(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090211 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.14

(22) Дата подачи заявки
2018.08.17

(51) Int. Cl. ***A61K 31/165*** (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ АРИЛГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА (AHR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/546,757; 62/613,141**
(32) **2017.08.17; 2018.01.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/046957**
(87) **WO 2019/036657 2019.02.21**

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

(72) Изобретатель:
Кастро Альфредо К., Эванс Кэтрин Энн (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, которые можно применять в качестве ингибиторов AHR, композиции, содержащие указанные соединения, и способы их применения.

202090211 A1

202090211 A1

ИНГИБИТОРЫ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА (AHR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Арил-гидрокарбоновый рецептор (или рецепторы ароматических углеводородов, AHR) представляет собой фактор транскрипции, который в отсутствие лигандов существует в неактивном состоянии в цитоплазме связанным с HSP90. После связывания с лигандом AHR транслоцируется в ядро, где он димеризуется с ARNT с образованием функционального фактора транскрипции. AHR/ARNT связывается с чувствительными к диоксину элементами (от англ. dioxin response elements, DRE) в промоторе многих генов, где он осуществляет модуляцию транскрипции генов. Наиболее хорошо описанными генами, регулируемыми AHR, являются гены цитохрома P450 Cyp1b1 и Cyp1a1, причем активация AHR существенно повышает экспрессию этих генов. Таким образом, содержание мРНК Cyp1b1 и Cyp1a1 является селективным показателем активации AHR (обзор см. в Murray *et al.*, 2014).

[0002] Существует множество экзогенных и эндогенных агонистов AHR, которые активируют указанный рецептор. Наиболее хорошо охарактеризованным классом лигандов являются диковины. Одним из первых классифицированных эндогенных лигандов является кинуренин, образуемый TDO (Opitz 2011) или IDO (Mezrich 2010). Кинуренин представляет собой стабильный метаболит в пути IDO/TDO и является продуктом разложения триптофана. Было показано, что кинуренин активирует AHR, что определяется по увеличению содержания мРНК Cyp1a1 и/или Cyp1b1 в многоклеточных системах, а также других DRE-регулируемых генов.

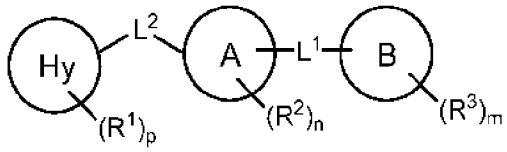
[0003] Активация AHR оказывает проопухолевые эффекты, действуя непосредственно на опухолевые клетки и опосредованно вызывая иммуносупрессию, тем самым не позволяя собственной иммунной системе организма атаковать опухоль. Например, активация AHR через множество лигандов приводит к увеличению экспрессии FoxP3 и поляризации CD4+ Т-клеток относительно супрессирующей подсистемы, называемой Foxp3+ Т-регуляторными клетками (Tregs). Указанные Т-регуляторные клетки подавляют пролиферацию активированных Т-клеток (Funatake 2005, другие ссылки). Примечательно, что кинуренин, как было показано, индуцирует иммуносупрессивные Treg через AHR. Кинуренин не влияет на образование Т-регуляторных клеток в AHR-нулевых Т-клетках или в случае добавления антагониста AHR (Mezrich). В дополнение к T-regs активация AHR также приводит к увеличению количества супрессирующих Tr1 Т-клеток (Gandhi 2010). Также было показано,

что экспрессия IDO регулируется активацией AHR как в опухолевых клетках, так и в Т-клетках, приводя к значительному подавлению иммунной системы (Vogel). Возможно, AHR также оказывает влияние на иммуноподавляющие миелоидные клетки (Nguyen 2013). Иммуносупрессия часто связана с выокими уровнями противовоспалительных цитокинов и есть основания полагать, что AHR вовлечена в активацию многих таких цитокинов, таких как IL-10 (Gandhi 2010, Wagage 2014).

[0004] Остается неудовлетворенная потребность в разработке ингибиторов AHR для лечения ассоциированных с AHR заболеваний, нарушений и состояний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве ингибиторов AHR. Такие соединения имеют общую формулу **I**:



I

или представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем описании.

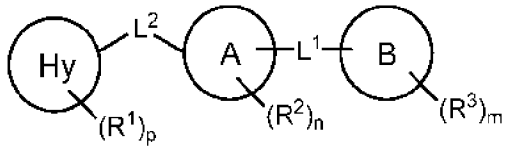
[0006] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для применения для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, связанных с AHR. Такие заболевания, нарушения или состояния включают заболевания, нарушения или состояния, которые описаны в настоящем документе.

[0007] Соединения, предложенные в настоящем изобретении, также подходят для применения для изучения AHR при биологических и патологических явлениях; изучения путей внутриклеточной передачи сигнала и сравнительной оценки новых ингибиторов AHR *in vitro* или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. Общее описание соединений согласно настоящему изобретению:

[0008] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы AHR. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формулы **I**:

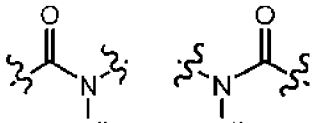


I

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Ну представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота;

кольцо А выбрано из фенила, пиридила или пиримдинила;

L_2 представляет собой  или ;

каждый R^x независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо В представляет собой фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 независимо выбран из R, -C(O)R, -C(O)OR, -SO_2R, -C(O)N$(R)_2$ или -SO_2RN$(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L_1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную двухвалентную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено L^1 необязательно заменено на –Cy-, –O-, -S-, -NR-, -N=N-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2- или –SO_2N(R)-; и

-Cy- представляет собой 3-8-членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;.

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -$OC(O)N(R)_2$, -N(R)SO_2R, -$SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, или -SO_2R, или:

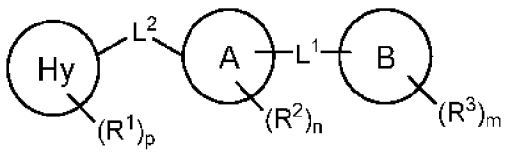
R^2 и R^x объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома в дополнение к атому азота, к которому присоединен R^x, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^2 и L^1 объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

[0009] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы AHR, и такие соединения включают соединения формулы **I′**:

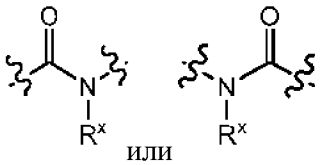


I′

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Hy отсутствует или представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота;

кольцо A выбрано из фенила, пиридила, пиримидинила, хинолинила, нафталенила, бензо[1,3]диоксолила, индолинила, хиноксалинила или хроменонила;

L_2 представляет собой  или ;

каждый R^x независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо B отсутствует или представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо; 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 независимо выбран из R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, -C(O)N(R)$_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L_1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную двухвалентную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено L^1 необязательно заменено на –Cy-, –O-, -S-, -NR-, -N=N-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2$-, -N(R)SO_2- или $–SO_2$N(R)-; и

-Cy- представляет собой 3-8-членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R или $-SO_2R$, или:

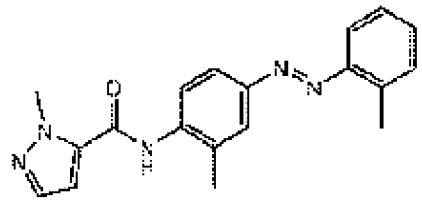
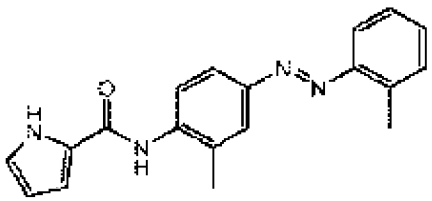
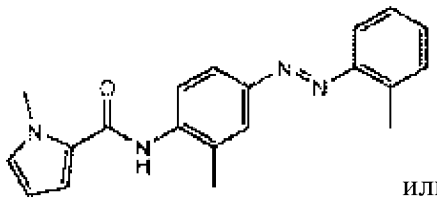
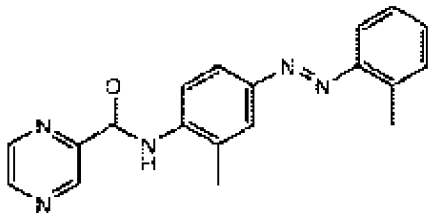
R^2 и R^x объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома в дополнение к атому азота, к которому присоединен R^x, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^2 и L^1 объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

[0010] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I** или формулы **I′**, при условии, что указанное соединение не является:




или


2. Соединения и определения:

[0011] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные выше, и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем документе. В настоящем документе следует использовать следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в источниках "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.:

Smith, M.B. and March, J., John Wiley and Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0012] Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в настоящем документе означает линейную (то есть неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород, или бициклическим углеводород, которые являются полностью насыщенными или которые содержат одну или более единиц ненасыщенности, но не являются ароматическими (также обозначаемые в настоящем документе как «карбоцикл», «карбоалифатический» или «циклоалкил»), которые имеют одну точку присоединения к остальной молекуле. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C_3-C_6 углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но является ароматическим, и который имеет единственную точку присоединения к остальной молекуле. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейный или разветвленный, замещенный или незамещенный алкил, алкенил, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0013] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0014] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе, которая является замещенной одним или более атомами галогена.

[0015] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого атома азота основания или замещаемого атома азота

гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0016] Термин «ненасыщенный» в настоящем документе означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

[0017] В настоящем документе термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная углеводородная цепь», относится к двухвалентной алкиленовой, алкениленой и алкиниленовой цепям, которые являются линейными или разветвленными, как определено в настоящем документе.

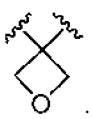
[0018] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, то есть $–(CH_2)_n–$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменен заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0019] Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, и в этой группе один или более атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0020] В настоящем документе термин «циклопропиленил» относится к двухвалентной циклопропильной группе следующей структуры:

[0021] В настоящем документе термин «циклобутиленил» относится к двухвалентной циклобутильной группе следующей структуры:

[0022] В настоящем документе термин «оксетанил» относится к двухвалентной оксетанильной группе следующей структуры:



[0023] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0024] Термин «арил», используемый отдельно или в качестве части большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле» относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общем от пяти до четырнадцати членов колец, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо».

[0025] Термин «арил» отдельно или в качестве части большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле» относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общем от пяти до 10 членов колец, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая содержит, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина «арил», используемого в настоящем документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо гибридизовано с одним или более неароматическими кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное.

[0026] Термины «гетероарил» и «гетероар–», используемые отдельно или в качестве части большего фрагмента, например «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относится к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов, и содержащим 6, 10 или 14 π-электронов, распределенных в циклической матрице, а также содержащим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар–», используемые в настоящем документе, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо гибридизовно с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклильными кольцами, где указанный радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил,

дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*–хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3–b]–1,4–оксазин–3(4H)–он. Гетероарильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероарил» может быть использован взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», и любой из указаных терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем указанные алкильные и гетероарильные части независимо являются необязательно замещенными.

[0027] В настоящем документе термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильным 5–7–членному моноциклическому или 7–10–членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4–дигидро–2*H*–пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или $^{+}$NR (как в *N*–замещенном пирролидиниле).

[0028] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его соседней группе при любом гетероатоме или атоме углерода с получением в результате стабильной структуры, и любые атомы кольца могут быть необязательно замещены. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо гибридизовано с одним или более арильных, гетероарильных или

циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3*H*–индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, при этом радикал или место присоединения находится на гетероциклильном кольце. Гетероциклильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем указанные алкильные и гетероциклильные части независимо являются необязательно замещенными.

[0029] В настоящем документе термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Предполагается, что термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, имеющие несколько мест ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в настоящем документе.

[0030] Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению может содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом термин «замещенный», предваряемый или не предваряемый термином «необязательно», означает, что один или более водородов определяемого фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем в одном положении в любой указанной структуре может иметь место замещение более чем одним заместителем, выбранным из конкретизированной группы, указанные заместители могут быть либо одинаковыми, либо различными в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно являются такими, в результате которых получаются стабильные или возможные с химической точки зрения соединения. Термин «стабильный» в настоящем документе относится к соединениям, которые по существу не изменяются под действием условий, обеспечивающих их получение, определение и, в некоторых вариантах реализации, их выделение, очистку и применение для одной или более целей, раскрытых в настоящем документе.

[0031]Подходящие моновалентные заместители при замещаемом атоме углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$, который может быть замещен R°; –CH=CHPh, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-пиридил, который может быть замещен R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; –

$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$; -$N(R°)C(S)NR°_2$; –$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$; –$N(R°)N(R°)C(O)R°$; -$N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; -$N(R°)N(R°)C(O)OR°$; –$(CH_2)_{0-4}C(O)R°$; –$C(S)R°$; –$(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; –$(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$; –$(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$; –$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$–, $SC(S)SR°$; –$(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$; –$(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$; –$C(S)NR°_2$; –$C(S)SR°$; –$SC(S)SR°$, -$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$; -$C(O)N(OR°)R°$; –$C(O)C(O)R°$; –$C(O)CH_2C(O)R°$; –$C(NOR°)R°$; -$(CH_2)_{0-4}SSR°$; –$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$; –$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$; –$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$; –$S(O)_2NR°_2$; -$(CH_2)_{0-4}S(O)R°$; -$N(R°)S(O)_2NR°_2$; –$N(R°)S(O)_2R°$; –$N(OR°)R°$; –$C(NH)NR°_2$; –$P(O)_2R°$; -$P(O)R°_2$; -$OP(O)R°_2$; –$OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; –(C_{1-4} линейный или разветвленный алкилен)O–$N(R°)_2$ или –(C_{1-4} линейный или разветвленный алкилен)C(O)O–$N(R°)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, –CH_2Ph, –$O(CH_2)_{0-1}Ph$, -CH_2-(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R° совместно с промежуточным(-ыми) атомом(-ами) между ними образуют 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещенным, как определено ниже.

