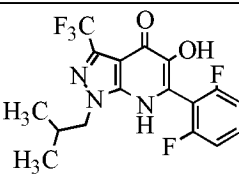
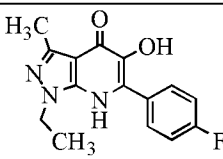
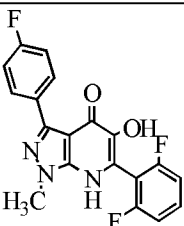
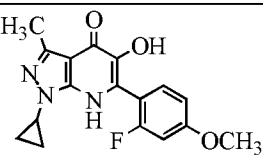
Пример №	Формула	Метод / Промежуточно е соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
83		A / Промежуточное соединение 87	5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-7(4 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.35 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.75 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 290 (M+H) ⁺ .
84		A / Промежуточное соединение 88	6-(2,6-дифторфенил)-1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.50 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.05-7.30 (m, 6H), 7.59 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 386 (M+H) ⁺ .
85		B / Промежуточное соединение 89	6-(2-хлорфенил)-3-(диформетил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.94 (s, 3H), 7.21 (t, <i>J</i> = 5.3 Гц, 1H), 7.40-7.65 (m, 4H); APCI (<i>m/z</i>) 326 (M+H) ⁺ .
86		B / Промежуточное соединение 90	3-(диформетил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54 Гц, 1H), 7.15-7.40 (m, 2H), 7.45-7.68 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H), 12.18 (s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 326 (M-H) ⁻ .
87		B / Промежуточное соединение 92	1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.97-1.05 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 318 (M+H) ⁺ .
88		B / Промежуточное соединение 93	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.37-2.40 (m, 7H), 2.68 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 3.36-3.45 (m, 4H), 4.24-4.27 (m, 2H),

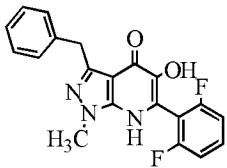
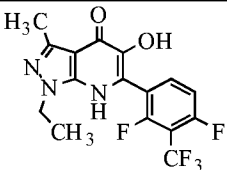
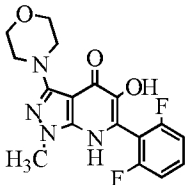
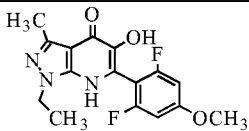
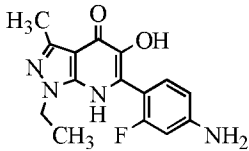
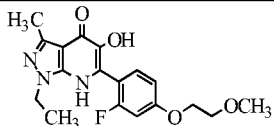
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			7.25-7.29 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H); APСI (m/z) 389 (M-H) $^-$.
89		В / Промежуточное соединение 94	6-(2,6-дифторфенил)-1-(2-(диметиламино)этил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.16 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.68 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 4.22 (t, J = 6.3 Гц, 2H), 7.23 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 7.51-7.59 (m, 1H); ESI (m/z) 349 (M+H) $^+$.
90		В / Промежуточное соединение 95	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.50 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.64-3.67 (m, 2H), 4.27-4.31 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); APСI (m/z) 336 (M+H) $^+$.
91		В / Промежуточное соединение 96	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-изопропил-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.33 (d, J = 6.3 Гц, 6H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H).
92		В / Промежуточное соединение 97	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.95 (t, J = 6.3 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.27 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 4.17 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.68 (s, 1H); APСI (m/z) 350 (M+H) $^+$.
93		В / Промежуточное соединение 98	1-циклопропил-6-(2,6-дифтор-3-метилфенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.96-1.05 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.46-3.51 (m, 1H), 7.16 (t, J = 9.3 Гц, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 8.19

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			(br s, 1H), 11.75 (s, 1H); APCI (m/z) 332 (M+H) $^+$.
94		В / Промежуточное соединение 99	1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-6-(2,4,6-трифторфенил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.98-1.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 11.70 (s, 1H); APCI (m/z) 336 (M+H) $^+$.
95		В / Промежуточное соединение 100	6-(2,3-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.29 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.20 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.57 (s, 1H); APCI (m/z) 306 (M+H) $^+$.
96		В / Промежуточное соединение 101	1-циклопропил-6-(2,3-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.98-1.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.45-3.56 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.67 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 318 (M+H) $^+$.
97		В / Промежуточное соединение 102	1-этил-5-гидрокси-3-метил-6-(2,4,6-трифторфенил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.29 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.15 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 7.35-7.50 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 11.63 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 324 (M+H) $^+$.
98		В / Промежуточное соединение 103	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.20-7.35 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 1H), 8.58-8.70 (m, 1H), 12.56 (br s, 1H), 14.02 (br s, 1H).
99		В / Промежуточное соединение 104	3-(дифторметил)-6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.37 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 4.35 (q, J

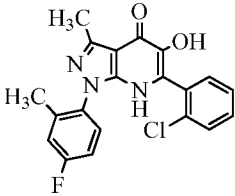
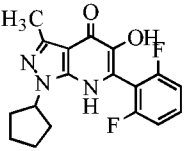
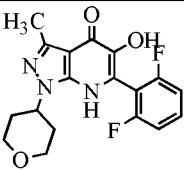
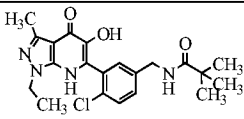
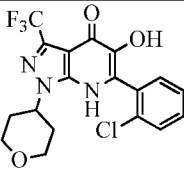
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
			= 6.9 Гц, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54Гц, 1H), 7.15-7.40 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H), 12.11 (br s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 342 (M+H) ⁺ .
100		В / Промежуточное соединение 105	6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 4.39 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.18-7.38 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 360 (M+H) ⁺ .
101		В / Промежуточное соединение 106	5-(2,6-дифторфенил)-3-этил-6-гидрокси-3 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-7(4 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 4.16 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.40-7.52 (m, 1H), 8.27 (s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 392 (M+H) ⁺ .
102		В / Промежуточное соединение 107	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 11.86 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 323 (M+H) ⁺ .
103		В / Промежуточное соединение 108	6-(2,6-дифторфенил)-1,3-диэтил-5-гидрокси-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.20-1.35 (m, 6H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 11.68 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 320 (M+H) ⁺ .
104		В / Промежуточное соединение 109	1-этил-6-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.82-7.95 (m, 2H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 356 (M+H) ⁺ .

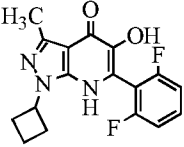
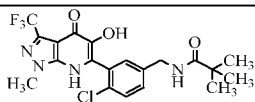
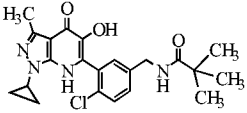
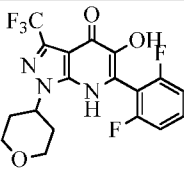
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
105		В / Промежуточное соединение 110	6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидроксидигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.34 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 4.27 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H).
106		В / Промежуточное соединение 111	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидроксидигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.56 (s, 3H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 12.97 (br s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 278 (M+H) ⁺ .
107		В / Промежуточное соединение 112	1-этил-6-(2-фторфенил)-5-гидроксидигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.28 (t, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.18 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 11.54 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 287 (M+H) ⁺ .
108		В / Промежуточное соединение 113	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-изобутил-3-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.82 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 6H), 2.05-2.18 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.95 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 7.20-7.33 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 1H), 8.22 (br s, 1H), 11.58 (br s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 334 (M+H) ⁺ .
109		В / Промежуточное соединение 114	6-(2-хлорфенил)-1-этил-5-гидроксидигидро-4H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.37 (t, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H), 4.38 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 7.40-7.70 (m, 4H), 8.31 (br s, 1H), 12.09 (br s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 356 (M+H) ⁺ .

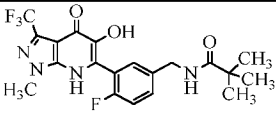
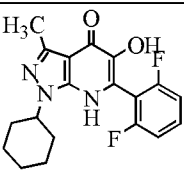
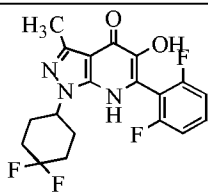
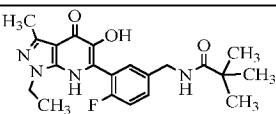
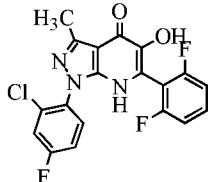
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
110		В / Промежуточное соединение 115	1-этил-5-гидрокси-6-(2-метоксифенил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.26 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.16 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 7.05 (t, J = 6.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 11.38 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 300 ($M+H$) $^+$.
111		В / Промежуточное соединение 116	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-изобутил-3-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.81 (d, J = 6.9 Гц, 6H), 2.10-2.21 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 388 ($M+H$) $^+$.
112		В / Промежуточное соединение 117	1-этил-6-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.31 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.23 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.70-8.05 (m, 3H), 11.29 (m, 1H); APCI-MS (m/z) 288 ($M+H$) $^+$.
113		В / Промежуточное соединение 118	6-(2,6-дифторфенил)-3-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.92 (s, 3H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H), 12.01 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 370 ($M+H$) $^+$.
114		А / Промежуточное соединение 119	1-циклопропил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.98-1.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.85-7.08 (m, 2H), 7.46 (t, J = 6.7 Гц, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 11.55 (br s, 1H); ESI (m/z) 330 ($M+H$) $^+$.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
115		A / Промежуточное соединение 120	3-бензил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.78 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.13-7.34 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 6.6$ Гц, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 11.79 (s, 1H); ESI (m/z) 368 (M+H) $^+$.
116		B / Промежуточное соединение 121	6-(2,4-дифтор-3-(трифторметил)фенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 7.40-7.65 (m, 1H), 7.85-8.15 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H), 11.54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 374 (M+H) $^+$.
117		B / Промежуточное соединение 122	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-морфолино-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.25 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 4H), 3.65-3.78 (m, 4H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H); APCI-MS (m/z) 362 (M+H) $^+$.
118		A / Промежуточное соединение 123	6-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.90 (d, $J = 9.6$ Гц, 2H), 8.07 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).
119		B / Промежуточное соединение 124	6-(4-амино-2-фторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.38-6.54 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 11.33 (s, 1H); APCI (m/z) 303 (M+H) $^+$.
120		A / Промежуточное соединение 127	1-этил-6-[2-фтор-4-(2-метоксиэтоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.68 (t,

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			$J = 6.3$ Гц, 2H), 4.10-4.25 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.45 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.47 (s, 1H); APCI (m/z) 362 (M+H) $^+$.
121		A / Промежуточное соединение 128	6-[4-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.27 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.33-1.65 (m, 4H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.77 (br s, 2H), 4.18 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 11.45 (s, 1H); APCI (m/z) 358 (M+H) $^+$.
122		B / Промежуточное соединение 129	6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-(2-метилпропил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.91 (d, $J = 6.3$ Гц, 6H), 1.27 (t, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 6.9$ Гц, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.57-7.68 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); APCI (m/z) 348 (M+H) $^+$.
123		B / Промежуточное соединение 130	6-(2-хлор-6-фторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.67 (s, 1H); APCI (m/z) 322 (M+H) $^+$.
124		A / Промежуточное соединение 131	6-(2-хлор-6-фторфенил)-1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.95-1.10 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 11.73 (s, 1H); APCI (m/z) 334 (M+H) $^+$.
125		A / Промежуточное соединение 132	6-(2-хлорфенил)-1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.95-1.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.45-3.60

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			(m, 1H), 7.40-7.65 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); АРСІ (m/z) 316 (M+H) ⁺ .
126		В / Промежуточное соединение 133	6-(2-хлорфенил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.02 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.10-7.60 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 11.60 (s, 1H) АРСІ (m/z) 384 (M+H) ⁺ .
127		В / Промежуточное соединение 134	1-циклопентил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.50-1.70 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.78-4.86 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.59 (s, 1H); АРСІ (m/z) 346 (M+H) ⁺ .
128		В / Промежуточное соединение 135	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.70-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.40 (t, J = 10.8 Гц, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.54-4.75 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); АРСІ (m/z) 362 (M+H) ⁺ .
129		В / Промежуточное соединение 136	N-(4-хлор-3-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃): δ 1.21 (s, 9H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.24 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.15-7.32 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Гц, 1H); АРСІ (m/z) 417 (M+H) ⁺ .
130		В / Промежуточное соединение 137	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.80-2.26 (m, 4H), 3.25-3.64 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.82-5.05

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			(m, 1H), 7.38-7.70 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 12.14 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 414 (M+H) ⁺ .
131		В / Промежуточное соединение 138	1-циклобутил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.65-1.85 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.41-2.65 (m, 5H), 5.02 (br s, 1H), 7.10-7.38 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.65 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 332 (M+H) ⁺ .
132		В / Промежуточное соединение 139	N-(4-хлор-3-(5-гидрокси-1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.12 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 4.29 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 7.25-7.44 (m, 2H), 7.45-7.66 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.03 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 457 (M+H) ⁺ .
133		А / Промежуточное соединение 140	N-(4-хлор-3-(1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 0.90-1.09 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 429 (M) ⁺ .
134		В / Промежуточное соединение 141	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.92-1.95 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H), 3.33-3.52 (m, 2H), 3.93-3.97 (m, 2H), 4.90-5.05 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.28 (s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 416 (M+H) ⁺ .