[0032] Подходящие моновалентные заместители при R° (или кольце, образованном двумя независимыми R° совместно с промежуточными атомами между ними), независимо представляют собой галоген, –$(CH_2)_{0-2}R^•$, –(галоген$R^•$), –$(CH_2)_{0-2}OH$, –$(CH_2)_{0-2}OR^•$, –$(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$; -O(галоген$R^•$), –CN, –N_3, –$(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$, –$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, –$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$, –$(CH_2)_{0-2}SR^•$, –$(CH_2)_{0-2}SH$, –$(CH_2)_{0-2}NH_2$, –$(CH_2)_{0-2}NHR^•$, –$(CH_2)_{0-2}NR^•_2$, –NO_2, –$SiR^•_3$, –$OSiR^•_3$, -$C(O)SR^•$, –(C_{1-4} линейный или разветвленный алкилен)$C(O)OR^•$ или –$SSR^•$, где каждый $R^•$ является незамещенным или, если перед ним стоит “галоген-” (“гало-”), замещен только одним или более галогенами, и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, –CH_2Ph, –$O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R° включают =O и =S.

[0033] Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода «необязательно замещенной» группы включают следующие: =O, =S, =NNR^*_2, =$NNHC(O)R^*$,

=NNHC(O)OR*, =NNHS(O)$_2$R*, =NR*, =NOR*, –O(C(R*$_2$))$_{2–3}$O– или –S(C(R*$_2$))$_{2–3}$S–, где R* в каждом независимом случае выбран из водорода, $C_{1–6}$ алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают –O(CR*$_2$)$_{2–3}$O–, где R* в каждом независимом случае выбран из водорода, $C_{1–6}$ алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[**0034**] Подходящие заместители при алифатической группе R* включают галоген, –R•, -(галогенR•), -OH, –OR•, –O(галогенR•), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR•, –NH$_2$, –NHR•, –NR•$_2$ или –NO$_2$, где каждый R• не замещен или, если перед ним стоит “галоген-” (“гало-”), замещен только одним или более галогенов, и независимо представляет собой $C_{1–4}$ алифатическую группу, –CH$_2$Ph, –O(CH$_2$)$_{0–1}$Ph или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[**0035**] Подходящие заместители при замещаемом атоме азота «необязательно замещенной» группы включают –R†, –NR†$_2$, –C(O)R†, –C(O)OR†, –C(O)C(O)R†, –C(O)CH$_2$C(O)R†, -S(O)$_2$R†, -S(O)$_2$NR†$_2$, –C(S)NR†$_2$, –C(NH)NR†$_2$ или –N(R†)S(O)$_2$R†; где каждый R† независимо представляет собой водород, $C_{1–6}$ алифатическую группу, которая может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный –OPh или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R† совместно с промежуточным(-ыми) атомом(-ами) образуют незамещенное 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0036] Подходящие заместители при алифатической группе R† независимо представляют собой галоген, –R•, -(галогенR•), –OH, –OR•, –O(галогенR•), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR•, –NH$_2$, –NHR•, –NR•$_2$ или -NO$_2$, где каждый R• является незамещенным или, если перед ним стоит “галоген-” (“гало-”), замещен только одним или более галогенов, и независимо представляет собой $C_{1–4}$ алифатическую группу, –CH$_2$Ph, –O(CH$_2$)$_{0–1}$Ph или 5–6–членное насыщенное,

частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0037] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и являются адекватными с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, и указанная публикация включена в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорную кислоту, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2–гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2–нафталенсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3–фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п–толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и тому подобное.

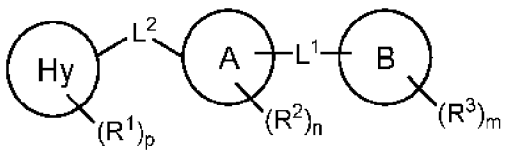
[0038] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}$алкил$)_4$. Отдельные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это

приемлемо, соли, образованные нетоксичным аммонием, четвертичным аммонием и аминными катионами, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, (низший алкил)сульфонат и арилсульфонат.

[0039] Если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы таких структур; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры по двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят единственные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные смеси и смеси геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению находятся в рамках объема настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, включающие замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода ^{13}C- или ^{14}C-обогащенным углеродом, находятся в рамках настоящего изобретения. Такие соединения являются подходящими для применения, например, в качестве инструментов для анализа, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением.

3. Описание иллюстративных вариантов реализации:

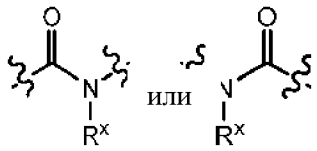
[0040] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы AHR. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формулы **I**:



I

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Ну представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота;
кольцо А выбрано из фенила, пиридила или пиримдинила;

L_2 представляет собой  ;

каждый R^x независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо B представляет собой фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 независимо выбран из R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L_1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную двухвалентную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено L^1 необязательно заменено на –Cy-, –O-, -S-, -NR-, -N=N-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ или $–SO_2N(R)-$; и

-Cy- представляет собой 3-8-членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R или $-SO_2R$, или:

R^2 и R^x объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома в дополнение к атому азота,

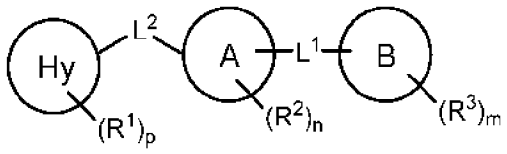
к которому присоединен R^x, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^2 и L^1 объединены с образованием необязательно замещенного 4-7 членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

[0041] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы AHR. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формулы I′:

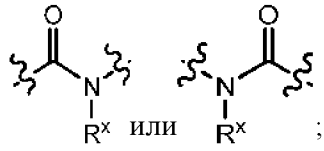


I′

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

Ну отсутствует или представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота;

кольцо A выбрано из фенила, пиридила, пиримдинила, хинолинила, нафталенила, бензо[1,3]диоксолила, индолинила, хиноксалинила или хроменонила;

L_2 представляет собой  или ;

каждый R^x независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо B отсутствует или представляет собой 3-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо; 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 независимо выбран из R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, -C(O)N$(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L_1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную двухвалентную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено L^1 необязательно заменено –Cy-, –O-, -S-, -NR-, -N=N-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ или $–SO_2N(R)-$; и

-Cy- представляет собой 3-8 членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -C(O)N$(R)_2$, -N(R)C(O)N$(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N$(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R или $-SO_2R$, или:

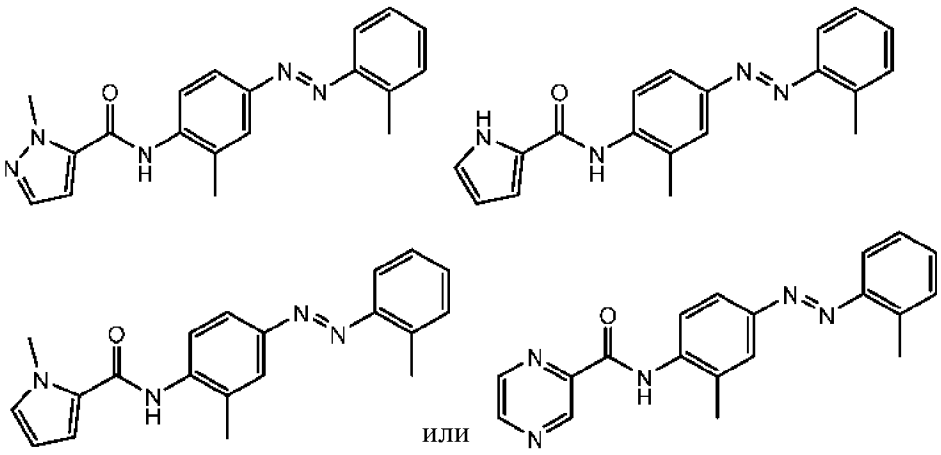
R^2 и R^x объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома в дополнение к атому азота, к которому присоединен R^x, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^2 и L^1 объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

[0042] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формула **I′**, при условии, что указанное соединение не является:



или

[0043] Как в целом определено выше, Ну отсутствует или представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации Ну отсутствует. В некоторых вариантах реализации Ну представляет собой пиразолил. В некоторых вариантах реализации Ну представляет собой пиролил. В других вариантах реализации Ну представляет собой пиридил. В некоторых вариантах реализации Ну выбран из заместителей, представлен в таблице 1 ниже.

[0044] Как в целом определено выше, R^x представляет собой водород или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой водород. В других вариантах реализации R^x представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^x выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[0045] Как в целом определено выше, кольцо А представляет собой фенил, пиридил, пиримдинил, хинолинил, нафталенил, бензо[1,3]диоксолил, индолинил, хиноксалинил или хроменонил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой пиридил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой пиримдинил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой хинолинил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой нафталенил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой бензо[1,3]диоксолил. В других вариантах реализации кольцо А представляет собой индолинил. В других вариантах реализации кольцо А представляет собой хиноксалинил. В других вариантах реализации кольцо А представляет собой хроменонил. В

некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[0046] Как в целом определено выше, кольцо B отсутствует или представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо; 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо B отсутствует. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В других вариантах реализации кольцо B представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0047] В некоторых вариантах реализации кольцо B отсутствует. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой нафталенил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой хинолинил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой дигидрохинолинил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой пиразолил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой пиридил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой бензо[1,3]диоксолил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой индолинил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой индолил. В некоторых вариантах

реализации кольцо B представляет собой тиазолил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой оксазолил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой тиофенил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах реализации кольцо B выбрано из колец, представленных в таблице 1 ниже.

[0048] Как в целом определено выше, каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из R, галоген, циано, нитро, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R или $-SO_2R$, или:

R^2 и R^x объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома в дополнение к атому азота, к которому присоединен R^x, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^2 и L^1 объединены с образованием необязательно замещенного 4-7 членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0049] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой дейтерий. В других вариантах реализации R^2 представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-SO_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0050] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет

собой метил. В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[0051] В некоторых вариантах реализации R^2 и R^x объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома в дополнение к атому азота, к которому присоединен R^x, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации получившееся таким образом кольцо представляет собой кольцо, представленное в таблице 1.

[0052] В некоторых вариантах реализации R^2 и L^1 объединены с образованием необязательно замещенного 4-7 членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации получившееся таким образом кольцо представляет собой кольцо, представленное в таблице 1.

[0053] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой дейтерий. В других вариантах реализации R^3 представляет собой галоген, циано, нитро, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-SO_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[0054] В некоторых вариантах реализации R^3 необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил.

[0055] Как в целом определено выше, R^1 представляет собой R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или - $SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой R. В некоторых вариантах реализации

R^1 представляет собой -C(O)R. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C(O)OR. В некоторых вариантах реализации R1 представляет собой $-SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации R1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатических групп. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из заместителей, изображенных в таблице 1 ниже.

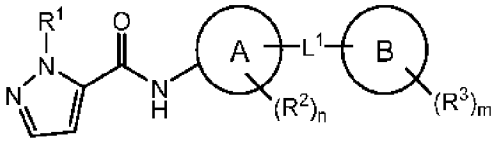
[0056] Как в целом определено выше, n равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации n равен 4. В некоторых вариантах реализации n равен 5. В некоторых вариантах реализации n выбранный из значений, представленных в таблице 1 ниже.

[0057] Как в целом определено выше, m равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах реализации m равен 5. В некоторых вариантах реализации m выбран из значений, представленных в таблице 1 ниже.

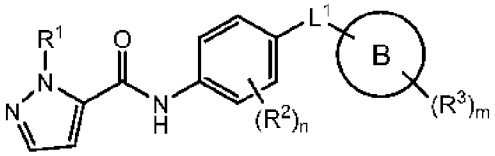
[0058] Как в целом определено выше, L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовое звено L^1 необязательно заменено на –Cy-, –O-, -S-, -NR-, -N=N-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ или $–SO_2N(R)$-S. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} членную линейную или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную цепь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} членную линейную или разветвленную двухвалентную ненасыщенную углеводородную цепь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой –CH=CH-, -C(O)NH-, $-NHCH_2-$, -N=N-, $-CH_2O-$

или . В некоторых вариантах реализации L^1 выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

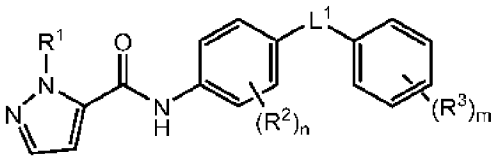
[0059] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из соединений согласно любой из формул **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e** и **I-f**:



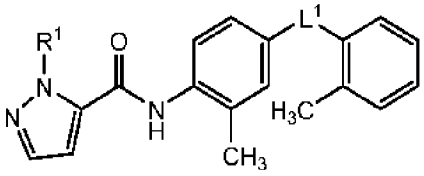
I-a



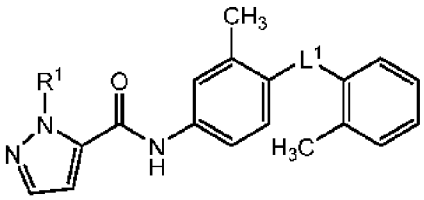
I-b



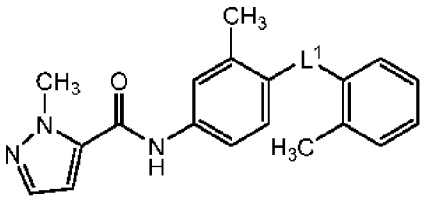
I-c



I-d



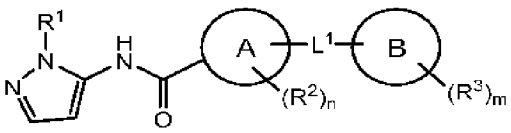
I-e



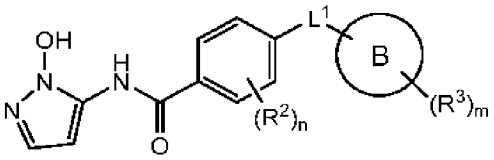
I-f

или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как описано в вариантах реализации для формулы **I** и формулы **I′** выше или описано в вариантах реализации в настоящем документе, как отдельно, так и в комбинации.