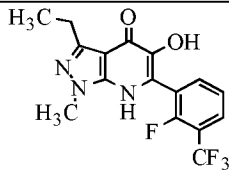
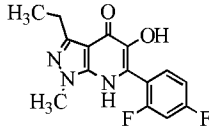
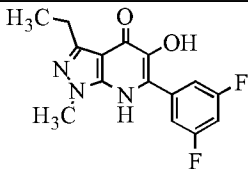
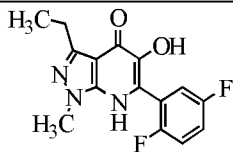
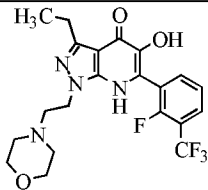
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
135		В / Промежуточное соединение 142	<i>N</i> -(4-фтор-3-(5-гидрокси-1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.10 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.7 Гц, 2H), 7.15-7.45 (m, 3H), 8.10-8.20 (m, 1H), 10.98 (br s, 1H), 12.14 (br s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 441 (M+H) ⁺ .
136		В / Промежуточное соединение 143	1-циклогексил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.08-1.45 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 4.28-4.40 (m, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.58 (s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 360 (M+H) ⁺ .
137		В / Промежуточное соединение 144	1-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.25-1.45 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 7.15-7.38 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.57 (s, 1H). АРСІ (<i>m/z</i>) 388 (M+H) ⁺ .
138		В / Промежуточное соединение 145	<i>N</i> -(3-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)-4-фторбензил)пиваламид; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.12 (s, 9H), 1.27 (t, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.17 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.58 (s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 401 (M+H) ⁺ .
139		В / Промежуточное соединение 146	1-(2-хлор-4-фторфенил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.55 (s, 3H), 7.10-7.28 (m, 2H), 7.30-7.80 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 11.72 (s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 406 (M+H) ⁺ .

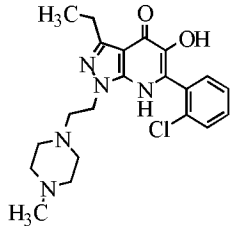
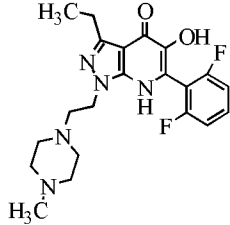
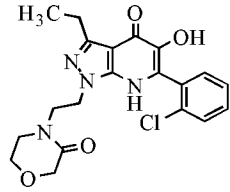
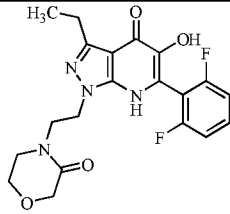
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
140		А Промежуточное соединение 147	1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 0.95-1.08 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.83 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.45-3.51 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.45-7.64 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.77 (s, 1H); APCI (m/z) 332 (M+H) $^+$.
141		В / Промежуточное соединение 148	1-(2-хлор-4-фторфенил)-6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 7.35-7.60 (m, 6H), 7.67-7.76 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 11.70 (s, 1H); APCI (m/z) 404 (M) $^+$.
142		В / Промежуточное соединение 149	<i>N</i> -(4-хлор-3-(5-гидрокси-3-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-4,7-дигидро-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)бензил)пирролидин-2-амид; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 9H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.93-3.97 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.59 (s, 1H); APCI (m/z) 473 (M+H) $^+$.
143		В / Промежуточное соединение 150	1-этил-5-гидрокси-3-метил-6-(2-(трифторметил)фенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.67-7.96 (m, 4H), 11.62 (s, 1H); APCI (m/z) 338 (M+H) $^+$.
144		В / Промежуточное соединение 151	6-(2-хлорфенил)-1-циклобутил-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.65-1.86 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.42-2.68 (m, 5H, перекрывание с пиком DMSO), 5.02-5.10 (m, 1H), 7.39-7.74 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 11.54 (s, 1H); APCI (m/z) 330 (M) $^+$.

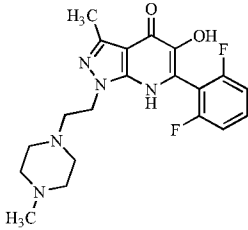
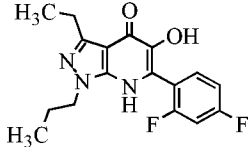
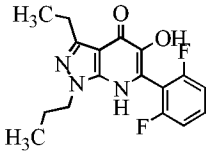
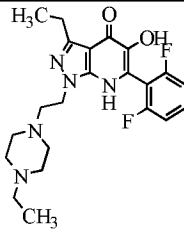
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
145		В / Промежуточное соединение 152	3-(2-хлорбензил)-6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.79 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.72 (s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 401 (M+H) ⁺ .
146		В / Промежуточное соединение 153	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.69 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 2.87 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 3.30-3.50 (m, 4H), 4.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.43-7.59 (m, 3H), 7.62 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 11.93 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 403 (M) ⁺ .
147		В / Промежуточное соединение 154	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.80-1.95 (m, 2H), 2.20-2.37 (m, 7H), 3.38-3.54 (m, 6H), 4.10-4.23 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 403 (M+H) ⁺ .
148		В / Промежуточное соединение 155	6-(2-хлорфенил)-1-(2-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-диметилморфолино)этил)-5-гидрокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.96 (d, <i>J</i> = 6.3 Гц, 6H), 1.64 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.62-2.2.67 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 2H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.40-7.69 (m, 4H), 7.80-7.98 (m, 1H), 11.95 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 417 (M+H) ⁺ .
149		В / Промежуточное соединение 156	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.08-1.34 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 4H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 4.27

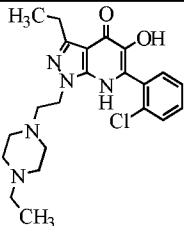
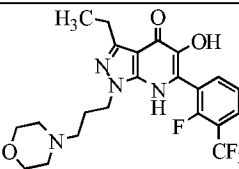
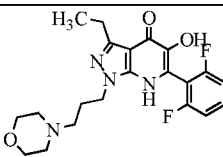
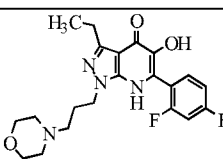
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
			(t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 387 (M+H) ⁺ .
150		В / Промежуточное соединение 157	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.40-2.54 (m, 4H), 2.80 (t, <i>J</i> = 5.7 Гц, 2H), 3.36-2.48 (m, 4H), 4.50 (t, <i>J</i> = 5.7 Гц, 2H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 1H), ; ESI (<i>m/z</i>) 443 (M+H) ⁺ .
151		В / Промежуточное соединение 158	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.38-1.47 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 373 (M+H) ⁺ .
152		В / Промежуточное соединение 159	5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-6-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.38 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 2H), 2.67 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 3.30-3.43 (m, 6H), 4.20-4.36 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.68-7.97 (m, 3H), 12.0 (br. s, 1H); APCL (<i>m/z</i>) 423 (M+H) ⁺ .
153		В / Промежуточное соединение 160	6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.42 (s, 3H), 2.46-2.59 (m, 4H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 3.403.49 (m, 4H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 1H), 7.84-8.00 (m, 2H); APCL (<i>m/z</i>) 441 (M+H) ⁺ .
154		В / Промежуточное соединение 161	6-(2-хлорфенил)-1-(2-(диметиламино)этил)-5-гидрокси-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.33 (s, 6H), 2.99 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.43-7.52

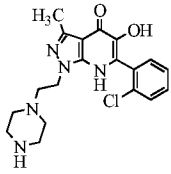
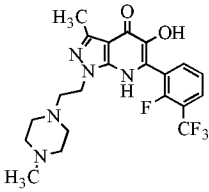
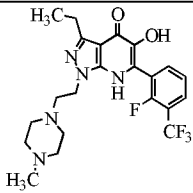
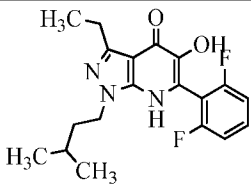
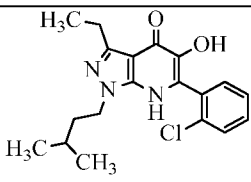
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			(m, 3H), 7.54-7.58 (m, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 401 (M) ⁺ .
155		В / Промежуточное соединение 162	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.99 (s, 6H), 2.30-2.60 (m, 8H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 5.7 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.26 (br. s, 1H).
156		В / Промежуточное соединение 163	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.34-2.40 (m, 4H), 2.67 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 2.78-2.93 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 4H), 4.20-4.29 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H).
157		В / Промежуточное соединение 164	1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 4.47-4.59 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 7.34-7.62 (m, 6H), 7.84-7.88 (m, 1H), 11.48 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 384 (M+H) ⁺ .
158		В / Промежуточное соединение 165	1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 4.42-4.60 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 8.15-8.20 (br s, 1H), 11.59 (s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 386 (M) ⁺ .
159		В / Промежуточное соединение 166	3-этил-6-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.57-7.75 (m, 1H), 8.00-

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			8.45 (m, 3H), 11.20-11.40 (m, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 355 (M) ⁺ .
160		В / Промежуточное соединение 167	3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 3H), 2.88 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.56 (t, <i>J</i> = 6.9 Гц, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 8.20-8.36 (m, 1H), 11.62-11.70 (m, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 356 (M) ⁺ .
161		В / Промежуточное соединение 168	6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.88 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 11.56 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 306 (M+H).
162		В / Промежуточное соединение 169	6-(3,5-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.20-7.80 (m, 3H), 8.26-8.30 (m, 1H), 11.28 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 305 (M+H) ⁺ .
163		В / Промежуточное соединение 170	6-(2,5-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 2.80-2.97 (m, 2H), 3.79 (br s, 3H), 7.20-7.45 (m, 3H), 8.00-8.10 (br s, 1H), 11.50-11.70 (m, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 306 (M+H) ⁺ .
164		В / Промежуточное соединение 171	3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.38-2.45 (m, 3H), 2.70 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 2.89 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 3.20-3.58 (m, 5H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.3 Гц, 2H), 7.46-7.62 (m, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H).

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
165		В / Промежуточное соединение 172	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.98-2.28 (m, 4H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.3 Гц, 2H), 2.85 (q, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 416 (M+H) ⁺ .
166		В / Промежуточное соединение 173	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.03-2.24 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 2.86 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H).
167		В / Промежуточное соединение 174	4-(2-(6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)этил)морфолин-3-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.02-3.20 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.26-4.44 (m, 2H), 7.36-7.68 (m, 4H), 7.89-8.00 (m, 1H), 11.68 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 417 (M+H) ⁺ .
168		В / Промежуточное соединение 175	4-(2-(6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-1-ил)этил)морфолин-3-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.54-7.67 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 11.74 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 419 (M+H) ⁺ .

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
169		В / Промежуточное соединение 176	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.03 (s, 3H), 2.02-2.30 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.70 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 8.18 (br s, 1H).; АРСІ (<i>m/z</i>) 404 (M+H) ⁺ .
170		В / Промежуточное соединение 177	6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-пропил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.83 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 4.11 (br.s, 2H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.97-8.10 (m, 1H).; АРСІ (<i>m/z</i>) 334 (M+H) ⁺ .
171		В / Промежуточное соединение 178	6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-пропил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.52-7.67 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).; АРСІ (<i>m/z</i>) 334 (M+H) ⁺ .
172		В / Промежуточное соединение 179	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил)-5-гидрокси-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.14-2.60 (m, 10H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 2.88 (q, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.14-8.27 (br s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 433 (M+H) ⁺ .

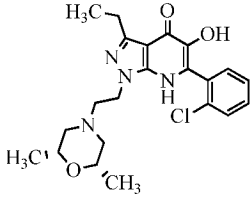
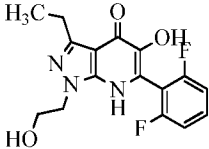
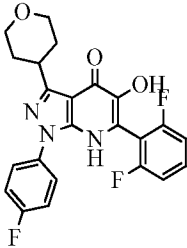
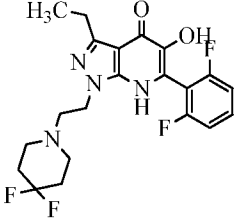
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
173		В / Промежуточное соединение 180	6-(2-хлорфенил)-3-этил-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил)-5-гидрокси-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.97-2.61 (m, 10H), 2.72 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.88 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.28 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.14-8.27 (br s, 1H); ESI (m/z) 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
174		В / Промежуточное соединение 181	3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.91 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.26 (t, $J = 6.8$ Гц, 4H), 2.89 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.45 (t, $J = 4.8$ Гц, 7H), 4.21 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H); APCL (m/z) 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
175		В / Промежуточное соединение 182	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.889 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.22-2.28 (m, 4H), 2.88 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.33-3.52 (m, 6H), 4.18-4.20 (br s, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.20-8.40 (m, 1H); APCL (m/z) 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
176		В / Промежуточное соединение 183	6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.89 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.23-2.29 (m, 4H), 2.88 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.30-3.48 (m, 6H), 4.20 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.38-7.53 (m, 1H), 7.61 (q, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.09 (br. s, 1H); APCL (m/z) 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

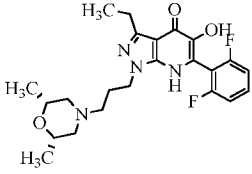
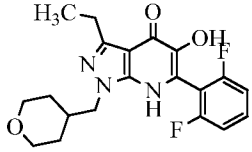
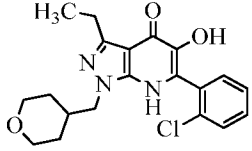
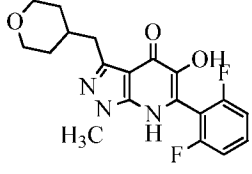
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
177		В / Промежуточное соединение 184	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.40-2.65 (m, 8H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 4H), 4.23-4.27 (m, 2H), 7.46-7.62 (m, 4H), 8.46 (br,s, 1H). ESI (m/z) 388 (M+H) $^+$.
178		В / Промежуточное соединение 185	6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.08 (s, 3H), 2.20-2.51 (m, 11H), 2.72 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 7.85-7.92 (m, 2H). ESI (m/z) 454 (M+H) $^+$.
179		В / Промежуточное соединение 186	3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.06-2.53 (m, 11H), 2.70-2.74 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 7.87-7.92 (m, 2H). ESI (m/z) 468 (M+H) $^+$.
180		В / Промежуточное соединение 187	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-изопентил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.88 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 1.27-1.29 (m, 3H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.62-1.68 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 4.14 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.65 (s, 1H); ESI (m/z) 362 (M+H) $^+$.
181		В / Промежуточное соединение 188	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-изопентил-1Н-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7Н)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.88 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 1.48 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.59-1.65 (m, 3H), 2.84-2.89 (m, 2H), 4.15 (t, J

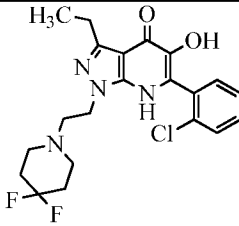
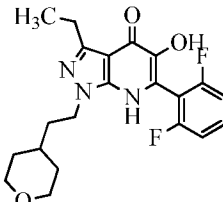
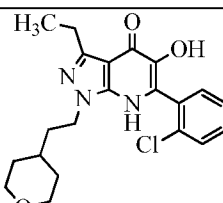
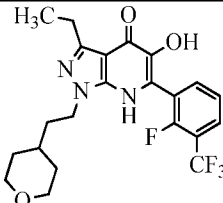
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			= 7.2 Гц, 2H), 7.42-7.63 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).
182		В / Промежуточное соединение 189	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-пропил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.82 (t, J = 7.60 Гц, 3H), 1.75-1.77 (m, 2H), 4.08-4.17 (m, 2H), 4.71-4.84 (m, 2H), 5.97-6.0 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 12.12 (br s, 1H).
183		В / Промежуточное соединение 190	1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.03-1.07 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.60-4.70 (br s, 2H), 4.80-4.90 (m, 1H), 5.90-6.0 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 12.26 (br s, 1H); ESI (m/z) 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
184		В / Промежуточное соединение 191	4-(2-(6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)этил)-2,2-диметилморфолин-3-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.23 (t, J = 8.0 Гц, 3H), 2.84-2.86 (m, 2H), 3.0-3.10 (m, 2H), 3.93-3.98 (m, 4H), 4.31-4.35 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H); ESI (m/z) 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
185		В / Промежуточное соединение 192	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.93-1.99 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 5H), 3.16-3.34 (m, 1H), 3.67 (d, J = 12 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.29 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.82 (br s, 1H); ESI (m/z) 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
186		В / Промежуточное соединение 193	1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.99-1.97 (m, 4H), 1.92-2.06 (m, 4H), 2.85-2.91 (m, 5H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).
187		В / Промежуточное соединение 194	6-(2-(2,4-дифторфенил)тиазол-5-ил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 3H), 2.92 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.32 (dt, <i>J</i> ₁ = 2.4 Гц, <i>J</i> ₂ = 8.4 Гц, 1H), 7.56 (dt, <i>J</i> ₁ = 2.4 Гц, <i>J</i> ₂ = 11.2 Гц, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.0 Гц, <i>J</i> ₂ = 15.6 Гц, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 389 (M+H) ⁺ .
188		В / Промежуточное соединение 195	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.85 (s, 3H), 4.72-4.76 (m, 2H), 5.80-5.99 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.19 (br s, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 308 (M+H) ⁺ .
189		В / Промежуточное соединение 196	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.88-1.99 (m, 4H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 11.07 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 362 (M+H) ⁺ .
190		В / Промежуточное соединение 197	1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.01-1.05 (m, 4H), 1.83-1.95 (m, 4H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.33-3.49

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			(m, 2H), 3.93 (d, $J = 10.4$ Гц, 2H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.81 (s, 1H); ESI (m/z) 388 (M+H) $^+$.
193		В / Промежуточное соединение 198	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.88-1.95 (m, 4H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (d, $J = 10.8$ Гц, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 11.66 (s, 1H).
194		В / Промежуточное соединение 199	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.92-1.98 (m, 4H), 2.84-2.89 (m, 4H), 3.15 (s, 2H), 3.49-3.67 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.91-7.63 (m, 2H).
198		В / Промежуточное соединение 200	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.84 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 8.28 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H); ESI (m/z) 306 (M+H) $^+$.
200		В / Промежуточное соединение 201	6-(2,6-дифторфенил)-1-(2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-5-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.92 (d, $J = 6.4$ Гц, 6H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.64 (t, $J = 9.6$ Гц, 2H), 2.67 (t, $J = 10.4$ Гц, 2H), 2.75 (d, $J = 10.4$ Гц, 2H), 2.88 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 4.28 (br s, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 11.95 (br s, 1H); ESI (m/z) 433 (M+H) $^+$.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
202		В / Промежуточное соединение 202	6-(2-хлорфенил)-1-(2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-5-гидрокси-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.96 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.27 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.65 (t, J = 10.8 Гц, 2H), 2.69 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.77 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 2.87 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.22-3.32 (m, 4H), 4.30 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 12.04 (br s, 1H); ESI (m/z) 431 (M+H) $^+$.
203		В / Промежуточное соединение 203	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.29 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 2.88 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.88 (br s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 11.68 (s, 1H); ESI (m/z) 336 (M+H) $^+$.
204		В / Промежуточное соединение 204	6-(2,6-дифторфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.95-2.05 (m, 4H), 3.37-3.56 (m, 3H), 4.00 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.34 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 11.83-11.85 (br s, 1H).
205		В / Промежуточное соединение 205	6-(2,6-дифторфенил)-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-5-гидрокси-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.75-1.85 (m, 4H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.75-2.89 (m, 4H), 3.38-3.41 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 11.76 (br s, 1H).

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
206		В / Промежуточное соединение 206	6-(2,6-дифторфенил)-1-(3-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-диметилморфолино)пропил)-3-этил-5-гидрокси-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 0.97 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.23-1.34 (m, 3H), 1.45 (t, J = 10.4 Гц, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.23 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.58 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 2.88 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 7.27 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 7.61-7.70 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H).
207		В / Промежуточное соединение 207	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.22-1.39 (m, 7H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.88 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 3.23 (t, J = 10.8 Гц, 2H), 3.80 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 4.06 (br s, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H); ESI (m/z) 390 ($M+H$) $^+$.
208		В / Промежуточное соединение 208	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.23-1.38 (m, 7H), 2.05-2.07 (m, 1H), 2.87 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.22 (t, J = 10.4 Гц, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.06 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).
209		В / Промежуточное соединение 209	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.23-1.33 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 3.23 (t, J = 10.0 Гц, 2H), 3.80-3.84 (m, 5H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 11.75 (s, 1H); ESI (m/z) 376 ($M+H$) $^+$.

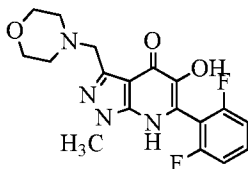
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
210		В / Промежуточное соединение 210	6-(2-хлорфенил)-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-5-гидрокси-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.28 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 2.88 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 4.27 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 11.80 (br s, 1H).
211		В / Промежуточное соединение 211	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-фтор-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.16-1.18 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.87 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.21 (t, J = 11.6 Гц, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.17 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65 (s, 1H); ESI (m/z) 404 (M+H) $^+$.
212		В / Промежуточное соединение 212	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.18-1.22 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.41-1.43 (br s, 1H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.87 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.16-3.34 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.56 (s, 1H); ESI (m/z) 402 (M+H) $^+$.
213		В / Промежуточное соединение 213	3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.16-1.19 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.41-1.45 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 4H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H), 4.19 (br s, 2H),

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
			7.56-7.61 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H); ESI (m/z) 454 (M+H) $^+$.
215		В / Промежуточное соединение 214	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.16-1.39 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 1H), 3.226 (t, $J = 10.4$ Гц, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.60-4.73 (m, 2H), 5.97-5.99 (m, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.06-12.09 (br s, 1H).
217		В / Промежуточное соединение 215	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.08-1.21 (m, 2H), 1.37-1.38 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 12.8$ Гц, 2H), 1.72 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.18 (t, $J = 11.6$ Гц, 2H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.78 (dd, $J_1 = 2.4$ Гц, $J_1 = 11.2$ Гц, 2H), 4.25 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H); ESI (m/z) 406 (M+H) $^+$.
218		В / Промежуточное соединение 216	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.60 (br s, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.31 (br s, 1H), 11.58 (br s, 1H).

Метод Р

Пример 191

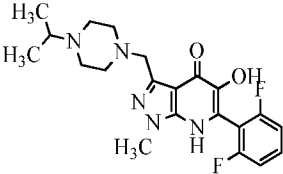
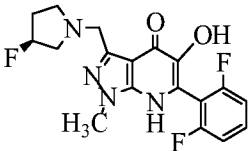
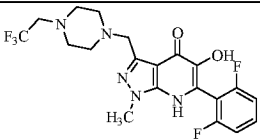
6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(морфолинометил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7H)-он



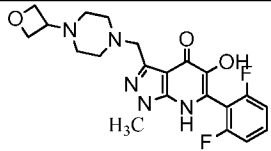
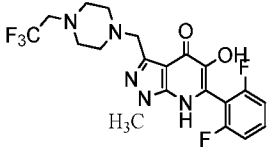
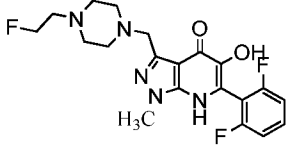
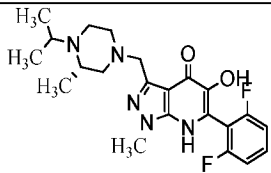
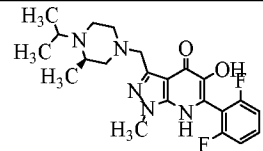
К раствору морфолина (28,3 мг, 0,325 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) добавляли 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он (50 мг, 0,162 ммоль) и трифенилфосфин (61,8 мг, 0,23 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и к ней добавляли по каплям диизопропил азodicарбоксилат (DIAD) (46,8 мкл, 0,236 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь гасили водой (2 капли), затем упаривали и очищали на колонке с получением 18 мг продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.77-2.81 (m, 4H), 3.72-3.76 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 377 (M+H)⁺.

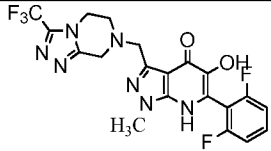
Примеры 192, 195-197, 199, 201, 214, 216 и 219-224, приведенные в Таблице 2, получали, следуя любой из методик, указанных выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС приведены в Таблице 2.

Таблица 2: Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примеров 192, 195-197, 199, 201, 214, 216 и 219-224.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
192		Р / Пример 188	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изопропил-1-ил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 0.98 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 6H), 2.51-2.80 (m, 9H), 3.83 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 8.43 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 418 (M+H) ⁺ .
195		Р / Пример 188	(S)-6-(2,6-дифторфенил)-3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.32-2.34 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (d, <i>J</i> = 14.8 Гц, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 14.4 Гц, 2H), 5.32-5.50 (m, 2H, rotamer), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.49-7.50 (m, 1H), 8.48 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 379 (M+H) ⁺ .
196		Р / Пример 188	3-((4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.11-2.17 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 8.52 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 411 (M+H) ⁺ .

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
197		Р / Пример 188	6-(2,6-дифторфенил)-3-((2,6-диметилморфолино)метил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.08-1.12 (m, 6H), 2.14 (t, <i>J</i> = 10.8 Гц, 2H), 3.05 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 405 (M+H) ⁺ .
199		Р / Пример 198	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(морфолинометил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 2.77 (br s, 4H), 3.74 (br s, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.50-7.52 (m, 1H), 8.39 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 375 (M+H) ⁺ .
201		Р / Пример 183	1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(морфолинометил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.97-1.14 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 5H), 3.97 (s, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H).
214		Р / Пример 188	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изобутилпиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 6H), 1.75-1.78 (m, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 2.99-3.04 (m, 4H), 3.17-3.37 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 432 (M+H) ⁺ .
216		Р / Пример 188	3-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 0.33-0.45 (m, 2H), 0.85-0.86 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.51-2.75 (m, 3H), 3.23-3.84 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 7.47-7.54 (m, 1H),

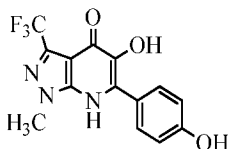
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
			8.47 (s, 1H), 14.76 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 416 (M+H) ⁺ .
219		P / Пример 188	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.45-2.51 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 4.55 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).
220		P / Пример 188	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 3.23-3.31 (m, 9H), 3.84 (s, 4H), 4.0 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 14.53-14.58 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 458 (M+H) ⁺ .
221		P / Пример 188	6-(2,6-дифторфенил)-3-((4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.45-2.82 (m, 9H), 3.84 (s, 4H), 4.0 (s, 2H), 4.49 (t, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 4.61 (t, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 14.63-14.75 (br s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 422 (M+H) ⁺ .
222		P / Пример 188	(S)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 0.85 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 3H), 1.01-1.21 (m, 6H), 2.50-3.34 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 3.96-4.01 (m, 2H), 4.73-4.79 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 432 (M+H) ⁺ .
223		P / Пример 188	(R)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные MS
			он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 0.84-0.85 (m, 3H), 0.86-1.11 (m, 6H), 2.29-3.84 (m, 5H), 3.96 (s, 6H), 3.98-4.01 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 14.75-14.80 (m, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 432 (M+H) ⁺ .
224		Р / Пример 188	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4(7H)-он; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 3.34-3.39 (br s, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.40 (br s, 4H), 7.21-7.22 (br s, 2H), 7.54 (br s, 1H), 8.30-8.50 (m, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 482 (M+H) ⁺ .

Метод С

Пример 225

Синтез 5-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-она

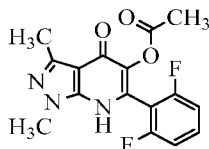


Суспензию 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-она (100 мг, 0,29 ммоль) в водном растворе бромоводорода (3,0 мл) нагревали при 100 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 14 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 4.01 (s, 3H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.52 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 326 (M+H)⁺.

Метод D

Пример 226

Синтез 6-(2,6-дифторфенил)-1,3-диметил-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил метил карбоната

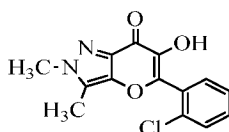


К перемешиваемому раствору 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-она (25 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (8,3 мкл, 0,10 ммоль) и уксусный ангидрид (9,7 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 1 Н НСl (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 22 мг продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.05 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.62 (br s, 1H); АРСІ (*m/z*) 334 (M+H)⁺.

Метод Е

Пример 227

Синтез 5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-2,3-диметилпирано[3,2-*c*]пиразол-7(2*H*)-она



К перемешиваемому раствору 3-(2-хлорфенил)-1-(4-гидрокси-1,5-диметил-1*H*-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (Промежуточное соединение 59, 440 мг, 1,59 ммоль) в этаноле (5,0 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (127 мг, 3,18 ммоль) в воде (1,2 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и при той же температуре медленно добавляли перекись водорода (35 %, 339 мкл, 3,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли 1 Н НСl (20 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 190 мг продукта в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.39 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 8.92 (br s, 1H); АРСІ (*m/z*) 291(M+H)⁺.