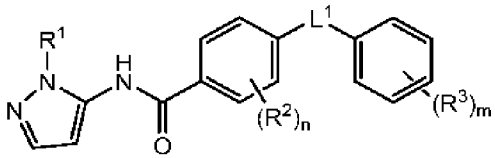
[0060] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из соединений согласно любой из формул **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e** и **II-f**:



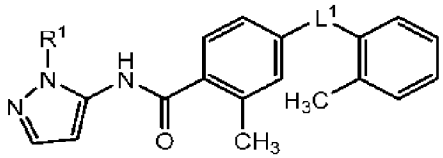
II-a



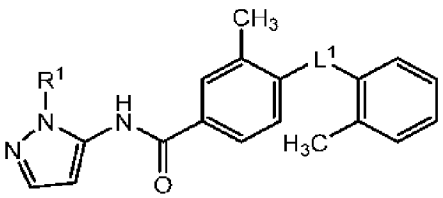
II-b

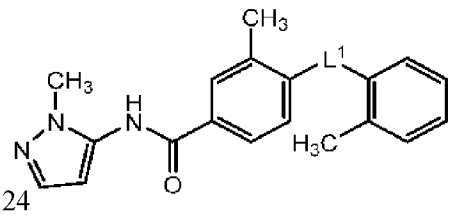


II-c



II-d

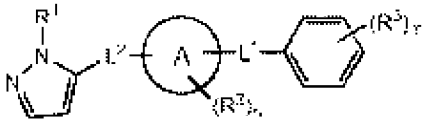




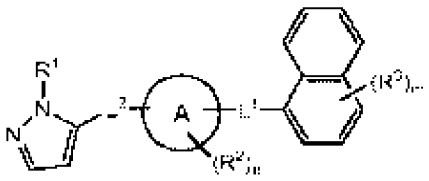
II-e **II-f**

или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как описано в вариантах реализации для формулы **I** и формулы **I′** выше или описано в вариантах реализации в настоящем документе, как отдельно, так и в комбинации.

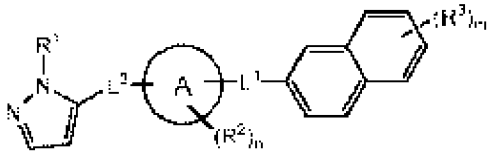
[0061] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из соединений согласно любой из формул **III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i, III-j, III-k, III-l, III-m, III-n, III-o, III-p, III-q, III-r, III-s, III-t** и **III-u:**



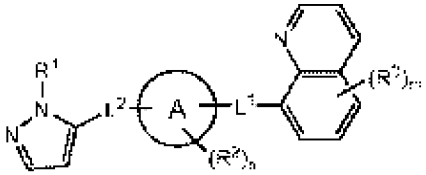
III-a



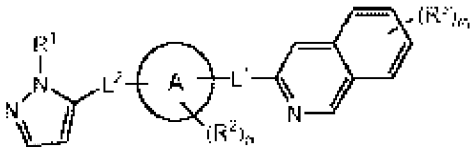
III-b



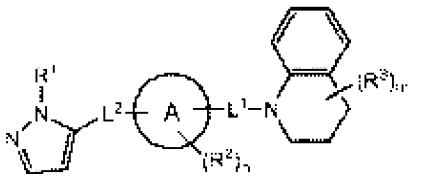
III-c



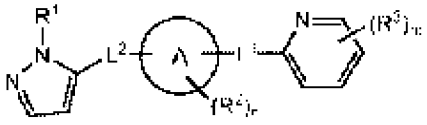
III-d



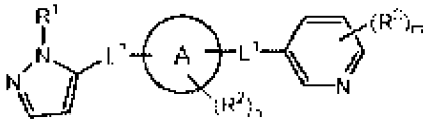
III-e



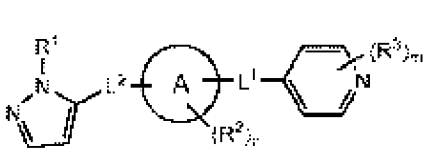
III-f



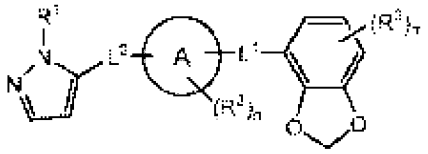
III-g



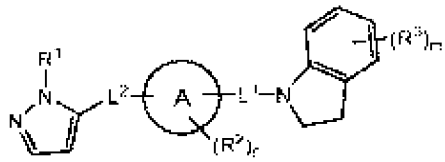
III-h



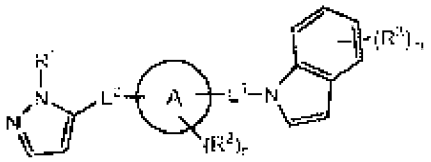
III-i



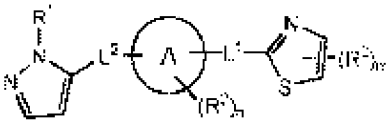
III-j



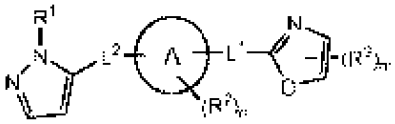
III-k



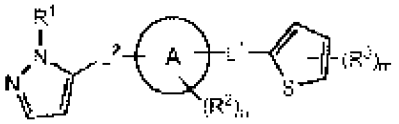
III-l



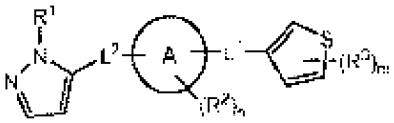
III-m



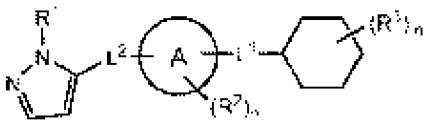
III-n



III-o

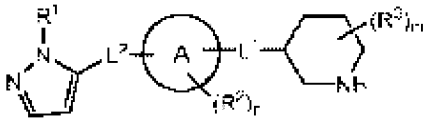


III-p

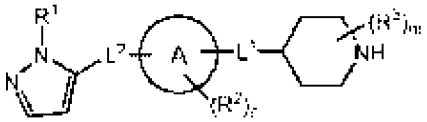


III-q

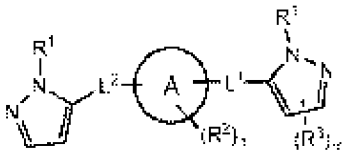
III-r



III-s



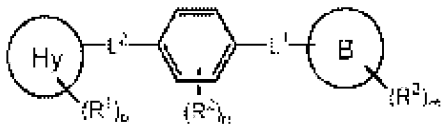
III-t



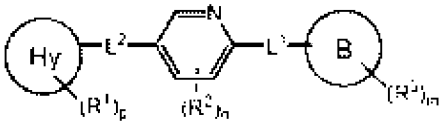
III-u

или их фармацевтически приемлемых солей, где каждая переменная является такой, как описано в вариантах реализации для формулы **I** и формулы **I′** выше или описано в вариантах реализации в настоящем документе, как отдельно, так и в комбинации.

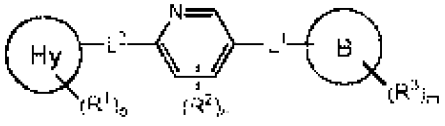
[0062]В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из соединений согласно любой из формул **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i, IV-j**, **IV-k**, **IV-l, IV-m**, **IV-n и IV-o**:



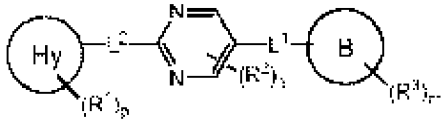
IV-a



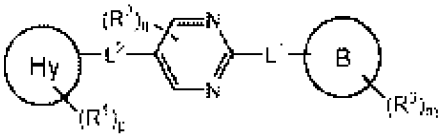
IV-b



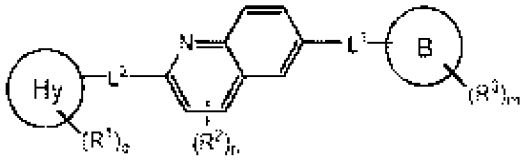
IV-c



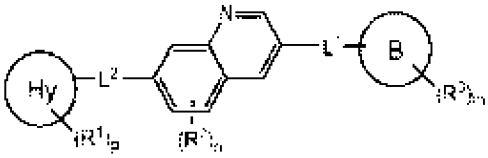
IV-d



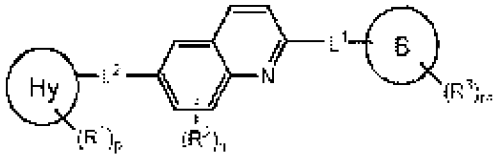
IV-e



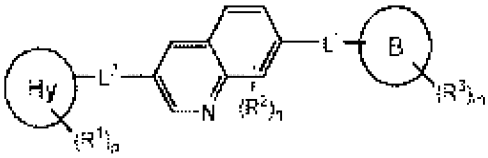
IV-f



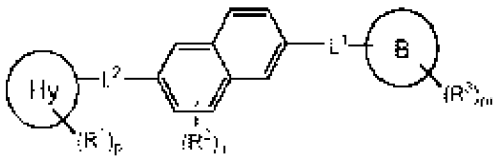
IV-g



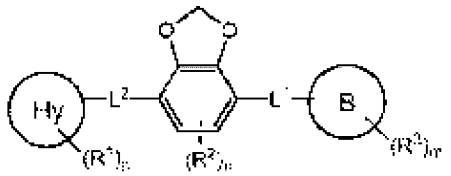
IV-h



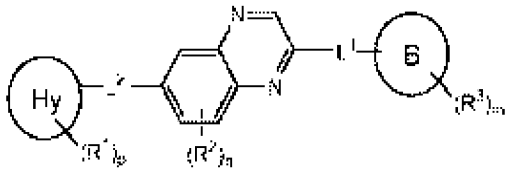
IV-i



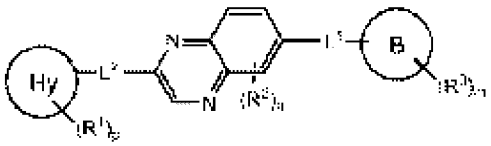
IV-j



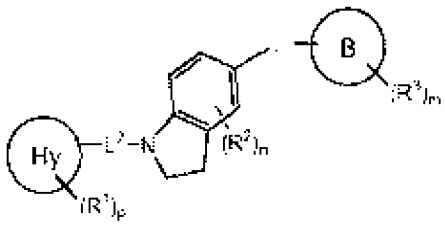
IV-k



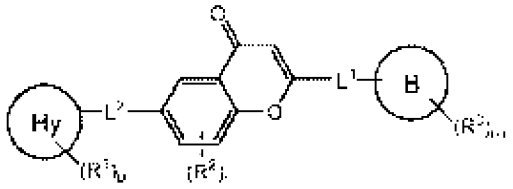
IV-l



IV-m



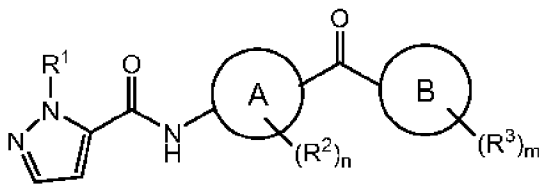
IV-n



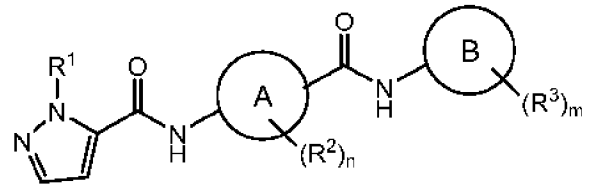
IV-o

или их фармацевтически приемлемых солей, где каждая переменная является такой, как описано в вариантах реализации для формулы **I** и формулы **I′** выше или описано в вариантах реализации в настоящем документе, как отдельно, так и в комбинации.