Примеры 228-229 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹Н ЯМР и МС примеров 228-229 приведены в Таблице 3.

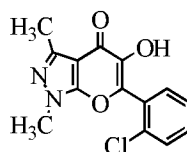
Таблица 3: Структурные формулы, химические названия, данные ¹Н ЯМР и МС Примеров 228-229.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ Н ЯМР и данные МС
228		Е / Промежуточное соединение 62	5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-3-метил-2-(пропан-2-ил)пирано[3,2- <i>c</i>]пиразол-7(2 <i>H</i>)-он; ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.47 (d, <i>J</i> = 6.3 Гц, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.68-4.82 (m, 1H), 7.46-7.62 (m, 4H), 8.97 (br s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 319 (M+H) ⁺ .
229		Е / Промежуточное соединение 63	5-(2-хлорфенил)-2-этил-6-гидрокси-3-метилпирано[3,2- <i>c</i>]пиразол-7(2 <i>H</i>)-он; ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.41 (t, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.30 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 7.42-7.63 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 8.96 (br s, 1H); АРСІ (<i>m/z</i>) 305 (M+H) ⁺ .

Метод F

Пример 230

Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметилпирано[2,3-с]пиразол-4(1*H*)-она



К перемешиваемому раствору 6-(2-хлорфенил)-5-метокси-1,3-диметилпирано[2,3-с]пиразол-4(1*H*)-она (200 мг, 0,65 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли трибромид бора в дихлорметане (1 М, 2,6 мл, 2,62 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при такой же температуре. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 118 мг продукта в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.44 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 9.13 (s, 1H); ESI (m/z) 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Примеры 231-232 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ^1H ЯМР и МС примеров 231-232 приведены в Таблице 4.

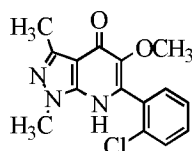
Таблица 4: Структурные формулы, химические названия, данные ^1H ЯМР и МС Примеров 231-232.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
231		F / Промежуточное соединение 65	6-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метилпирано[2,3-с]пиразол-4(1 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 7.43 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.57-7.71 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 9.39 (br s, 1H); ESI (m/z) 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
232		F / Промежуточное соединение 92	6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.80-1.90 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 11.64 (s, 1H); ESI (m/z) 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Метод G

Пример 233

Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-метокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-она



Стадия 1: *трет*-бутил 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-7-карбоксилат

К перемешиваемой суспензии 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-она (100 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при комнатной температуре добавляли Вос-ангидрид (75 мг, 0,34 ммоль) с последующим добавлением DMAP (5,0 мг, 0,03 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 270 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1.31 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.30-7.70 (m, 4H), 8.31 (s, 1H), 12.24 (br s, 1H).

Стадия 2: *трет*-Бутил 6-(2-хлорфенил)-5-метокси-1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-7-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 1 (150 мг, 0,38 ммоль) в сухом ДМФА (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (63,7 мг, 0,46 ммоль) с последующим добавлением метилиодида (26,5 мкл, 0,42 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь подкисляли 1 Н лимонной кислотой до pH 2-3. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и хорошо сушили с получением 112 мг продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1.29 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 7.26-7.52 (m, 4H).

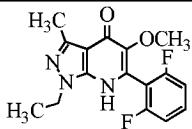
Стадия 3: 6-(2-хлорфенил)-5-метокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения Стадии 2 (135 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (123 мкл, 1,67 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали, подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 31 мг продукта в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2.67 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 5.09 (br s, 1H), 7.35-7.54 (m, 4H); ESI (*m/z*) 304 (M)⁺.

Примеры, приведенные в Таблице 5, получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС данных примеров приведены в Таблице 5 ниже.

Пример 234 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примера 234 приведены в Таблице 5.

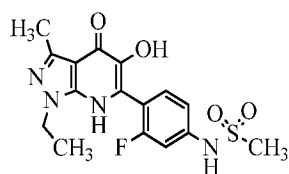
Таблица 5: Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примера 234.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
234		G Пример 68	6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-метокси-3-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7 <i>H</i>)-он; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃): δ 1.50 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.48 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 5.33 (br s, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.35-7.44 (m, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 320 (M+H) ⁺ .

Метод Н

Пример 235

Синтез *N*-[4-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-фторфенил]метансульфонамида



К перемешиваемому раствору 6-(4-амино-2-фторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-она (110 мг, 0,36 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) при 0 °С добавляли пиридин (40 мкл, 0,50 ммоль) и метансульфонилхлорид (30 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (10 мл). Водную смесь подкисляли 1 Н НСl до pH 3-4. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Полученное твердое соединение перемешивали в метаноле, фильтровали и сушили с получением 45 мг продукта. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.28 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.3 Гц, 2H), 7.46-7.58 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 11.48 (s, 1H); АРСI (*m/z*) 381 (M+H)⁺.

Примеры 236-237 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹Н ЯМР и МС примеров 236-237 приведены в Таблице 6.

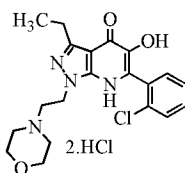
Таблица 6: Структурные формулы, химические названия, данные ¹Н ЯМР и МС Примеров 236-237.

Пример №	Формула	Метод	Химическое название, ¹ Н ЯМР и данные МС
236		Н / Промежуточное соединение 125	<i>N</i> -[4-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)-3,5-дифторфенил]метансульфонамид; ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.14 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 11.61 (s, 1H); АРСI (<i>m/z</i>) 399 (M+H) ⁺ .
237		Н / Промежуточное соединение 126	<i>N</i> -{3-фтор-4-[5-гидрокси-1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил]фенил}метансульфонамид; ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 3.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H), 8.29 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 12.08 (br s, 1H); АРСI (<i>m/z</i>) 419 (M-H) ⁻ .

Метод I

Пример 238

Синтез 6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он гидрохлорида

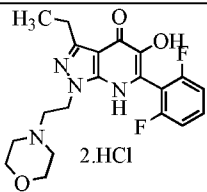


К перемешиваемому раствору 6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-она (100 мг, 0,248 ммоль) в сухом этилацетате (0,5 мл) добавляли сухой насыщенный раствор хлороводорода в этилацетате (3 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и перемешивали с сухим диизопропиловым эфиром, фильтровали и сушили с получением 90 мг продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.92 (q, $J = 7.8$ Гц, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.56 (m, 4H), 3.60-4.00 (m, 4H), 4.60-4.68 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 1H), 11.13 (br s, 1H); ESI (m/z) 403 (M) $^+$.

Примеры 239-242 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ^1H ЯМР и МС примеров 239-242 приведены в Таблице 7.

Таблица 7: Структурные формулы, химические названия, данные ^1H ЯМР и МС Примеров 239-242.

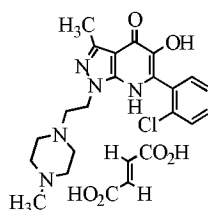
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ^1H ЯМР и данные МС
239		I / Пример 153	6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он дигидрохлорид; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.49-3.61 (m, 4H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.70 (t, $J = 6.4$ Гц, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.84-7.96 (m, 2H), 9.31 (br s, 3H), 11.05 (br s, 1H); ESI (m/z) 441 (M+H-2HCl) $^+$.
240		I / Пример 155	6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он тригидрохлорид; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2.52 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 4H), 4.57 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 1H), 11.43 (br s, 1H). ESI (m/z) 440 (M) $^+$.
241		I / Пример 166	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он тригидрохлорид; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.91 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.27-4.02 (m, 10H), 4.67 (t, J

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			= 4.4 Гц, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 11.83-11.95 (m, 1H); ESI (<i>m/z</i>) 440 (M) ⁺ .
242		I / Пример 156	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он дигидрохлорид; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 3H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.50-3.95 (m, 6H), 4.62-4.72 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 10.82-10.99 (m, 1H); APCI (<i>m/z</i>) 406 (M+H-2HCl) ⁺ .

Метод J

Пример 243

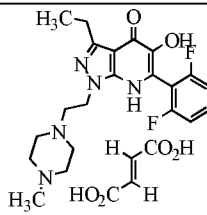
Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он фумарата

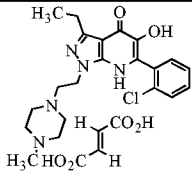


К перемешиваемому раствору 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-она (100 мг, 0,249 ммоль) в ацетоне (2,0 мл) добавляли фумаровую кислоту (28,8 мг, 0,240 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили с получением 125 мг продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.14 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.57 (m, 6H), 2.72 (t, *J* = 4.8 Гц, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 6.58 (s, 2H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H).

Примеры 244-245 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС примеров 244-245 приведены в Таблице 8.

Таблица 8: Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примеров 244-245.

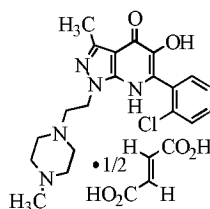
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
244		J / Пример 166	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он фумарат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H),

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			2.21 (s, 3H), 2.26-2.54 (m, 8H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 2.90 (q, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 6.58 (s, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H).
245		J / Пример 155	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он фумарат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.08-2.52 (m, 11H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 2.86 (q, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 6.59 (s, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 12.20-12.60 (m, 2H).

Метод К

Пример 246

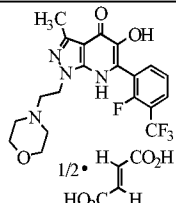
Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7H)-он геми фумарата

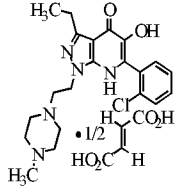


К перемешиваемому раствору 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7H)-она (150 мг, 0,374 ммоль) в ацетоне (4,0 мл) добавляли фумаровую кислоту (26 мг, 0,224 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ацетоном и хорошо сушили с получением 153 мг продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.12 (s, 3H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.58 (m, 6H), 2.73 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H).

Примеры 247-248 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС примеров 247-248 приведены в Таблице 9.

Таблица 9: Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примеров 247-248.

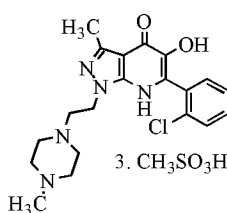
Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
247		К / Пример 153	6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он геми фумарат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆):

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
			δ 2.44 (s, 3H), 2.45–2.52 (m, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> = 4.4 Гц, 4H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H). □ □ □
248		К / Пример 165	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4(7H)-он геми фумарат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.08–2.28 (m, 7H), 2.45–2.54 (m, 4H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 2.86 (q, 7.2 Гц, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.47–7.55 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 12.05–12.59 (m, 2H)

Метод L

Пример 249

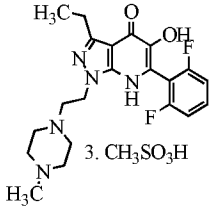
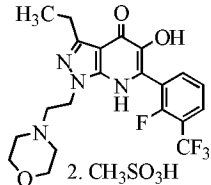
Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7H)-он триметансульфоната



К перемешиваемому раствору 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7H)-она (300 мг, 0,748 ммоль) в ацетоне (4 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (160 мкл, 2,40 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили с получением 440 мг продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.38 (s, 9H), 2.53 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.12–3.30 (m, 4H), 3.47–3.54 (m, 2H), 3.64–3.74 (m, 4H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 7.45–7.54 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 10.08 (br s, 1H).

Примеры 250–251 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС примеров 250–251 приведены в Таблице 10.

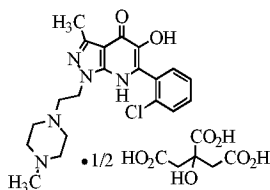
Таблица 10: Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примеров 250–251.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
250	 3. CH ₃ SO ₃ H	L / Пример 166	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он триметансульфонат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.31 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.38 (s, 9H), 2.93 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.90-4.07 (m, 10H), 4.50-4.56 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 9.96 (br s, 1H).
251	 2. CH ₃ SO ₃ H	L / Пример 164	3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он триметансульфонат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2.09 (s, 3H), 2.56 (s, 6H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.62 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 5.05-5.49 (m, 4H), 7.56 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 9.72 (br.s, 1H).

Метод М

Пример 252

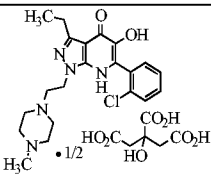
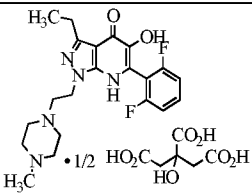
Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата



К ацетону (3 мл) при комнатной температуре добавляли раствор лимонной кислоты (72 мг, 0,370 ммоль) в воде (0,5 мл). К вышеуказанному раствору добавляли суспензию 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-она (225 мг, 0,560 ммоль) в ацетоне (3 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили с получением 230 мг продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.59 (s, 3H), 2.61-3.50 (m, 13H), 2.96 (t, J = 4.4 Гц, 2H), 4.36 (t, J = 4.4 Гц, 2H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.0 Гц, 1H).

Примеры 253-254 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС примеров 253-254 приведены в Таблице 11.

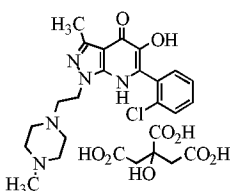
Таблица 11: Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примеров 253-254.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
253		М / Пример 165	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.49-2.68 (m, 10H), 2.76 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.37 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.30 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 11.02-11.52 (m, 2H).
254		М / Пример 166	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.28 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.46-2.64 (m, 10H), 2.76 (t, J = 6.6 Гц, 2.87 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.29 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 7.62 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 8.13-8.36 (m, 1H).