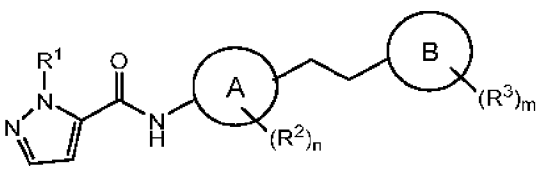
[0063]В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из соединений согласно любой из формул **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, **V-h**, **V-i, V-j**, **V-k**, **V-l, V-m** и **V-n**:

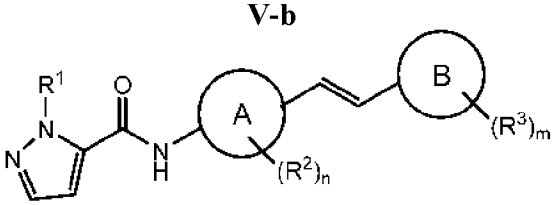


V-a

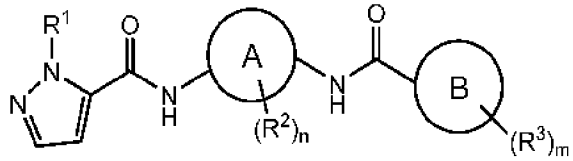


V-b

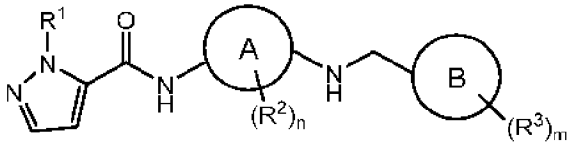




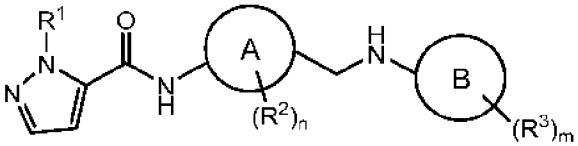
V-c



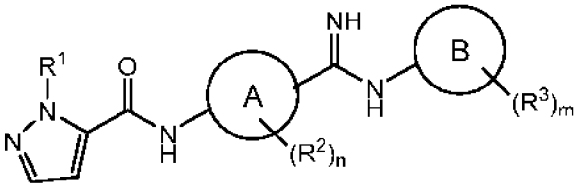
V-d



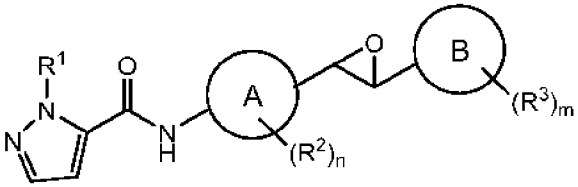
V-e



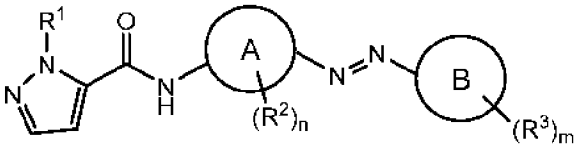
V-f



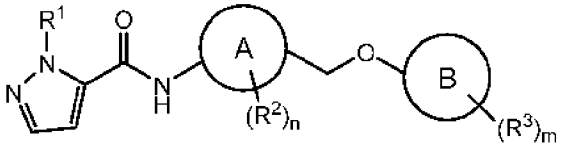
V-g



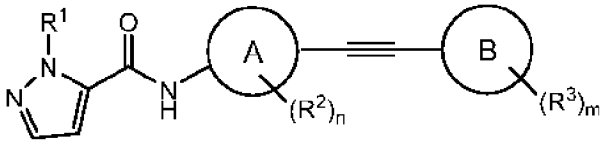
V-h



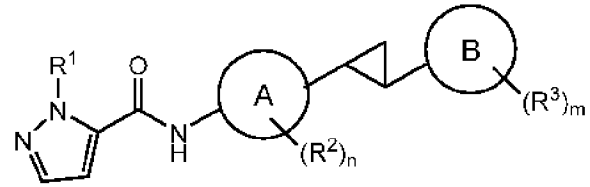
V-i



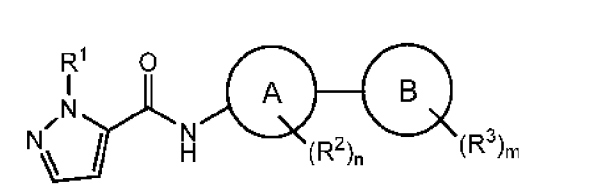
V-j



V-k



V-l

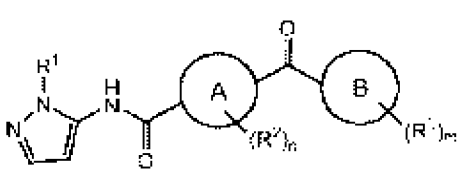


V-m

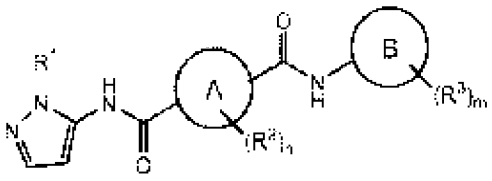
V-n

или их фармацевтически приемлемых солей, где каждая переменная является такой, как описано в вариантах реализации для формулы **I** и формулы **I′** выше или описано в вариантах реализации в настоящем описании, как отдельно, так и в комбинации.

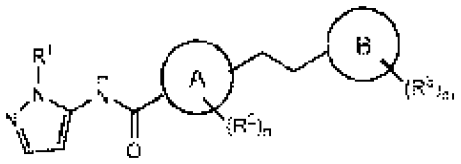
[0064] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из соединений согласно любой из формул **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, **VI-f**, **VI-g**, **VI-h**, **VI-i, VI-j**, **VI-k**, **VI-l**, **VI-m** и **VI-n**:



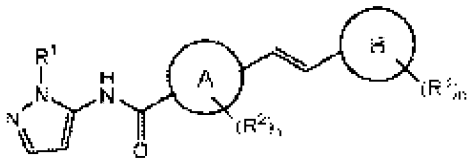
VI-a



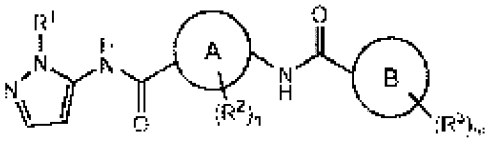
VI-b



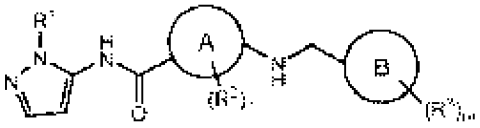
VI-c



VI-d

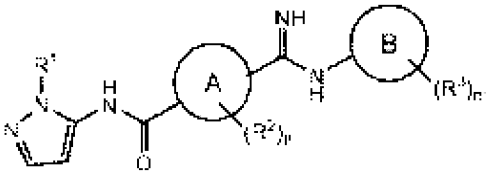


VI-e

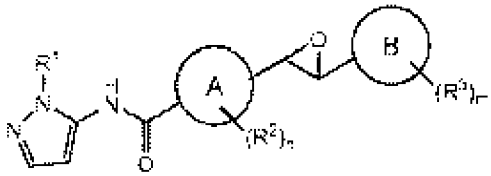


VI-f

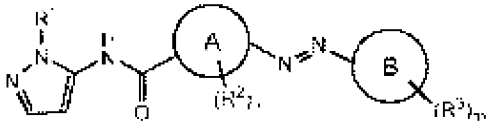
VI-g



VI-h

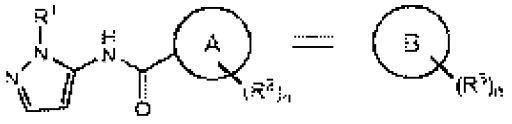


VI-i

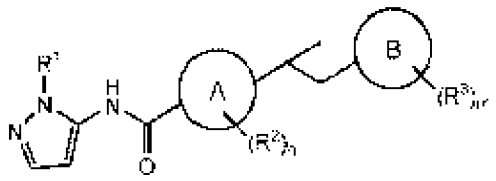


VI-j

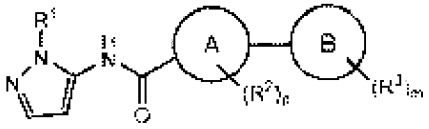
VI-k



VI-l



VI-m

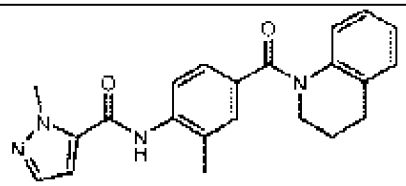
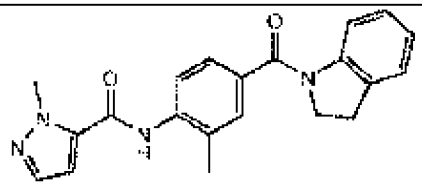
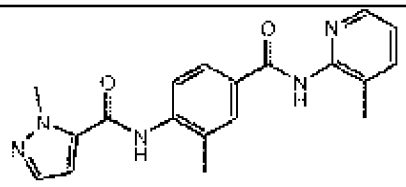
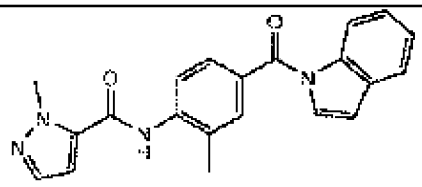
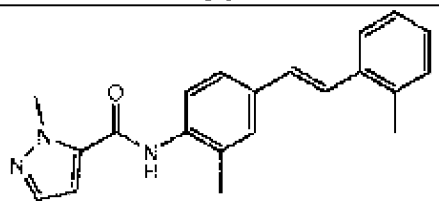
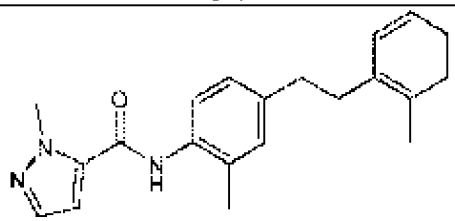
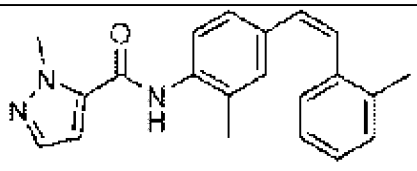
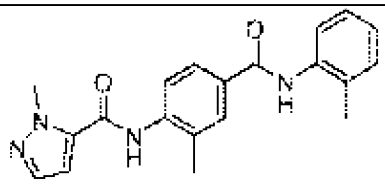


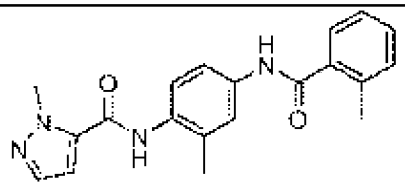
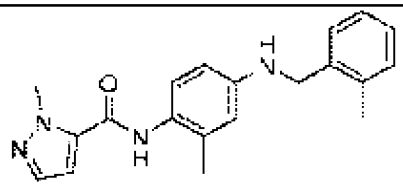
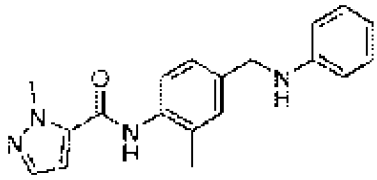
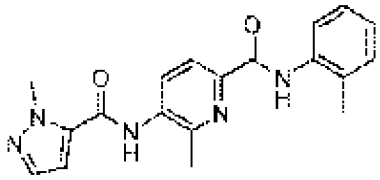
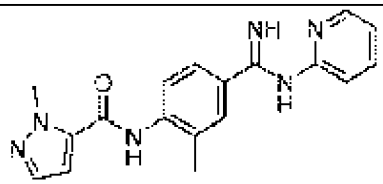
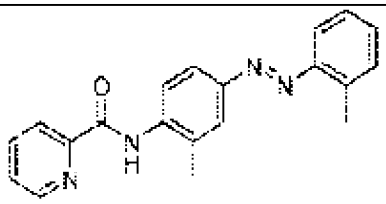
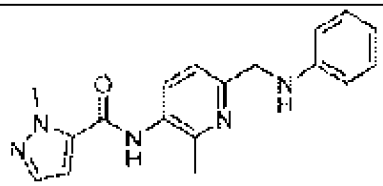
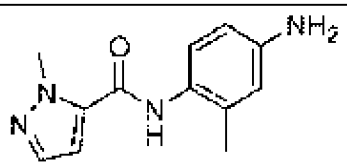
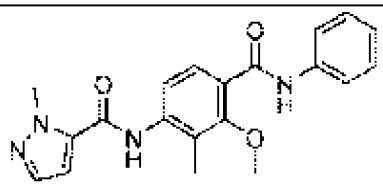
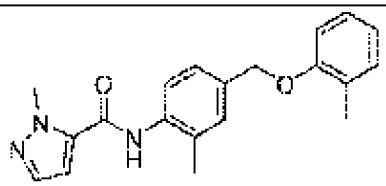
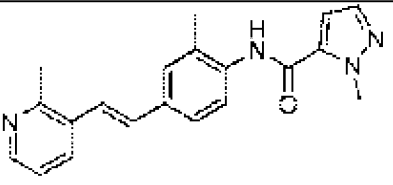
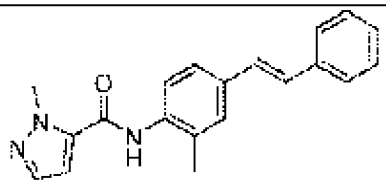
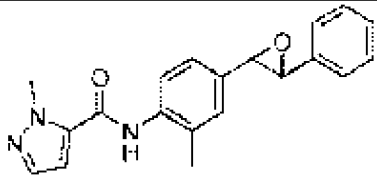
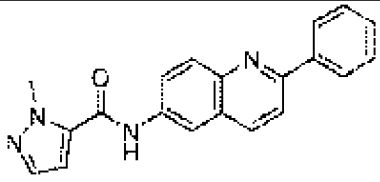
VI-n