Метод N

Пример 255

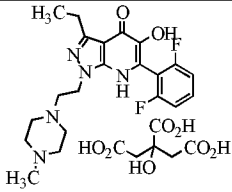
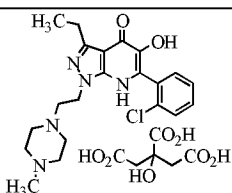
Синтез 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата



К ацетону (2 мл) при комнатной температуре добавляли раствор лимонной кислоты (48 мг, 0,249 ммоль) в воде (0,25 мл). К вышеуказанному раствору добавляли суспензию 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-она (100 мг, 0,560 ммоль) в ацетоне (2 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ацетоном и хорошо сушили с получением 129 мг продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.43 (s, 3H), 2.48-2.65 (m, 15H), 2.76 (t, J = 4.4 Гц, 2H), 4.28 (t, J = 4.4 Гц, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 10.72-10.96 (m, 1H).

Примеры 256-257 получали, следуя методике, указанной выше. Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС примеров 256-257 приведены в Таблице 12.

Таблица 12: Структурные формулы, химические названия, данные ¹H ЯМР и МС Примеров 256-257.

Пример №	Формула	Метод / Промежуточное соединение	Химическое название, ¹ H ЯМР и данные МС
256		N / Пример 166	6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.42-2.65 (m, 17H), 3.28-3.40 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 10.81-11.07 (m, 3H).
257		N / Пример 165	6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.30 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.08-2.65 (m, 15H), 2.77 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.88 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 4.29 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 10.73-11.02 (m, 5H).

Фармакологическая активность

Ингибирование активности NOX4 измеряли как ингибирование образования активных форм кислорода (АФК) из кислорода в бесклеточных анализах. Из-за нестабильности и реакционноспособной природы супероксида, методы подсчета включают обнаружение H₂O₂, которая является более стабильным продуктом. Бесклеточный мембранный анализ *in vitro* был разработан путем получения мембран из клеток, стабильно сверхэкспрессирующих NOX4 человека. Для этой цели была получена собственная стабильная клеточная линия hNOX4/HEK. Мембраны из стабильно трансфицированных клеток, сверхэкспрессирующих NOX4 человека, получали гомогенизацией клеток в буфере (20 mM HEPES, 1 mM EGTA, 0,5 mM DTT, 0,5% коктейль ингибитора протеазы, 1 mM PMSF, pH 7,6) с последующим центрифугированием при 160000 g в течение 30 минут. Мембранную фракцию (осадок) ресуспендировали в буфере для хранения (гомогенизирующий буфер с 10% глицерина и 100 mM NaCl) и хранили при -80 °C. Концентрацию белка определяли с помощью реагента Брэдфорда. Продуцирование H₂O₂ мембранами, экспрессирующими NOX4 человека, измеряли с помощью Amplex Red (Invitrogen), следуя слегка модифицированной версии инструкции по эксплуатации завода-изготовителя. Вкратце, мембраны инкубировали в буфере для анализа (25 mM HEPES, 0,12 M NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgCl₂, pH 7,4) с пероксидазой хрена (ПХ) и Amplex Red. Реакцию инициировали добавлением НАДФН-оксидазы к смеси мембран. Антагонизм ингибиторов NOX4 измеряли путем инкубации мембраны с увеличивающимися концентрациями ингибиторов в течение 20 минут на планшетном шейкере перед добавлением НАДФН. Уровни H₂O₂ измеряли в течение 10 минут в микропланшетном ридере BMG Fluostar с длинами волн возбуждения и эмиссии 544 нм и 590 нм соответственно. Кривые зависимости ответа от концентрации приводили в виде % от максимального ответа, полученного в отсутствии ингибитора.

Значения IC_{50} рассчитывали из кривой зависимости ответа от концентрации с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM.

Полученные соединения тестировали с использованием методики анализа, описанной выше, и полученные результаты приведены в Таблице 13. Процент ингибирования при концентрации 1,0 мкМ и 10,0 мкМ приведены в данной таблице вместе с IC_{50} (нМ) для выбранных примеров. Полученные соединения тестировали с использованием вышеописанной методики анализа и было установлено, что они имеют IC_{50} менее 1100 нМ, предпочтительно менее 100 нМ, более предпочтительно менее 50 нМ.

Величины IC_{50} (нМ) некоторых указанных соединений приведены в Таблице 13, где «А» относится к значению IC_{50} менее 50 нМ, «В» относится к значению IC_{50} в диапазоне от 50,01 до 100,0 нМ, «С» относится к значению IC_{50} в диапазоне от 100,01 до 150,0 нМ и «D» относится к значениям IC_{50} более 150 нМ.

Таблица 13:

№	Номер Примера	Процент ингибирования при		IC_{50}
		1,0 мкМ	10,0 мкМ	
1.	Пример 1	94,14	89,72	A
2.	Пример 2	83,49	81,48	C
3.	Пример 3	93,67	100,00	C
4.	Пример 4	94,52	98,54	D
5.	Пример 5	74,02	84,15	D
6.	Пример 6	96,31	94,31	C
7.	Пример 7	99,96	100,00	B
8.	Пример 8	87,50	100,00	B
9.	Пример 9	81,72	97,42	D
10.	Пример 10	100,00	100,00	A
11.	Пример 11	76,62	76,48	C
12.	Пример 12	94,95	86,00	B
13.	Пример 13	99,60	98,65	A
14.	Пример 14	100,00	82,45	B
15.	Пример 15	50,09	-	-
16.	Пример 16	99,70	-	D
17.	Пример 17	63,92	-	-
18.	Пример 18	78,56	78,44	C
19.	Пример 19	95,30	75,19	B
20.	Пример 20	95,86	96,12	A
21.	Пример 21	100,00	100,00	D
22.	Пример 22	100,00	80,93	D
23.	Пример 23	100,00	99,34	B
24.	Пример 24	88,94	-	D
25.	Пример 25	90,70	78,32	-
26.	Пример 26	89,73	64,46	B
27.	Пример 27	98,24	100,00	C
28.	Пример 28	82,13	58,91	C

№	Номер Примера	Процент ингибирования при		IC ₅₀
		1,0 мкМ	10,0 мкМ	
29.	Пример 29	89,44	95,63	C
30.	Пример 30	64,11	77,27	D
31.	Пример 31	100,00	100,00	A
32.	Пример 32	100,00	100,00	A
33.	Пример 33	100,00	100,00	A
34.	Пример 34	100,00	100,00	A
35.	Пример 35	100,00	100,00	A
36.	Пример 36	84,19	100,00	D
37.	Пример 37	100,00	100,00	B
38.	Пример 38	87,46	86,08	C
39.	Пример 39	85,05	87,30	C
40.	Пример 40	93,34	100,00	A
41.	Пример 41	77,69	87,63	D
42.	Пример 42	86,83	96,50	C
43.	Пример 43	90,63	97,92	C
44.	Пример 44	84,56	100,00	D
45.	Пример 45	89,14	98,57	C
46.	Пример 46	73,62	100,00	C
47.	Пример 47	100,00	100,00	B
48.	Пример 48	84,19	98,34	C
49.	Пример 49	100,00	100,00	D
50.	Пример 50	89,26	99,55	C
51.	Пример 51	74,36	86,53	D
52.	Пример 52	75,85	94,88	D
53.	Пример 53	90,48	84,59	C
54.	Пример 54	92,14	94,55	C
55.	Пример 55	83,75	94,23	D
56.	Пример 56	82,40	69,82	A
57.	Пример 57	21,85	13,53	-
58.	Пример 58	36,74	51,21	-
59.	Пример 59	41,14	38,80	-
60.	Пример 60	77,02	100,00	D
61.	Пример 61	100,00	100,00	B
62.	Пример 62	38,99	97,97	D
63.	Пример 63	58,61	100,00	D
64.	Пример 64	68,85	100,00	D
65.	Пример 65	74,65	63,07	D
66.	Пример 66	100,00	100,00	D
67.	Пример 67	87,06	85,74	B

№	Номер Примера	Процент ингибирования при		IC ₅₀
		1,0 мкМ	10,0 мкМ	
68.	Пример 68	84,30	80,32	B
69.	Пример 69	67,15	-	D
70.	Пример 70	97,52	98,41	D
71.	Пример 71	81,53	79,33	A
72.	Пример 72	82,15	-	C
73.	Пример 73	79,85	73,09	B
74.	Пример 74	91,14	90,27	B
75.	Пример 75	1,59	12,48	-
76.	Пример 76	94,95	93,46	A
77.	Пример 77	88,90	72,12	C
78.	Пример 78	55,27	89,30	D
79.	Пример 79	78,42	81,57	C
80.	Пример 80	93,99	97,51	B
81.	Пример 81	93,35	81,46	D
82.	Пример 82	87,45	-	B
83.	Пример 83	74,40	99,03	D
84.	Пример 84	80,19	88,60	D
85.	Пример 85	72,52	88,02	D
86.	Пример 86	74,55	89,82	D
87.	Пример 87	78,22	88,54	C
88.	Пример 88	100,00	100,00	B
89.	Пример 89	100,00	100,00	B
90.	Пример 90	100,0	100,0	B
91.	Пример 91	98,29	87,07	B
92.	Пример 92	75,58	76,46	C
93.	Пример 93	69,07	79,56	D
94.	Пример 94	72,54	80,05	D
95.	Пример 95	71,13	62,60	D
96.	Пример 96	67,26	72,34	D
97.	Пример 97	76,71	78,15	D
98.	Пример 98	86,36	93,44	B
99.	Пример 99	71,29	85,08	D
100.	Пример 100	66,65	84,82	D
101.	Пример 101	69,66	88,62	D
102.	Пример 102	86,22	91,52	B
103.	Пример 103	99,43	100,00	A
104.	Пример 104	99,83	96,92	C
105.	Пример 105	99,14	100,00	D
106.	Пример 106	100,00	100,00	B

№	Номер Примера	Процент ингибирования при		IC ₅₀
		1,0 мкМ	10,0 мкМ	
107.	Пример 107	70,78	61,17	D
108.	Пример 108	70,67	77,93	B
109.	Пример 109	60,48	82,13	D
110.	Пример 110	60,45	63,05	D
111.	Пример 111	56,38	81,71	D
112.	Пример 112	44,11	-	-
113.	Пример 113	91,32	92,32	B
114.	Пример 114	61,01	69,90	D
115.	Пример 115	76,74	80,77	C
116.	Пример 116	78,64	73,05	D
117.	Пример 117	6,79	15,55	-
118.	Пример 118	78,82	77,47	B
119.	Пример 119	66,90	-	D
120.	Пример 120	64,81	-	D
121.	Пример 121	70,18	-	D
122.	Пример 122	72,74	75,40	D
123.	Пример 123	75,46	76,15	D
124.	Пример 124	69,29	81,90	D
125.	Пример 125	58,39	66,75	-
126.	Пример 126	63,42	76,29	D
127.	Пример 127	87,55	89,50	A
128.	Пример 128	88,06	92,13	B
129.	Пример 129	85,06	74,42	B
130.	Пример 130	69,56	98,52	D
131.	Пример 131	92,42	90,23	A
132.	Пример 132	74,75	88,71	D
133.	Пример 133	77,29	88,85	D
134.	Пример 134	57,08	88,21	D
135.	Пример 135	71,01	90,72	D
136.	Пример 136	85,02	87,54	A
137.	Пример 137	89,51	86,30	B
138.	Пример 138	92,59	85,00	D
139.	Пример 139	98,98	100,00	B
140.	Пример 140	100,00	100,00	B
141.	Пример 141	77,89	95,10	D
142.	Пример 142	80,42	69,91	D
143.	Пример 143	73,11	-	C
144.	Пример 144	83,58	63,84	B
145.	Пример 145	90,05	93,20	D

№	Номер Примера	Процент ингибирования при		IC ₅₀
		1,0 мкМ	10,0 мкМ	
146.	Пример 146	94,02	81,83	C
147.	Пример 147	94,28	64,86	C
148.	Пример 148	94,34	85,26	D
149.	Пример 149	79,12	74,69	D
150.	Пример 150	67,12	84,36	D
151.	Пример 151	81,09	76,20	D
152.	Пример 152	93,53	89,94	C
153.	Пример 153	100,00	93,00	D
154.	Пример 154	99,58	100,00	D
155.	Пример 155	100,00	93,33	A
156.	Пример 156	97,44	100,00	A
157.	Пример 157	95,18	98,57	B
158.	Пример 158	100,00	100,00	A
159.	Пример 159	71,87	-	D
160.	Пример 160	80,68	68,90	D
161.	Пример 161	71,63	-	D
162.	Пример 162	74,78	-	D
163.	Пример 163	72,82	-	D
164.	Пример 164	-	-	D
165.	Пример 165	99,90	80,06	A
166.	Пример 166	96,36	95,51	A
167.	Пример 167	85,97	71,84	B
168.	Пример 168	94,94	93,46	B
169.	Пример 169	83,70	-	B
170.	Пример 170	74,41	-	D
171.	Пример 171	84,86	79,58	B
172.	Пример 172	80,91	-	D
173.	Пример 173	76,09	69,71	D
174.	Пример 174	85,59	-	C
175.	Пример 175	84,02	81,35	C
176.	Пример 176	81,35	-	D
177.	Пример 177	68,57	50,1	D
178.	Пример 178	89,05	-	D
179.	Пример 179	92,31	-	C
180.	Пример 180	100,00	100,00	A
181.	Пример 181	100,00	100,00	B
182.	Пример 182	100,00	100,00	B
183.	Пример 183	84,15	97,11	C
184.	Пример 184	78,81	81,62	D