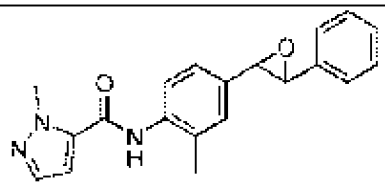
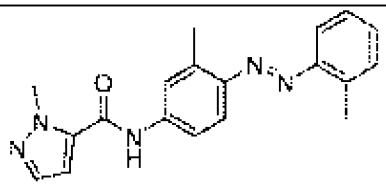
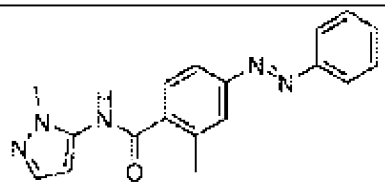
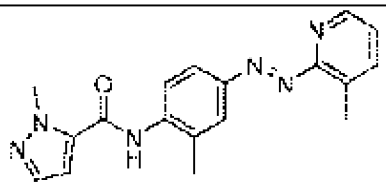
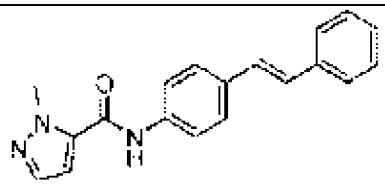
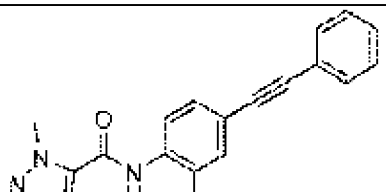
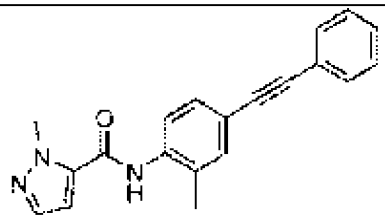
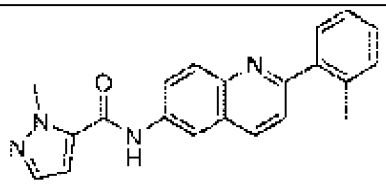
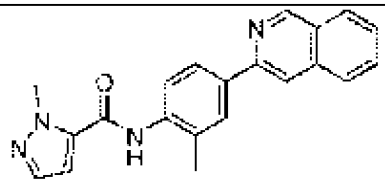
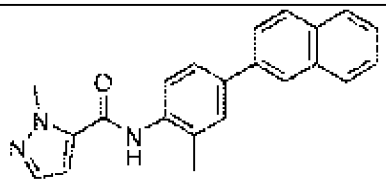
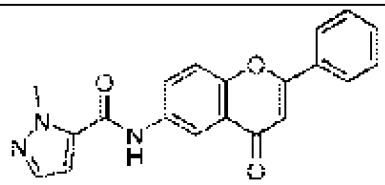
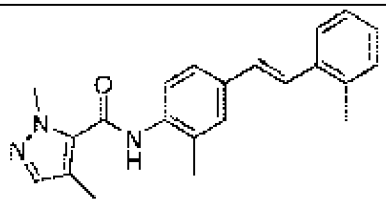
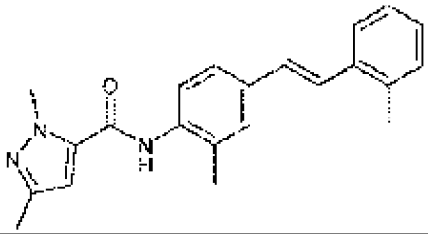
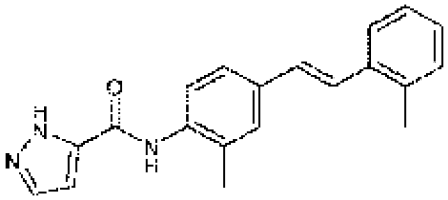
или их фармацевтически приемлемых солей, где каждая переменная является такой, как описано в вариантах реализации для формулы **I** и формулы **I′** выше или описано в вариантах реализации в настоящем описании, как отдельно, так и в комбинации.

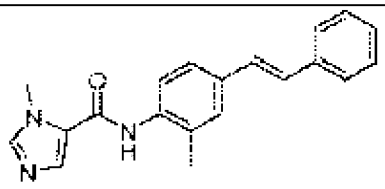
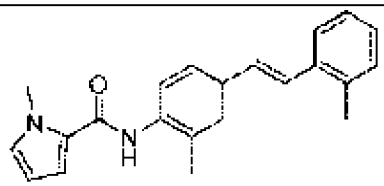
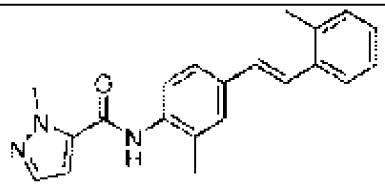
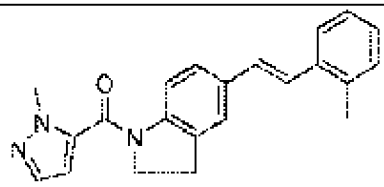
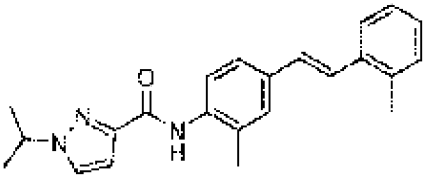
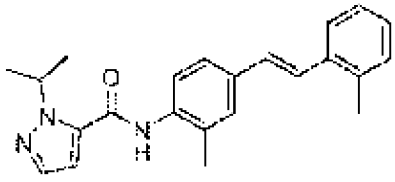
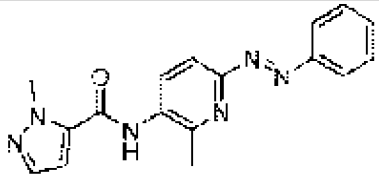
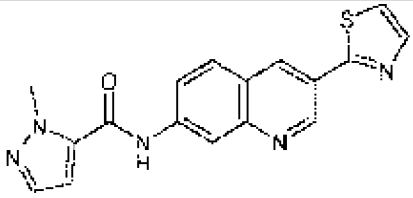
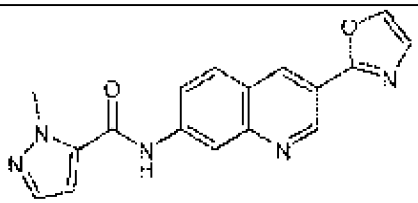
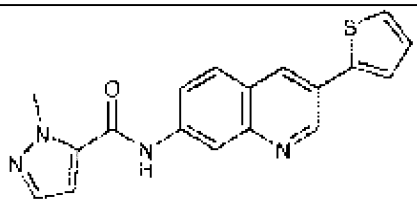
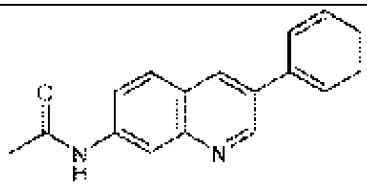
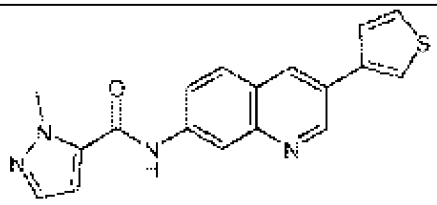
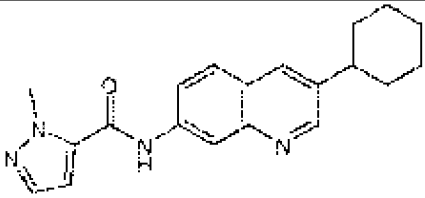
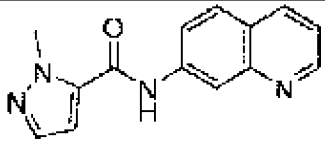
[0065] Примеры соединений формулы **I** представлены в таблице 1 ниже:

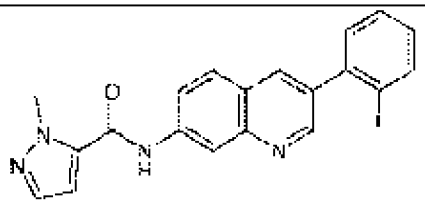
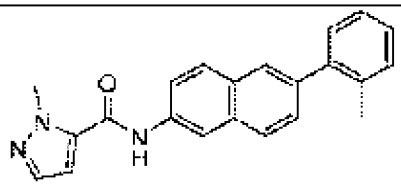
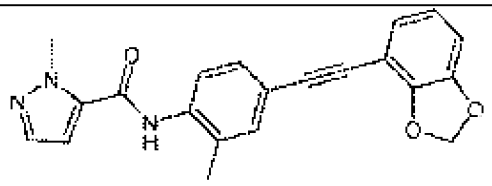
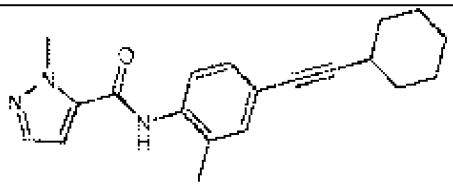
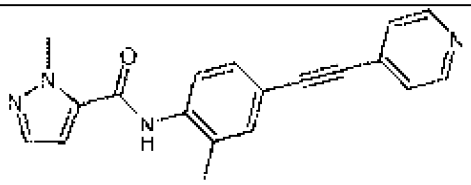
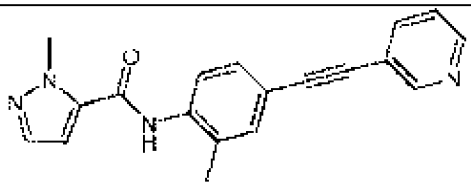
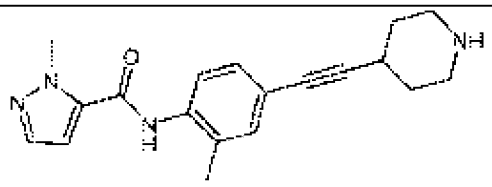
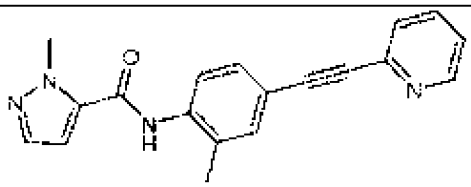
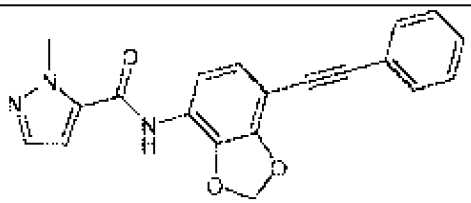
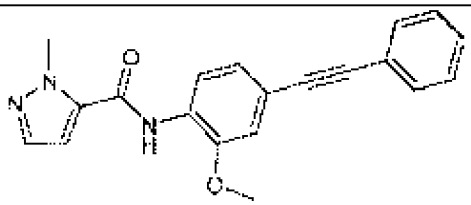
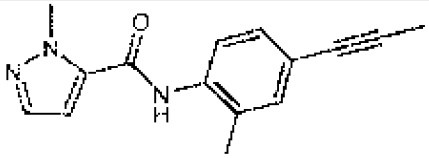
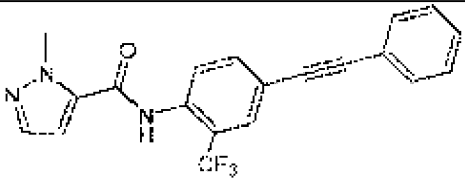
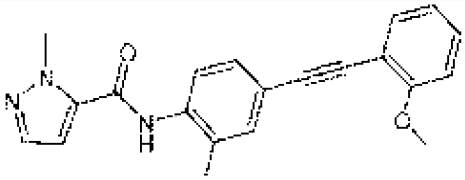
Таблица 1. Примеры соединений формулы I

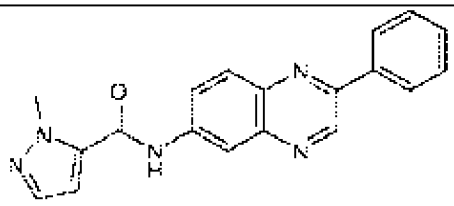
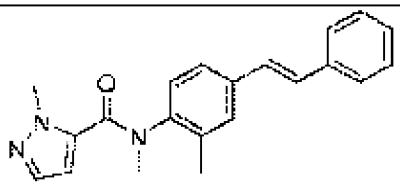
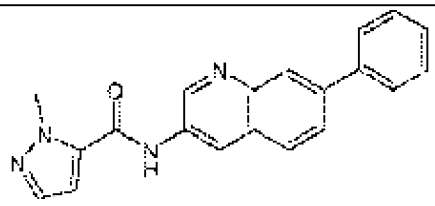
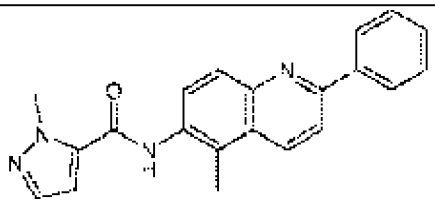
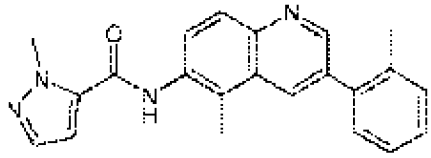
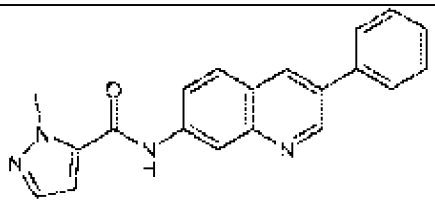
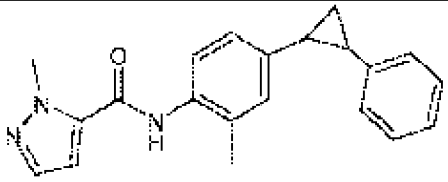
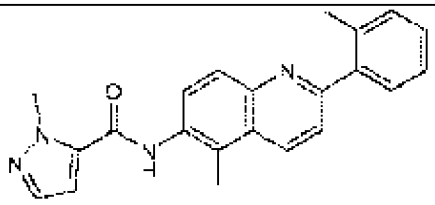
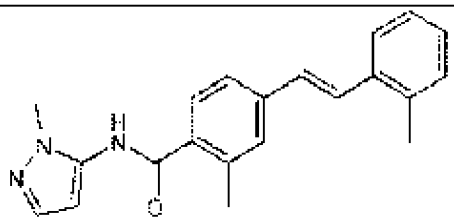
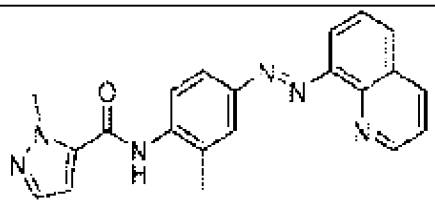
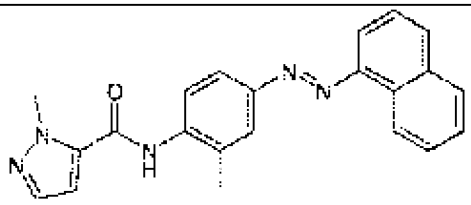
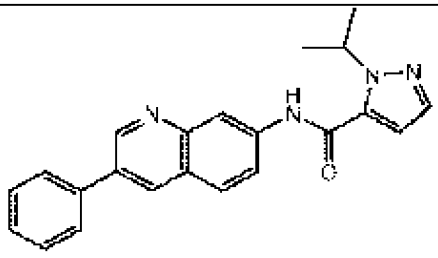
 **I-1**	 **I-2**
 **I-3**	 **I-4**
 **I-5**	 **I-6**
 **I-7**	 **I-8**

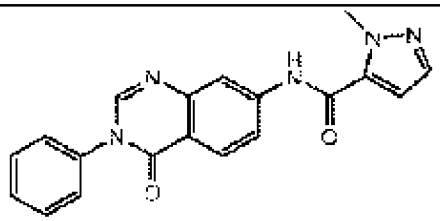
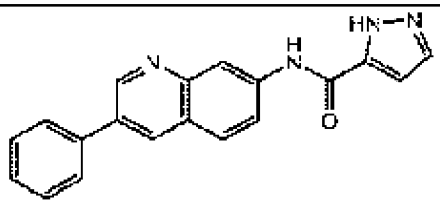
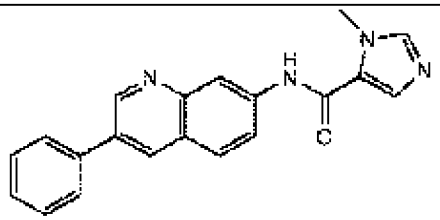
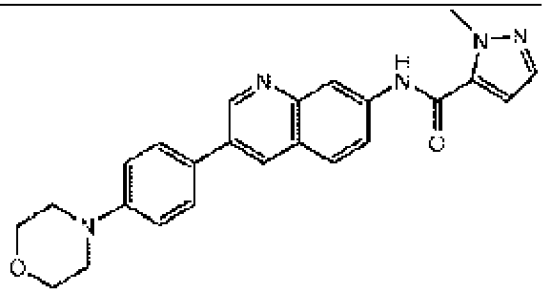
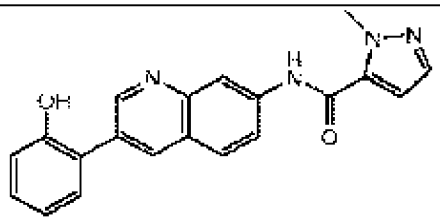
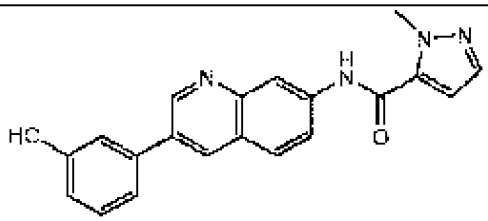
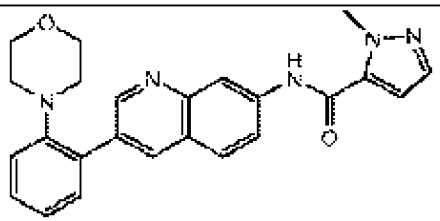
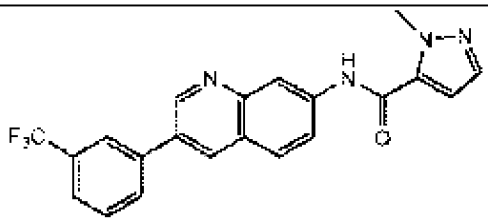
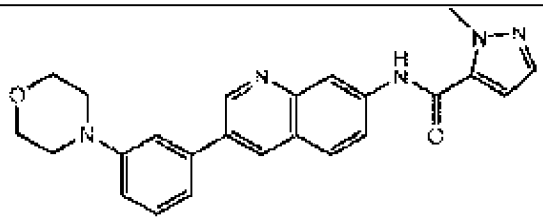
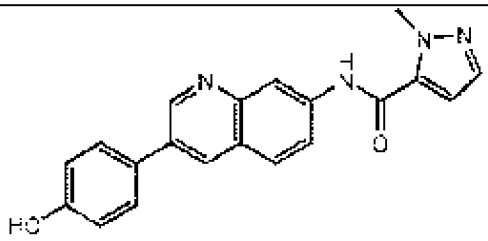
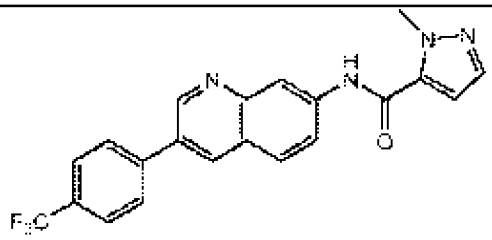
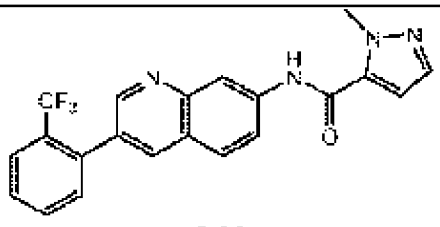
 I-9	 I-10
 I-11	 I-12
 I-13	 I-14
 I-15	 I-16
 I-17	 I-18
 I-19	 I-20
 I-21	 I-22

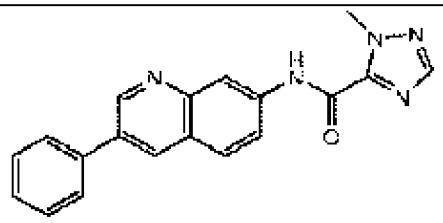
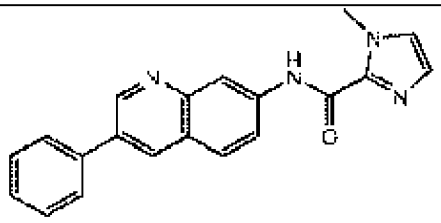
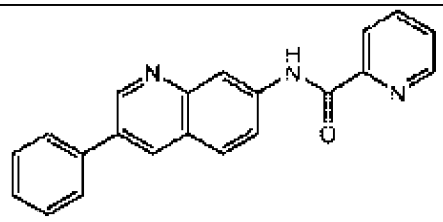
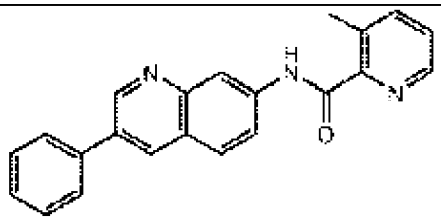
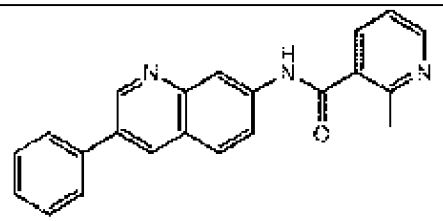
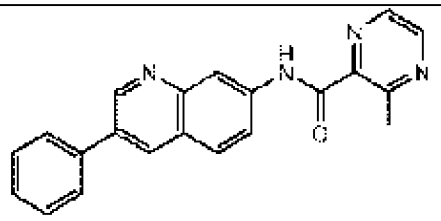
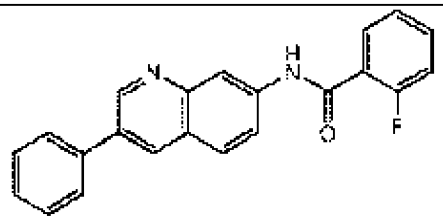
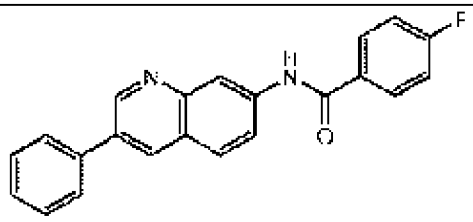
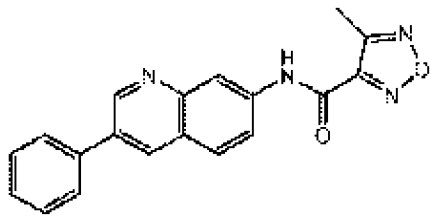
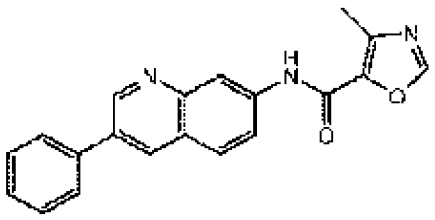
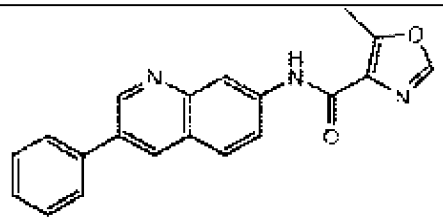
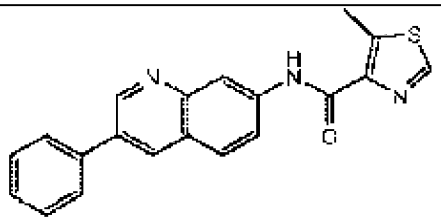
 **I-23**	 **I-24**
 **I-25**	 **I-26**
 **I-27**	 **I-28**
 **I-29**	 **I-30**
 **I-31**	 **I-32**
 **I-33**	 **I-34**
	 **I-36**

I-35	
 I-37	 I-38
 I-39	 I-40
 I-41	 I-42
 I-43	 I-44
 I-45	 I-46
 I-47	 I-48
 I-49	 I-50

 **I-51**	 **I-52**
 **I-53**	 **I-54**
 **I-55**	 **I-56**
 **I-57**	 **I-58**
 **I-59**	 **I-60**
 **I-61**	 **I-62**
I-63	 **I-64**

 **I-65**	 **I-66**
 **I-67**	 **I-68**
 **I-69**	 **I-70**
 **I-71**	 **I-72**
 **I-73**	 **I-74**
 **I-75**	 **I-76**

 I-77	 I-78
 I-79	 I-80
 I-81	 I-82
 I-83	 I-84
 I-85	 I-86
 I-87	 I-88

 I-89	 I-90
 I-91	 I-92
 I-93	 I-94
 I-95	 I-96
 I-97	 I-98
 I-99	 I-100

[0066] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к любому соединению, выбранному из соединений, указанных в приведенной выше таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей, для ингибирования AHR.

4. Варианты применения, состав (лекарственная форма), введение и фармацевтически приемлемые композиции

[0067] Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, эфир или соль эфира и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основу. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таковым, чтобы быть эффективным для поддающегося измерению ингибирования AHR в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению является таковым, чтобы быть эффективным для поддающегося измерению ингибирования AHR в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению получена в форме для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению получена в форме для перорального введения пациенту.

[0068] Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[0069] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основа» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или основе, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым они входят в состав лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или основы, которые могут быть применены в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, такие как человеческий альбумин сыворотки крови, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

[0070] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другие производные соединения согласно настоящему изобретению, которые при введении пациенту способны обеспечить, либо

напрямую, либо опосредованно, соединение согласно настоящему изобретению, или ингибирующий активный метаболит, или его остаток.

[0071] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, посредством спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает в себя подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, внутрисиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый и интракраниальный инъекционные или инфузионные методы. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Данные суспензии могут быть получены по технологиям, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые основы и растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла.

[0072] Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, могут быть применены для получения инъекционных препаратов, так как они являются природными фармацевтически приемлемыми маслами, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечные спиртовые разбавители или диспергаторы, такие как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для целей приготовления лекарственной формы также могут быть использованы другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие эмульгирующие агенты

или усилители биодоступности, которые широко применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

[0073] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В таблетках для перорального применения широко используемые носители включают в себя лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсулы, пригодные для применения разбавители включают в себя лактозу и высушенный кукурузный крахмал. В случае, когда для перорального применения необходима водная суспензия, то действующее вещество объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также могут быть добавлены определенные подслащивающие, вкусовые или окрашивающие агенты.

[0074] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть изготовлены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое при комнатной температуре имеет твердую форму, но становится жидким при температуре прямой кишки и, таким образом, плавится в прямой кишке для высвобождения лекарства. Такие материалы включают в себя масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[0075] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, особенно в случае, если мишень терапии включает в себя зоны или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечного тракта. Подходящую лекарственную форму для местного применения легко изготовить для каждой из указанных зон или органов.

[0076] Местное применение для нижней части кишечного тракта может быть выполнено в лекарственной форме ректального суппозитория (см. выше) или в подходящей лекарственной форме для клизмы. Также могут быть применены трансдермальные пластыри для местного применения.