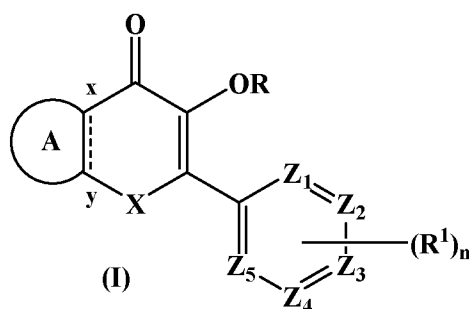
№	Номер Примера	Процент ингибирования при		IC ₅₀
		1,0 мкМ	10,0 мкМ	
185.	Пример 185	80,11	78,21	B
186.	Пример 186	71,87	81,24	D
187.	Пример 187	76,97	77,80	C
188.	Пример 188	96,49	100,00	C
189.	Пример 189	99,22	98,58	A
190.	Пример 190	93,08	100,00	A
191.	Пример 191	91,21	97,81	B
192.	Пример 192	90,61	95,35	B
193.	Пример 193	84,68	75,41	A
194.	Пример 194	98,30	95,95	B
195.	Пример 195	97,71	100,00	C
196.	Пример 196	100,00	100,00	C
197.	Пример 197	100,00	100,00	C
198.	Пример 198	87,71	86,69	B
199.	Пример 199	86,82	93,52	C
200.	Пример 200	91,44	90,65	A
201.	Пример 201	74,01	86,97	D
202.	Пример 202	82,82	77,97	C
203.	Пример 203	82,5	77,72	B
204.	Пример 204	95,18	99,73	C
205.	Пример 205	95,86	94,59	B
206.	Пример 206	94,59	91,35	B
207.	Пример 207	87,82	88,20	B
208.	Пример 208	82,47	71,61	C
209.	Пример 209	89,50	89,75	B
210.	Пример 210	90,97	86,35	D
211.	Пример 211	92,36	93,68	B
212.	Пример 212	81,47	71,71	D
213.	Пример 213	86,92	75,56	D
214.	Пример 214	81,82	85,03	D
215.	Пример 215	78,83	87,35	C
216.	Пример 216	73,36	88,34	D
217.	Пример 217	83,82	89,71	C
218.	Пример 218	85,55	90,06	B
219.	Пример 219	81,73	89,20	D
220.	Пример 220	87,57	100,00	D
221.	Пример 221	84,02	97,14	D
222.	Пример 222	86,16	92,72	D
223.	Пример 223	89,66	96,59	C

№	Номер Примера	Процент ингибирования при		IC ₅₀
		1,0 мкМ	10,0 мкМ	
224.	Пример 224	-	-	-
225.	Пример 225	80,07	90,68	D
226.	Пример 226	22,93	66,93	-
227.	Пример 227	6,03	16,02	-
228.	Пример 228	8,66	11,03	-
229.	Пример 229	4,45	5,81	-
230.	Пример 230	3,28	5,83	-
231.	Пример 231	12,52	9,39	-
232.	Пример 232	85,06	84,85	B
233.	Пример 233	32,79	69,74	-
234.	Пример 234	25,80	70,17	-
235.	Пример 235	72,86	-	D
236.	Пример 236	84,80	87,68	B
237.	Пример 237	60,88	74,30	D
238.	Пример 238	80,17	71,20	D
239.	Пример 239	84,59	77,77	D
240.	Пример 240	-	-	-
241.	Пример 241	-	-	-
242.	Пример 242	-	-	-
243.	Пример 243	-	-	D
244.	Пример 244	-	-	-
245.	Пример 245	-	-	-
246.	Пример 246	-	-	-
247.	Пример 247	-	-	-
248.	Пример 248	-	-	-
249.	Пример 249	-	-	-
250.	Пример 250	-	-	-
251.	Пример 251	-	-	-
252.	Пример 252	-	-	-
253.	Пример 253	-	-	-
254.	Пример 254	-	-	-
255.	Пример 255	-	-	-
256.	Пример 256	-	-	-
257.	Пример 257	-	-	-

(-): Не определено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль.

где

пунктирная линия [---] внутри кольца представляет собой необязательную одинарную связь;

X представляет собой NH или O;

R выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и -C(O)R⁷;

Z₁ представляет собой CH или S;

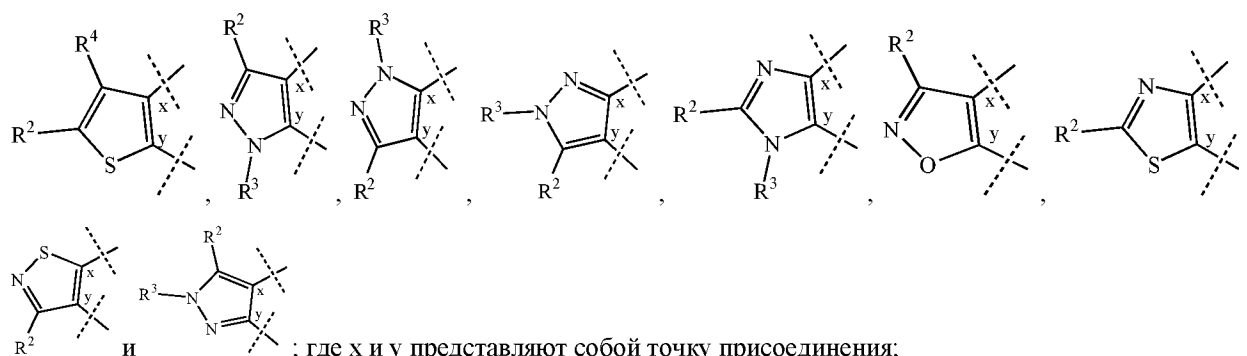
Z₂ представляет собой CH;

Z₃ представляет собой CH или N;

Z₄ представляет собой CH;

Z₅ представляет собой CH или отсутствует;

кольцо A выбрано из



; где x и y представляют собой точку присоединения;

в каждом конкретном случае, R¹ независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкокси, гало-C₁₋₈ алкила, гало-C₁₋₈ алкокси, -(CH₂)_mNR⁵C(O)R⁶, -(CH₂)_mOR⁵, -(CH₂)_mNR⁷S(O)_pR⁸, C₆₋₁₄ арила и от 5- до 14- членного гетероарила; где C₆₋₁₄ арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и C₁₋₈ алкила;

в каждом конкретном случае, R² независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, гало-C₁₋₈ алкила, гидрокси-C₁₋₈ алкила, -(CH₂)_mNR⁵C(O)NR⁶, -(CH₂)_mOR⁵, от 3- до 15- членного гетероциклила, от 3- до 15- членный гетероциклил-C₁₋₈ алкила, C₆₋₁₄ арила и C₆₋₁₄ арил-C₁₋₈ алкила; где от 3- до 15- членный гетероциклил, от 3- до 15- членный гетероциклил-C₁₋₈ алкил, C₆₋₁₄ арил и C₆₋₁₄ арил-C₁₋₈ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₈ алкила, гало-C₁₋₈ алкила, -(CH₂)_mS(O)_pR⁸, C₃₋₁₂ циклоалкила и от 3- до 15- членного гетероциклила;

в каждом конкретном случае, R³ независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила, гало-C₁₋₈ алкила, гидрокси-C₁₋₈ алкила, -(CH₂)_mOR⁵, -(CH₂)₂N(R⁵)₂, -(CH₂)_mS(O)_pR⁸, C₃₋₁₂ циклоалкила, от 3- до 15- членного гетероциклила, от 3- до 15- членный гетероциклил-C₁₋₈ алкила, C₆₋₁₄ арила, C₆₋₁₄ арил-C₁₋₈ алкила, от 5- до 14-

членного гетероарила и от 5- до 14- членный гетероарил- C_{1-8} алкила; где C_{3-12} циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

в каждом конкретном случае, R^4 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^5 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^6 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^7 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

«m» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, оба включительно;

«n» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5, оба включительно; и

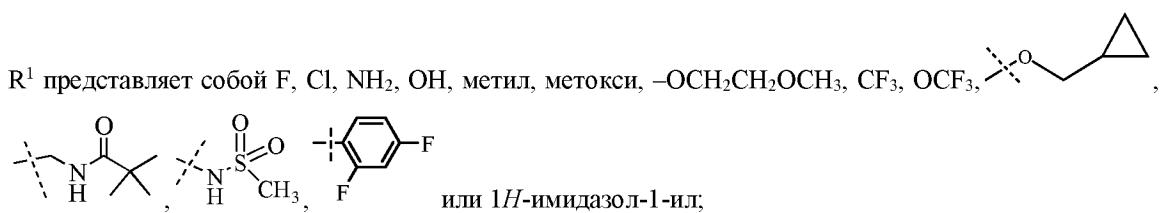
«p» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, оба включительно.

2. Соединение по п. 1, где

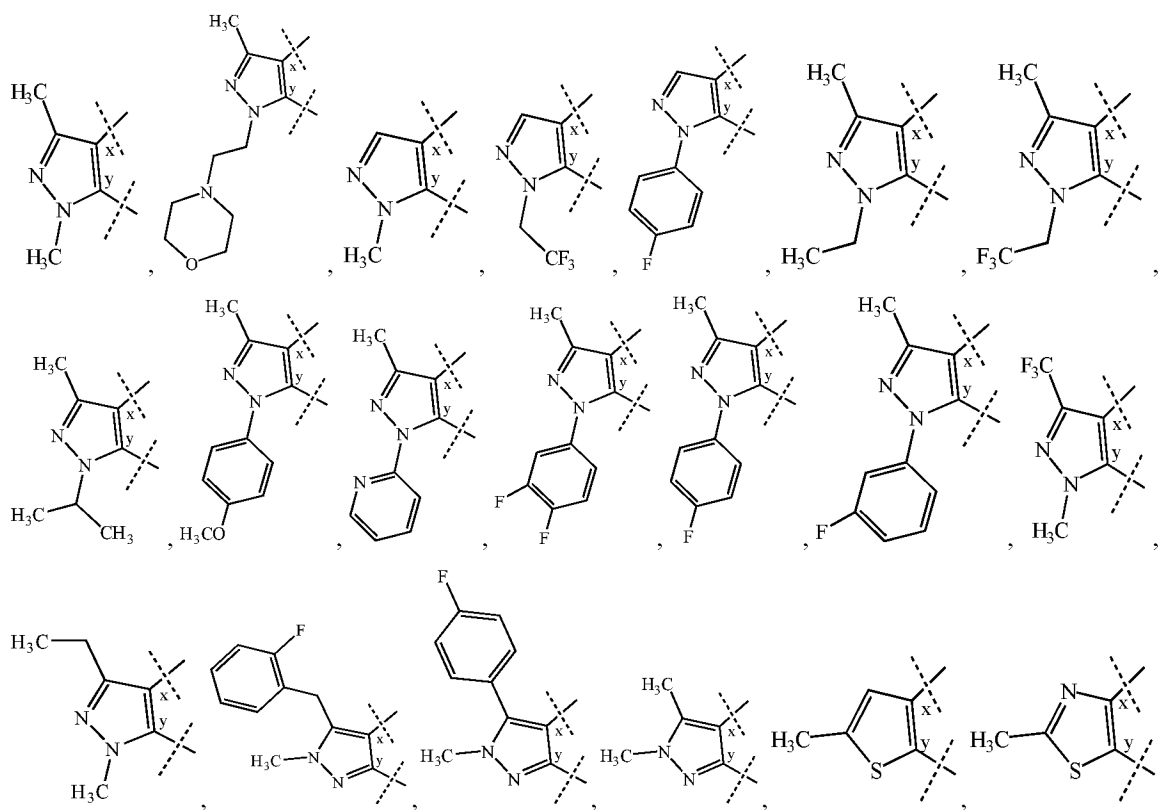
R представляет собой водород, метил или $-C(O)CH_3$;

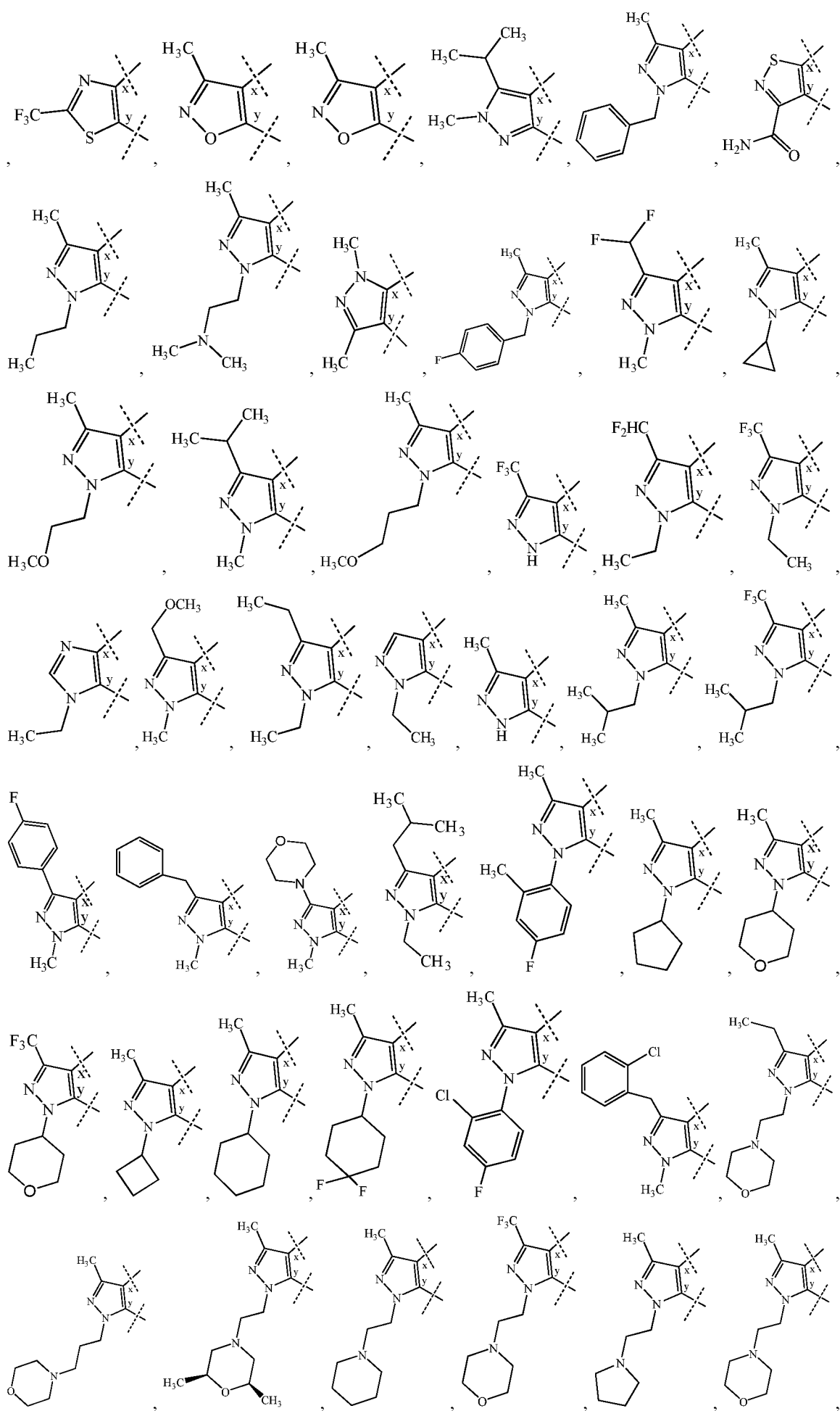
X представляет собой NH или O;