[0077] Для местного применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть изготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителе. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не

ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин (liquid petrolatum), белый вазелин (white petrolatum), пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемом носителе. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[0078] Для офтальмологического применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде микронизированной суспензии в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным pH с добавлением консерванта, такого как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

[0079] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с технологиями, широко известными в области техники изготовления лекарственных средств, и могут быть получены в виде растворов в водном хлориде натрия, с включением бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

[0080] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в форме для перорального введения. Такие составы могут быть введены вместе с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[0081] Количество соединений согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с веществами-носителями для получения композиции в форме для однократного применения, может меняться в зависимости от получающего лечение пациента, конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции следует изготавливать такими,

чтобы пациенту, получающему данные композиции, могла быть введена доза ингибитора 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[0082] Следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для каждого отдельного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств и решение лечащего врача, а также тяжесть конкретного подвергаемого лечению заболевания. Количество соединения настоящего изобретения в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[0083] Активность соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора AHR, может быть определена *in vitro* или *in vivo*. Определение эффективности соединений согласно настоящему изобретению *in vivo* может быть выполнено с использованием моделей ожирения или метаболического синдрома на животных, например, моделей на грызунах или приматах. Исследование на клетках может быть выполнено с использованием, например, клеточных линий, выделенных из ткани, экспрессирующей AHR. Дополнительно могут быть выполнены биохимические анализы или анализы на основании механизма действия, например, анализы транскрипции с помощью очищенного белка, нозерн-блоттинг, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и т. д. Анализ *in vitro* включает методы анализа, в которых определяют морфологию клетки, эксперессию белка и/или цитотокчичность, активность ингибирования фермента, и/или вытекающие функциональные последствия обработки клеток соединениями согласно настоящему изобретению. В альтернативных методах анализа *in vitro* количественно определяют способность ингибитора связываться внутри клетки с молекулами белка или нуклеиновой кислоты. Связывание с ингибитором может быть определено путем радиомечения ингибиторов перед связыванием, выделение молекулярного комплекса ингибитор/мишень и определение количества радиоактивно меченных связей. В качестве альтернативы, связывание с ингибитором может быть определено проведением эксперимента по конкурентному связыванию, в котором новые ингибиторы инкубируют с очищенными белками или нуклеиновыми кислотами, связанными с известными радиолигандами. Подробные условия проведения анализа соединения, применяемого в данном изобретении в качестве ингибитора AHR, представлены в примерах ниже. Вышеупомянутые методы анализа являются иллюстративными и не подразумевают

ограничение объема настоящего изобретения. Квалифицированный практик способен понять, что могут быть выполнены модификации стандартных методов анализа с целью разработки равноценных методов анализа, в которых получают такой же результат.

[0084] В настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» относятся к регрессированию, облегчению, задержке наступления или замедлению прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или более его симптомов согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации терапия может быть введена после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации терапия может быть введена в отсутствие симптомов. Например, терапия может быть введена предрасположенному субъекту до проявления симптомов (например, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Терапия может быть продолжена после того, как симптомы устранены, например, с целью предотвращения или замедления наступления их рецидива.

[0085] Соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению могут быть введены с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести метаболического нарушения или состояния, рака, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, паразитической инфекции (например, малярии), аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, нарушения, связанного с костями, заболевания печени или нарушений со стороны сердца.

[0086] В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению могут быть введены с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести заболевания, связанного с AHR.

[0087] Необходимое точное количество может меняться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, его режима введения и тому подобного. Соединения настоящего изобретения предпочтительно получают в единичной лекарственной форме для облегчения введения и однородности дозы. Выражение «единичная лекарственная форма» в настоящем документе относится к физически отдельной единице агента, подходящего для пациента, которому предназначено лечение. Следует понимать, однако, что суммарное суточное применение соединений и композиций настоящего изобретения будет определено лечащим врачом в

рамках обоснованного врачебного решения. Специфические эффективные уровни дозы для каждого отдельного пациента или организма будут зависеть от множества факторов, включая нарушение, требующее лечения, и тяжесть данного нарушения; активность конкретного применяемого соединения, конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету у пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; препараты, применяемые в комбинации или совпадающие в приеме с конкретным применяемым соединением и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[0088] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены людям и животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или тому подобных, в зависимости от тяжести подвергаемой лечению инфекции. В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения могут быть введены перорально или парентерально при уровнях дозы примерно от 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно примерно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, с достижением желаемого терапевтического эффекта.

[0089] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного соединения жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульсификаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерол, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложный эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[0090] Инъекционные формы, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть изготовлены в соответствии с известной технологией с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агенты. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые основы и растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера по фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителей или суспендирующих сред. Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, для изготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновую кислоту.

[0091] Инъекционные лекарственные формы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через бактериозадерживающий фильтр или путем включения в состав стерилизующего агента в виде стерильной твердой композиции, которая может быть растворена или диспергирована в стерильной воде или иной стерильной инъекционной среде перед использованием.

[0092] Для того, чтобы пролонгировать эффект соединения настоящего изобретения, часто необходимо замедлить всасывание соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть выполнено с помощью применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения далее зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и формы кристаллов. В качестве альтернативы, замедление всасывания парентеральновводимой формы соединения производится путем растворения или суспендирования соединения в масляной основе. Лекарственные формы инъекционных депо изготавливают путем образования микрокапсулированных матриц с соединениями в биологически разрушаемых полимерах, такие как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера, можно управлять скоростью высвобождения соединения. Примеры других биологически разрушаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Лекарственные формы инъекционных депо также изготавливают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями тела.

[0093] Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела, и, таким образом, плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

[0094] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дифосфат кальция и/или a) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, b) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, c) увлажнители, такие как глицерин, d) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, задерживающие раствор, такие как парафин, f) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерола моностеарат, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В виде капсулы, таблетки и пилюли, лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

[0095] Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителя в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и иные покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут также входить в композицию, из которой идет высвобождение только активного ингредиента (-ов), или предпочтительно, в определенном отделе кишечного тракта,

необязательно, с отсроченным высвобождением. Примеры композиций включения, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного вида также могут быть применены в качестве наполнителя в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[0096] Активные соединения могут быть также в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы в виде таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и иные покрытия, хорошо известные в технике изготовления фармацевтических форм. В таких твердых лекарственных формах активные соединения могу быть смешаны по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, скользящие вещества при таблетировании и иные вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсулы, таблетки и пилюли, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут также входить в композицию, из которой идет высвобождение только активного ингредиента (-ов), или предпочтительно, в определенном отделе кишечного тракта, необязательно, с отсроченным высвобождение. Примеры композиций включения, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски.

[0097] Лекарственные формы для наружного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами при необходимости. Также подразумевается, в объем настоящего изобретения входят офтальмологические формы, ушные капли и глазные капли. Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Также могут быть

использованы усилители поглощения для повышения скорости проникновения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем применения мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Применение и способы лечения

[0098] В соответствии с одним из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования AHR в биологическом образце, включающему этап приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению, или композицией, содержащей указанное соединение.

[0099] Термин «биологический образец» в настоящем документе включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; биоптат, полученный от млекопитающего или его экстракты; а также кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие биологические жидкости организма или их экстракты.

[00100] Ингибирование ферментов в биологическом образце может быть применено для множества целей, известных специалистам в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, биологические исследования, исследования экспрессии генов и идентификацию биологической мишени.

[00101] Другой вариант реализации согласно настоящему изобретению относится к способу ингибирования AHR у пациента, включающему этап введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

[00102] Предложенные соединения представляют собой ингибиторы AHR и, таким образом, могут быть применены для лечения одного или более нарушений, связанных с активностью AHR. Таким образом, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения AHR-опосредованного нарушения, включающий этап введения нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно настоящему изобретению или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

[00103] В настоящем документе термины «AHR-опосредованные» нарушения, заболевания и/или состояния, используемые в настоящем описании, означают любое заболевание или иное вредоносное состояние, к которому имеет известное отношение AHR или его мутант. Соответственно другой вариант реализации согласно настоящему изобретению относится к

лечению или облегчению тяжести одного или более заболеваний, к которому имеет известное отношение AHR или его мутант.

[00104] AHR-опосредованные нарушения хорошо изучены в данной области техники. Взаимосвязь между AHR и AHR-опосредованными нарушениями, заболеваниями и/или состояниями, указанными в настоящем описании, надежно установлена в соответствующих областях техники. Например, см.: Uyttenhove *et al.*, «Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase» *Nature Medicine*, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray *et al.*, «AH RECEPTOR LIGANDS IN CANCER: FRIEND AND FOE» *Nat. Rev. Cancer* December 2014, vol. 14(12), pages 801–814; Moon *et al.*, «Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer» *J. ImmunoTherapy of Cancer*, 2015 vol 3, page 51; Ishida *et al.*, «Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with c poor prognosis and cigarette smoke» *Int. J. Cancer* July 2015 vol. 15, no. 137(2), pages 299-310; Ishida *et al.*, «Activation of aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer» *Carcinogenesis* February 2010 vol. 31(2), pages 287-295. Su *et al.*, «Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer» *Anticancer Res.* September 2013, vol. 33(9), pages 3953-3961; Peng *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9» *BMC Cell Biol.* April 2009 vol. 16; pages 10-27; Jin *et al.*, «Aryl hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection» Toxicol Sci. August 2010, vol. 116(2), pages 514–522; Head *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity» *Biochem. Pharmacol.* Febraury 2009 vol. 15; no. 77(4), pages 642-53; Jin *et al.*, «New insights into the role of aryl hydrocarbon receptor in the function of $CD11c^+$ cells during respiratory viral infection» *Eur. J. Immunol.* June 2014, vol. 44(6), pages 1685-98; Nguyen *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research» *Front Immunol.* October 2014, vol. 29, no. 5, page 551; Esser *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor in immunity» *Trends in Immunology*, Vol.30, No.9.

[00105] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения одного или более нарушений, заболеваний и/или состояний, причем указанное нарушение, заболевание или состояние представляет собой пролиферативное заболевание, такое как рак, воспалительное нарушение или вирусную инфекцию.

[00106] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака или иного пролиферативного нарушения, включающий введение соединения или композиции настоящего изобретения пациенту с раком или иным пролиферативным нарушением. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака или иного пролиферативного нарушения включает введение соединения и композиции согласно настоящему изобретению млекопитающему. В некоторых вариантах реализации млекопитающее является человеком.

[00107] В настоящем документе термины «ингибирование рака» и «ингибирование пролиферации раковых клеток» относится к ингибированию роста, деления, созревания или жизнеспособности раковых клеток и/или вызыванию гибели раковых клеток, индивидуально или в совокупности с другими раковыми клетками благодаря цитотоксичности, дефициту питательных веществ или индуцированию апоптоза.

[00108] Примеры тканей, содержащих раковые клетки, пролиферацию которых ингибируют посредством соединений и композиций, приведенных в настоящем описании, и против которых могут быть применены способы, приведенные в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, молочную железу, предстательную железу, головной мозг, кровь, костный мозг, печень, поджелудочную железу, кожу, почку, толстую кишку, яичник, легкое, яичко, половой член, щитовидную железу, паращитовидную железу, гипофиз, тимус, сетчатку, сосудистую оболочку глаза, конъюнктиву, селезенку, голову, шею, трахею, желчный пузырь, прямую кишку, слюнную железу, надпочечник, горло, пищевод, лимфатические узлы, потовые железы, сальные железы, мышцы, сердце и желудок.

[00109] В некоторых вариантах реализации рак, для лечения которого применяют соединения или композиции согласно настоящему изобретению, представляет собой меланому, липосаркому, рак легкого, рак груди, рак предстательной железы, лейкоз, рак почки, рак пищевода, рак головного мозга, лимфому или рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой первичную эффузионную лимфому (ПЭЛ).

[00110] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения пролиферативного заболевания, выбранного из доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, желудочных опухолей, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, семенников, урогенитального тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной

железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы или рака желудочно-кишечного тракта, в частности карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы или опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, увеличения предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, плоскоклеточной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких, лимфом, ходжкинских и неходжкинских, макроглобулинемии Вальденстрема, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, нарушения, вызываемого MYD88, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), ДВККЛ типа ABC, нарушения, вызываемого ИЛ-1, тлеющей или индолентной множественной миеломы или лейкоза.

[00111] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, приводя, например, к снижению повреждения тканей, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделированию или прогрессированию заболевания. Воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают астму любого типа или генеза, включая как эндогенную (неаллергическую) астму и экзогенную (аллергическую) астму, астму легкой степени, астму средней степени, астму тяжелой степени, бронхиальную астму, бронхиальную астму физического напряжения, профессиональную бронхиальную астму и астму, вызванную следующими бактериальными инфекциями. Следует понимать, что лечение астмы также включает лечение субъектов, например возрастом менее 4 или 5 лет, у которых имеются симптомы стридорозного дыхания и которым поставлен или может быть поставлен диагноз «дети с стридорозным дыханием» («wheezy infants»), установленной категории пациентов с серьезными проблемами со здоровьем и на данный момент часто называемых астматиками начальной или ранней стадии.

[00112] Профилактическую эффективность при лечении астмы подтверждают по снижению частоты или тяжести симптоматического приступа, например острого астматического или бронхоконстрикторного приступа, по улучшению функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она может дополнительно быть подтверждена по снижению необходимости в другой симптоматической терапии, такой как терапия для или направленная на ограничение или прекращение симптоматического приступа при его

возникновении, например, противоспалительная или бронхолитическая. Профилактический положительный эффект при астме может, в частности, быть очевиден у субъектов, склонных к «утренним приступам» («morning dipping»). «Утренний приступ» является общепризнанным астматическим синдромом, свойственным значительному проценту астматиков и характеризующимся приступом астмы, например, примерно между 4-мя и 6-ю часами утра, то есть в момент, существенно отдаленный во времени при обычных условиях от какой-либо ранее введенной симптоматической терапии против астмы.