Z^1 представляет собой CH или S, Z^2 представляет собой CH, Z^3 представляет собой CH или N, Z^4 представляет собой CH и Z_5 представляет собой CH или отсутствует;

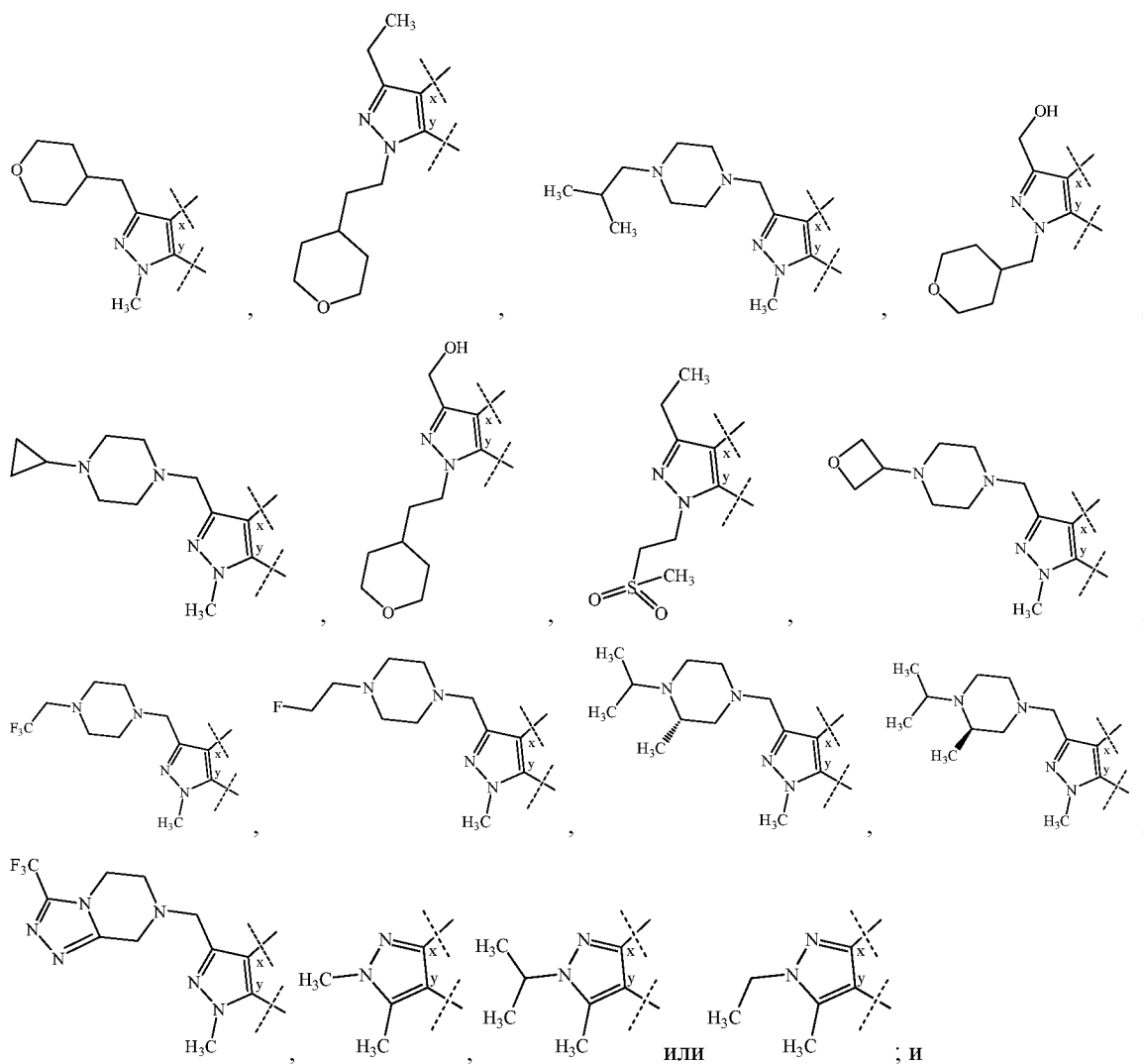


кольцо A представляет собой



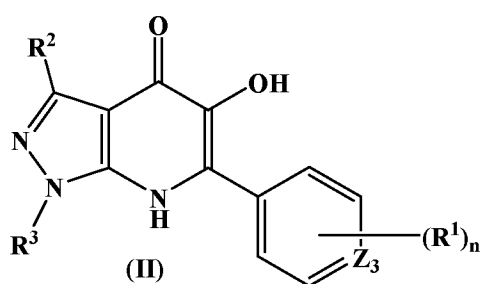






«n» равно 0, 1, 2 или 3;

3. Соединение Формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль.

где

Z_3 представляет собой CH или N;

в каждом конкретном случае, R^1 независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкокси, гало- C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкокси, $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mNR^7S(O)_pR^8$, C_{6-14} арила и от 5- до 14- членного гетероарила; где C_{6-14} арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^2 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидрокси- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mNR^5C(O)NR^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, от 3- до 15- членного гетероцикла, от 3- до 15-

членный гетероцикл- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила; где от 3- до 15- членный гетероцикл, от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила и от 3- до 15- членного гетероцикла;

в каждом конкретном случае, R^3 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидрокси- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_2N(R^5)_2$, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила, от 3- до 15- членного гетероцикла, от 3- до 15- членного гетероцикл- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила, C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила, от 5- до 14- членного гетероарила и от 5- до 14- членного гетероарил- C_{1-8} алкила; где C_{3-12} циклоалкил, от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

в каждом конкретном случае, R^5 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^6 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^7 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

«m» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, оба включительно;

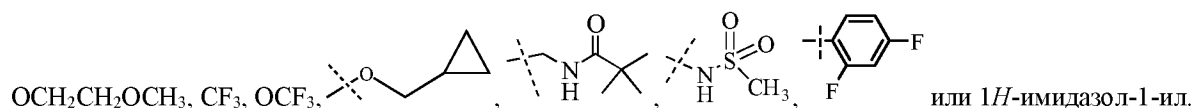
«n» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5, оба включительно; и

«p» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, оба включительно.

4. Соединение по п. 3, где Z_3 представляет собой CH.

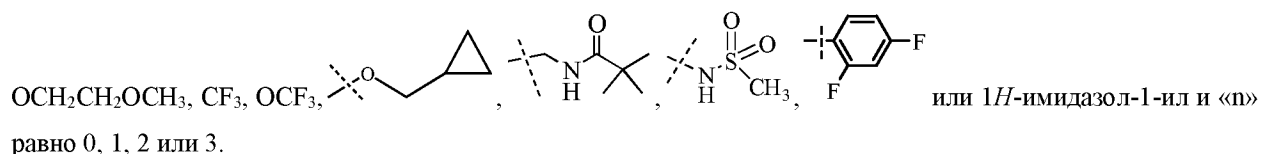
5. Соединение по пп. 3-4, где Z_3 представляет собой N.

6. Соединение по любому из пп. 3-5, где R^1 представляет собой F, Cl, NH_2 , OH, метил, метокси, –

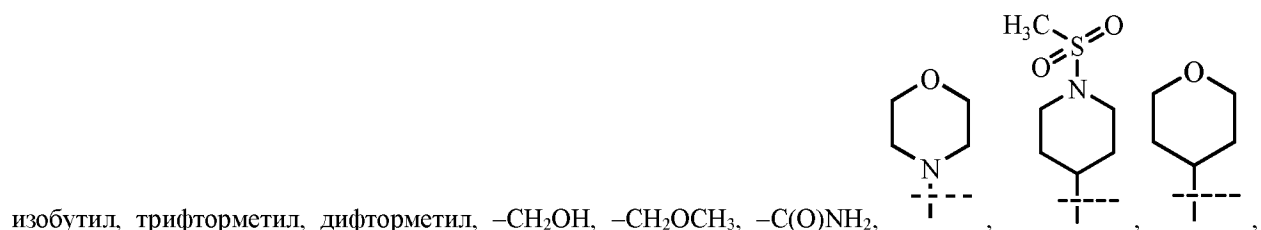


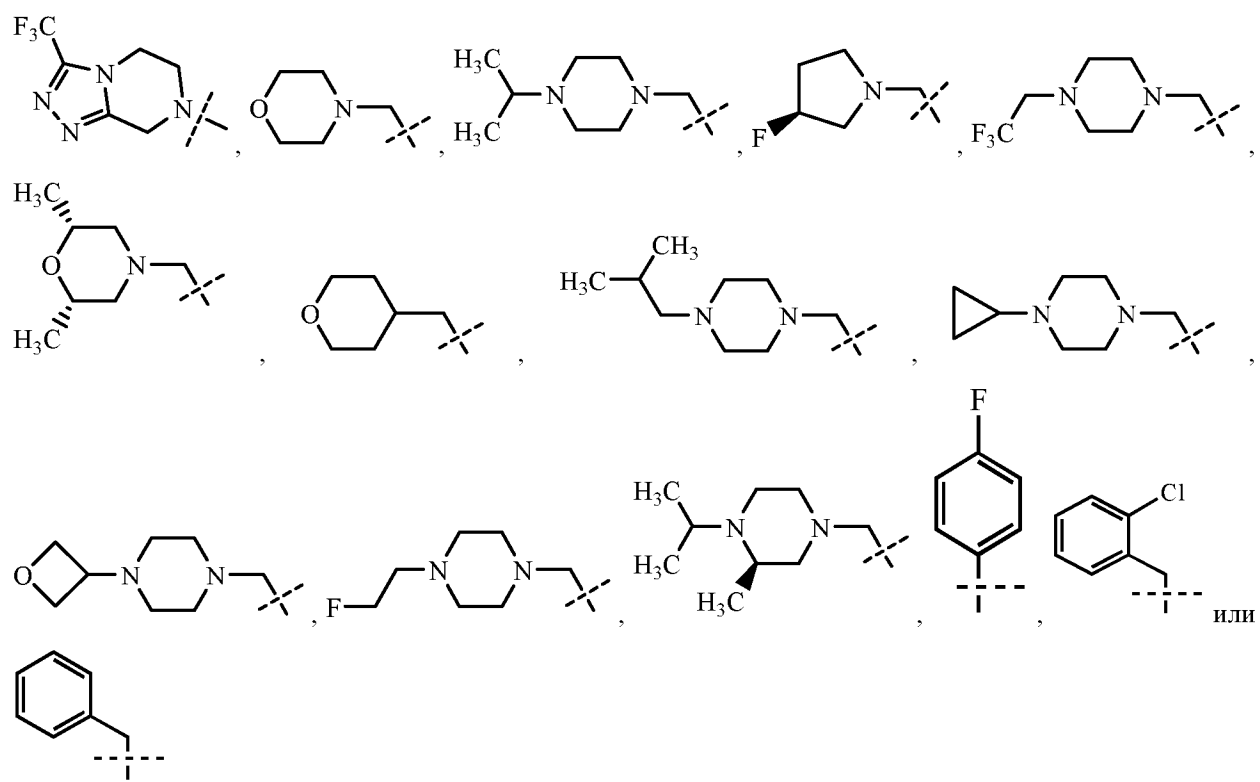
7. Соединение по любому из пп. 3-6, где «n» равно 0, 1, 2 или 3.

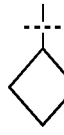
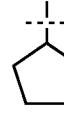
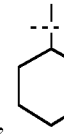
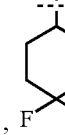
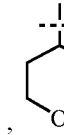
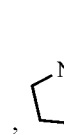
8. Соединение по любому из пп. 3-7, где R^1 представляет собой F, Cl, NH_2 , OH, метил, метокси, –

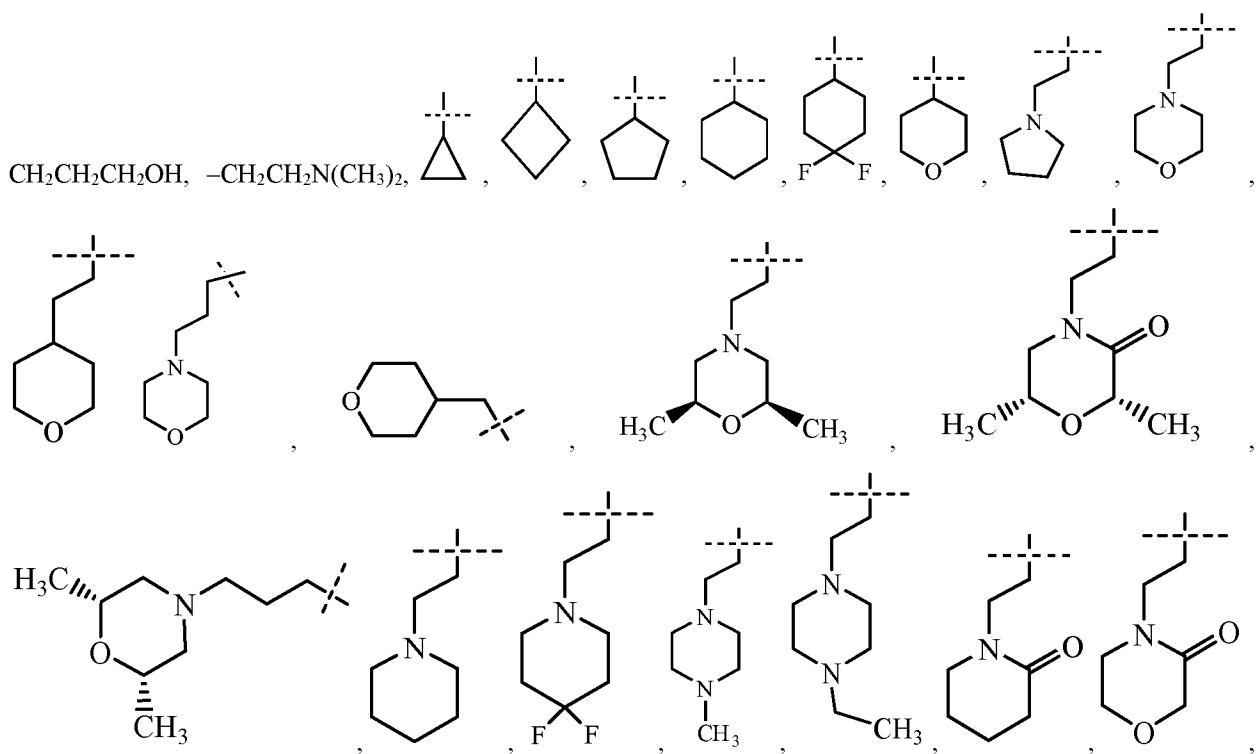


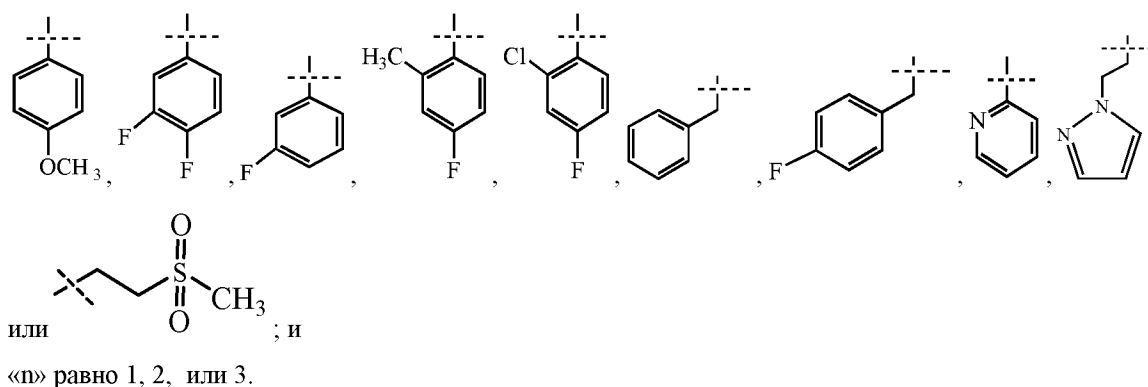
9. Соединение по любому из пп. 3-8, где R^2 представляет собой водород, метил, этил, изопропил,





10. Соединение по любому из пп. 3-9, где R^3 представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, изопентил, трифторэтил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, , , , , , , , ,





13. Соединение, выбранное из списка, включающего:

- 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
- 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлор-6-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2,6-дифторфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлор-4-фторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2,4-дифторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(3,4-диметил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(3,4-дифторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2,5-дихлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлор-5-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(4-хлор-2-фторфенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(пропан-2-ил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
- 6-(2-хлорфенил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;

[illegible]

5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-2-метил[1,3]тиазоло[5,4-*b*]пиридин-7(4*H*)-он;
 5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-2-трифторметил[1,3]тиазоло[5,4-*b*]пиридин-7(4*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил[1,2]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-этил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-этил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлор-4-метоксифенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-изопропил-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-изопропил-2-метил-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-бензил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-бензил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-7-оксо-4,7-дигидроизотиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбоксамид;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-пропил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-1-(2-(диметиламино)этил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,5-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1-пропил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-7(4*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-(4-фторбензил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-3-(дифторметил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-(дифторметил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-(2-(диметиламино)этил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-циклопропил-6-(2,6-дифтор-3-метилфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-6-(2,4,6-трифторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,3-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-циклопропил-6-(2,3-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-этил-5-гидрокси-3-метил-6-(2,4,6-трифторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-(дифторметил)-6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 5-(2,6-дифторфенил)-3-этил-6-гидрокси-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7(4*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-1,3-диэтил-5-гидрокси-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
1-этил-6-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
1-этил-6-(2-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-изобутил-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
6-(2-хлорфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
1-этил-5-гидрокси-6-(2-метоксифенил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-изобутил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
1-этил-6-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2,6-дифторфенил)-3-(4-фторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
1-циклопропил-6-(2-фтор-4-метоксифенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
3-бензил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
6-(2,4-дифтор-3-(трифторметил)фенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-морфолино-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
6-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
6-(4-амино-2-фторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
1-этил-6-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-[4-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-(2-метилпропил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2-хлор-6-фторфенил)-1-этил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2-хлор-6-фторфенил)-1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2-хлорфенил)-1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2-хлорфенил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
1-циклопентил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
N-(4-хлор-3-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид;
6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
1-циклобутил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
N-(4-хлор-3-(5-гидрокси-1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид;
N-(4-хлор-3-(1-циклопропил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид;
6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;

N-(4-фтор-3-(5-гидрокси-1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид;
 1-циклогексил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;
 1-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
N-(3-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-4-фторбензил)пиваламид;
 1-(2-хлор-4-фторфенил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-(2-хлор-4-фторфенил)-6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
N-(4-хлор-3-(5-гидрокси-3-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)бензил)пиваламид;
 1-этил-5-гидрокси-3-метил-6-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-1-циклобутил-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-(2-хлорбензил)-6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-1-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)этил)-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-6-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-1-(2-(диметиламино)этил)-5-гидрокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-(2-(1*H*-пиразол-1-ил)этил)-6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-(2-(1*H*-пиразол-1-ил)этил)-6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-этил-6-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(3,5-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,5-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

4-(2-(6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)этил)морфолин-3-он;

4-(2-(6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)этил)морфолин-3-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-пропил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-пропил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил)-5-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2-хлорфенил)-3-этил-1-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил)-5-гидрокси-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,4-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-изопентил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-изопентил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-пропил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

4-(2-(6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-4-оксо-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)этил)-2,2-диметилморфолин-3-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2-(2,4-дифторфенил)тиазол-5-ил)-3-этил-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(морфолинометил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изопропил-1-ил)метил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он;

(S)-6-(2,6-дифторфенил)-3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-((2,6-диметилморфолино)метил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-(морфолинометил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-(2-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;
 1-циклопропил-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(морфолинометил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-1-(2-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)этил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-1-(3-((2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолино)пропил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-3-этил-5-гидрокси-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-фтор-1-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил)-1*H*-
 пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изобутилпиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-
 4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;
 3-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;
 6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-(гидроксиметил)-1-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-
 b]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-3-((4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-5-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

(*S*)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

(*R*)-6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-3-((4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-метил-3-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиазин-7(8*H*)-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

5-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)-1-метил-3-(трифторметил)-1,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-он;

6-(2,6-дифторфенил)-1,3-диметил-4-оксо-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил метил карбонат;

5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-2,3-диметилпирано[3,2-*c*]пиразол-7(2*H*)-он;

5-(2-хлорфенил)-6-гидрокси-3-метил-2-(пропан-2-ил)пирано[3,2-*c*]пиразол-7(2*H*)-он;

5-(2-хлорфенил)-2-этил-6-гидрокси-3-метилпирано[3,2-*c*]пиразол-7(2*H*)-он;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-1,3-диметилпирано[2,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-он;

6-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-3-метилпирано[2,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-5-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2-хлорфенил)-5-метокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

6-(2,6-дифторфенил)-1-этил-5-метокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он;

N-[4-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-фторфенил]метансульфонамид;

N-[4-(1-этил-5-гидрокси-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-дифторфенил]метансульфонамид;

N-{3-фтор-4-[5-гидрокси-1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]фенил}метансульфонамид;

6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он гидрохлорид;

6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он дигидрохлорид;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он тригидрохлорид;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он тригидрохлорид;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он дигидрохлорид;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(7*H*)-он фумарат;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он фумарат;

6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он фумарат;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми фумарат;

6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми фумарат;

6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми фумарат;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он триметансульфонат;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он триметансульфонат;

3-этил-6-(2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-5-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он триметансульфонат;

6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат;

6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он геми 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат;

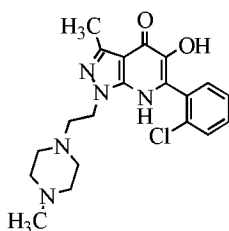
6-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-3-метил-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат;

6-(2,6-дифторфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат; или

6-(2-хлорфенил)-3-этил-5-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4(7H)-он 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат;

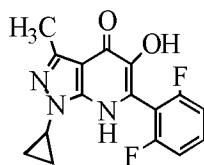
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение Формулы



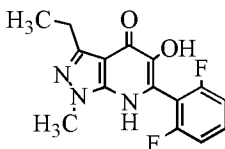
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение Формулы



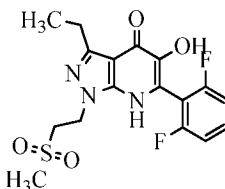
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение Формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение Формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-17 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель или разбавитель.

20. Способ лечения заболевания, расстройства, синдрома или состояния, опосредованного НАДФН-оксидазой, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17.

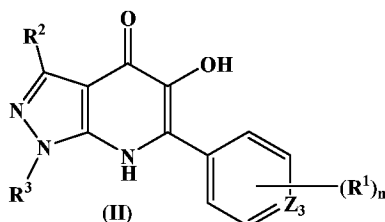
21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что заболевание, расстройство, синдром или состояние представляет собой боль, диабет, муковисцидоз, остеопороз, астму, кашель, хронические обструктивные болезни легких, обострения при ХОБЛ, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак простаты, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный цирроз печени или цирроз печени.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание, расстройство, синдром или состояние представляет собой муковисцидоз, кашель, астму, идиопатический легочный фиброз, хронические обструктивные болезни легких или обострения при ХОБЛ.

23. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание, расстройство, синдром или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный цирроз печени или цирроз печени.

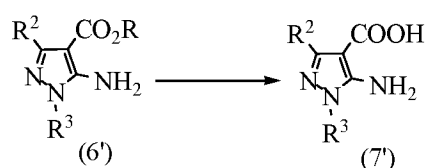
24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание, расстройство, синдром или состояние представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы или рак простаты.

25. Способ получения соединения формулы (II)

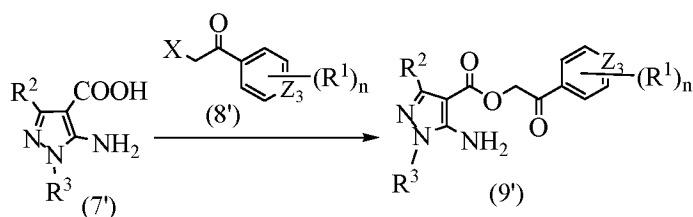


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

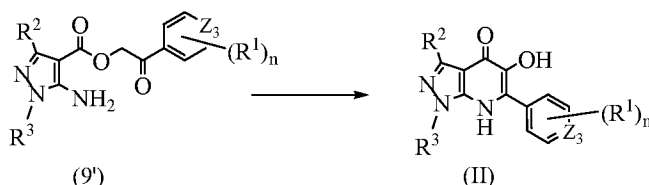
(i) гидролиз соединения формулы (6') с получением соединения формулы (7');



(ii) приведение в контакт соединения формулы (7') с соединением формулы (8') с получением соединения формулы (9');



(iii) Преобразование соединения формулы (9') с получением соединения общей формулы (IIa);



(iv) необязательно, преобразование соединения общей формулы (II) в его фармацевтически приемлемую соль;

где

Z_3 представляет собой CH или N;

в каждом конкретном случае, R^1 независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкокси, гало- C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкокси, $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mNR^7S(O)R^8$, C_{6-14} арила и от 5- до 14- членного гетероарила; где C_{6-14} арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^2 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидрокси- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mNR^5C(O)NR^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, от 3- до 15- членного гетероцикла, от 3- до 15- членного гетероцикл- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила; где от 3- до 15- членный гетероцикл, от 3- до 15- членный гетероцикл- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещен одним

или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила и от 3- до 15- членного гетероциклила;

в каждом конкретном случае, R^3 независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила, гало- C_{1-8} алкила, гидрокси- C_{1-8} алкила, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_2N(R^5)_2$, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, C_{3-12} циклоалкила, от 3- до 15- членного гетероциклила, от 3- до 15- членный гетероциклил- C_{1-8} алкила, C_{6-14} арила, C_{6-14} арил- C_{1-8} алкила, от 5- до 14- членного гетероарила и от 5- до 14- членного гетероарил- C_{1-8} алкила; где C_{3-12} циклоалкил, от 3- до 15- членного гетероциклил- C_{1-8} алкил, C_{6-14} арил и C_{6-14} арил- C_{1-8} алкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

в каждом конкретном случае, R^5 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^6 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^7 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

в каждом конкретном случае, R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

«m» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, оба включительно;

«n» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5, оба включительно; и

«p» представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2, оба включительно.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что данную реакцию соединения формулы (6') проводят в присутствии пригодного основания.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что данное пригодное основание представляет собой гидроксид калия или гидроксид натрия.

28. Способ по п. 25, отличающийся тем, что данную реакцию соединения формулы (6') проводят в присутствии смеси пригодных растворителей.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что данная смесь пригодных растворителей представляет собой воду и этанол, или воду и метанол.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что смесь пригодных растворителей находится в подходящих пропорциях.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что данная пропорция представляет собой 1:3.

32. Способ по п. 25, отличающийся тем, что данную реакцию соединения формулы (7') проводят в присутствии пригодного основания.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что данное пригодное основание представляет собой фторид калия.

34. Способ по п. 25, отличающийся тем, что данную реакцию соединения формулы (7') проводят в присутствии пригодного растворителя.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что данный пригодный растворитель представляет собой N,N' -диметилформамид.
36. Способ по п. 25, отличающийся тем, что данную реакцию соединения формулы (9') проводят в присутствии пригодного дегидратирующего агента.
37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что данный пригодный дегидратирующий агент представляет собой полифосфорную кислоту, пентоксид фосфора, хлорид цинка или серную кислоту.