[00113] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены при других воспалительных или обструктивных заболеваниях дыхательных путей и состояниях, для которых применимо настоящее изобретение, и включают острое повреждение легкого (ОПЛ), острый респираторный дистресс-синдром/ респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), хроническое обструктивное заболевание легких, дыхательных путей или легкого (ХОБЛ, ХОБДП или COLD), включая связанные с ними хронический бронхит или одышку, эмфизему, а также обострение гиперактивности дыхательных путей вследствие иной лекарственной терапии, в частности, иной ингаляционной лекарственной терапии. Настоящее изобретение также может быть применено для лечения бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь ими, острый, арахисовый (arachidic), катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит. Дополнительно воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, как правило профессиональное, заболевание легких, часто сопровождаемое обструкцией дыхательных путей, либо хроническое, либо острое, и вызываемое многократным вдыханием пылей) любого типа и генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и бассиноз.

[00114] Что касается противоспалительной активности, в частности, связанной с ингибированием активации эозинофилов, соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения ассоциированных с эозинофилией нарушений, например, эозинофилии, в частности, ассоциированных с эозинофилией нарушений дыхательных путей (например, с возникновением паталогической эозинофильной инфильтрации легочных тканей), включая гиперэозинофилию, так как она оказывает воздействие на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, ассоциированные с эозинофилией нарушения дыхательных путей, следующие за или сопровождаемые синдромом

Леффлера, эозинофильную пневмонию, паразитарные (в частности, многоклеточные) заражения (включая тропическую эозинофилию), бронхопульмональный аспергиллез, узелковый полиартериит (включая синдром Черджа-Строса), эозинофильную гранулему и ассоциированные с эозинофилией нарушения, влияющие на дыхательные пути, вызванные реакцией на лекарственный препарат.

[00115] Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения воспалительных или аллергических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, эритематозной волчанки, системной красной волчанки, обыкновенной пузырчатки, слоистой пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, обыкновенных угрей и других воспалительных или аллергических состояний кожи.

[00116] Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения других заболеваний или состояний, таких как заболевания или состояния, имеющие воспалительный компонент, например, лечения заболеваний и состояний глаз, таких как аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит и воспалительное заболевание, которое может включать в себя аутоиммунные реакции или иметь аутоиммунный компонент или этиологию, включая аутоиммунные нарушения со стороны кроветворной системы (например, гемолитическая анемия, гипопластическая анемия, врожденная апластическая анемия и идиопатическая тромбоцитопения), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелая миастения, синдром Стивена-Джонсона, идиопатическая целиакия, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника, глютеновая болезнь, периодонтит, заболевание гиалиновых мембран, заболевание почек, заболевание почечных клубочков, алкогольная болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринная орбитопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легкого, псориатический артрит, системный ювениальный

идиопатический артрит, криопирин-связанный периодический синдром, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений), хроническая гранулематозная болезнь, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукома, заболевание сетчатки, старение, головная боль, боль, комплексный регионарный болевой синдром, гипертрофия сердца, потеря мышечной массы, нарушения катаболизма, ожирение, задержка развития плода, гиперхолестеримия, заболевание сердца, хроническая сердечная недостаточность, мезотелиома, ангидротическая эктодермальная дисплазия, заболевание Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, наследственный синдром перемежающейся лихорадки, астма (аллергическая и неаллергическая, легкая, средняя, тяжелая, при бронхите и физическом напряжении), острое повреждение легкого, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилия, гиперчувствительность, анафилаксия, назальный синусит, аллергия глаз, заболевания, вызванные вдыханием диоксида кремния, ХОБЛ (уменьшение повреждений, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), заболевание легких, кистозный фиброз, вызванные кислотой повреждения легких, легочная гипертензия, полинейропатия, катаракта, воспаление мышц в совокупности с системным склерозом, дерматомиозит, полимиозит, миозит с включенными тельцами, тяжелая миастения, тироидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, диабет 1-го типа или диабет 2-го типа.

[00117] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвержено лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из острой и хронической подагры, хронического подагрического артрита, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (СЮИА), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС) или остеоартрита.

[00118] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из заболевания, опосредованного TH17. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное TH17, выбрано из системной красной волчанки, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, включая болезнь Крона или язвенный колит.

[00119] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из аллергических нарушений, имеющих отношение к синдрому Шегрена, остеоартрита, состояний глаз, таких как аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит.

[00120] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, обыкновенной пузырчатки, слоистой пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза и других воспалительных или аллергических состояний кожи.

[00121] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение может быть применено для лечения вирусных инфекций, заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения вирусного заболевания, выбранного из ретровирусных заболеваний, таких как ВИЧ-1, ВИЧ-2, человеческий вирус Т-клеточного лейкоза первого типа (HTLV-I), HTLV-II, HTLV-III, вирус иммунодефицита обезьян (ВИО), лимфаденопатия-ассоциированный вирус (LAV-2), Т-лимфотропный вирус-I обезьян (STLV-I), STLV-II, STLV-III, В-лимфотропный вирус обезьян (SBL), вирус лейкоза гиббонов (GALV), вирус лейкоза коров (BLV), вирус инфекционной анемии лошадиных (EIAV), вирус лейкоза кошек (FELV), вирус лейкоза мышей (MuLV), вирус лейкоза птиц (ALV); другие вирусные инфекции, такие как Hepadnaviridae (гепатит В); Herpesviridae (вирус простого герпеса тип I, вирус простого герпеса тип II, Варицелла-Зостер, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус); Parvoviridae (человеческий парвовирус В-19); Papovaviridae (вирусы папилломы человека тип 1-60, JC и BK); поксвирус (натуральная оспа, белая оспа, вакциния, оспа обезьян, коровья оспа, ложная коровья оспа или вирус псевдооспы коров, парапокс или Орф-вирус, контагиозный моллюск) и раковые заболевания, лимфомы и другие лейкозы.

Комбинированная терапия

[00122] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, требующего лечения, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения данного состояния, могут быть введены в комбинации с соединениями и композициями согласно настоящему изобретению. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению».

[00123] В некоторых вариантах реализации представленное соединение или его композицию вводят в комбинации с другими противораковыми, цитотоксическими или химиотерапевтическими агентами пациенту, нуждающемся в этом.

[00124] В некоторых вариантах реализации противораковые или химиотерапевтические агенты, используемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, метформин, фенформин, буформин, иматиниб, нилотиниб, гефинитиб, сунитиниб, карфилзомиб, салиноспорамид А, ретиноевую кислоту, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид, азатиоприн, меркаптопурин, доксифлуридин, фторурацил, гемцитабин, метотрексат, тиогуанин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, этопозид, тенипозид, тафлупозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, актиномицин, доксорубицин, даунорубицин, валрубицин, идарубицин, эпирубицин, пликамицин, митомицин, митоксантрон, мелфалан, бусульфан, капецитабин, пеметрексед, эпотилоны, 13-цис-ретиноевую кислоту, 2-CdA, 2-хлордезоксиаденозин, 5-азацитидин, 5-фторурацил, 5-FU, 6-меркаптопурин, 6-MP, 6-TG, 6-тиогуанин, абраксан, Аккутан (Accutane®), Актиномицин-D, Адриамицин (Adriamycin®), Адруцил (Adrucil®), Афинитор (Afinitor®), Агрилин (Agrylin®), Ала-Корт (Ala-Cort®), Алдеслейкин, Алемтузумаб, ALIMTA, Алитретиноин, Алкабан-AQ (Alkaban-AQ®), Алкеран (Alkeran®), полностью транс-ретиноевую кислоту, интерферон-Альфа, Альтретамин, Аметоптерин, Амифостин, Аминоглутетимид, Анагрелид, Анандрон (Anandron®), Анастрозол, Арабинозилцитозин, Ara-C, Аранесп (Aranesp®), Аредиа (Aredia®), Аримидекс (Arimidex®), Аромазин (Aromasin®), Арранон (Arranon®), триоксид мышьяка, Арзерра (Arzerra™), аспаргиназу, ATPA, Авастин (Avastin®), Азацитидин, BCG, BCNU, Бендамустин, Бевацизумаб, Бексаротен, BEXXAR®, Бикалутамид, BiCNU, Бленоксан (Blenoxane®), Блеомицин, Бортезониб, Бусулфан, Бусулфекс (Busulfex®), C225, лейковорин кальция, Кампат (Campath®), Камптосар (Camptosar®), Камптотецин-11, Капецитабин, Carac™, Карбоплатин, Кармустин, Кармустин Wafer, Казодекс

(Casodex®), CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Церубидин (Cerubidine®), Цетуксимаб, Хлорамбуцил, Цитроворум Фактор, Кладрибин, Кортизон, Космеген (Cosmegen®), CPT-11, Цитадрен (Cytadren®), Цитозар-U (Cytosar-U®), Цитоксан (Cytoxan®), Дакарбазин, Дакоген, Дактиномицин, Дарбепоэтин Альфа, Дазатиниб, Дауномицин, Даунорубицин гидрохлорид, Даунорубицин липосомальный, ДауноКсом (DaunoXome®), Декадрон, Децитабин, Дельта-Кортеф (Delta-Cortef®), Дельтасон (Deltasone®), Денилейкин, Дифтитокс, DepoCyt™, дексаметазон, дексаметазон ацетат, дексаметазон натрия фосфат, дексазон, декстразоксан, DHAD, DIC, Диодекс, доцетаксел, Доксил (Doxil®), Доксорубицин, Доксорубицин липосомальный, Дроксиа (Droxia™), DTIC, DTIC-Dome®, Дуралон (Duralone®), Эфудекс (Efudex®), Элигард (Eligard™), Элленс (Ellence™), Элоксатин (Eloxatin™), Эльспар (Elspar®), Эмцит (Emcyt®), Эпирубицин, Эпоэтин Альфа, Эрбитукс, Эрлотиниб, L-аспарагиназа Erwinia, Эстрамустин, Этиол, Этопофос (Etopophos®), этопозид, этопозид фосфат, Эулексин (Eulexin®), Эверолимус, Эвиста (Evista®), Эксеместан, Фарестон (Fareston®), Фаслодекс (Faslodex®), Фемару (Femara®), филграстим, флоксуридин, Флудару (Fludara®), Флударабин, Фторплекс (Fluoroplex®), фторурацил, фторурацил (крем), флуоксиместерон, флутамид, фолиновая кислота, FUDR®, Фулвестрант, Г-КСФ, гефинитиб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамицин, Гемзар Гливек (Gemzar Gleevec™), Глиадел (Gliadel®) Wafer, ГМ-КСФ, Гозерелин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Галогентестин (Halotestin®), Герцептин (Herceptin®), Гексадрол, Гексален (Hexalen®), гексаметилмеламин, HMM, Гикамтин (Hycamtin®), Гидреа (Hydrea®), Гидрокорт Ацетат (Hydrocort Acetate®), гидрокортизон, гидрокортизон натрий фосфат, гидрокортизон натрий сукцинат, гидрокортон фосфат, гидроксимочевину, Ибритумомаб, Ибритумомаб, Тиуксетан, Идамицин (Idamycin®), Идарубицин Ифекс (Idarubicin Ifex®,) ИФ-альфа, Ифосфамид, ИЛ-11, ИЛ-2, Иматиниб мезилат, Имидазол карбоксамид, Интерферон альфа, Интерферон Альфа-2b (конъюгат с ПЭГ), Интерлейкин-2, Интерлейкин-11, Интрон А (Intron A®) (интерферон альфа-2b), Иресcу (Iressa®), Иринотекан, изотретиноин, Иксабепилон, Иксемпру (Ixempra™), Кидролазу (Kidrolase®), Ланакорт (Lanacort®), Лапатиниб, L-аспарагиназу, LCR, Леналидомид, Летрозол, Лейковорин, Лейкеран, Лейкин (Leukine™), Лейпорид, Леурокристин, Леустатин (Leustatin™), Липосомальный Ara-C, Liquid Pred®, Ломустин, L-PAM, L-Сарколизин, Лупрон (Lupron®), Лупрон Депо (Lupron Depot®), Матулан (Matulane®), Максидекс, мехлорэтамин, мехлорэтамина гидрохлорид, Медралон (Medralone®), Медрол (Medrol®), Мегас (Megace®), мегестрол, мегестрол Ацетат,

Мелфалан, Меркаптопурин, Месну, Меснекс (Mesnex™), метотрексат, метотрексат натрия, метилпреднизолон, Метикортен (Meticorten®), митомицин, Митомицин-С, Митоксантрон, М-Преднизол (M-Prednisol®), МТС, МТХ, Мустарген (Mustargen®), Мустин, Мутамицин (Mutamycin®), Милеран (Myleran®), Милоцел (Mylocel™), Милотарг (Mylotarg®), Навелбин (Navelbine®), Неларабин, Неосар (Neosar®), Неуласту (Neulasta™), Неймегу (Neumega®), Нейпоген (Neupogen®), Нексавар (Nexavar®), Ниладрон (Nilandron®), Нилотиниб, Нилутамид, Нипент (Nipent®), хлорметин (Nitrogen Mustard), Новалдекс (Novaldex®), Новантрон (Novantrone®), Энплейт (Nplate), октреотид, октреотид ацетат, Офатумумаб, Онкоспар (Oncospar®), Онковин (Oncovin®), Онтак (Ontak®), Онксал (Onxal™), Опрелвекин, Опрапред (Orapred®), Оразон (Orasone®), оксалиплатин, паклитаксел, паклитаксел, связанный с белками, Памидронат, Панитумумаб, Панретин (Panretin®), Параплатин (Paraplatin®), Пазопаниб, Педиапред (Pediapred®), ПЭГ интерферон, Пэгаспаргаза, Пэгфилгарстим, ПЭГ-ИНТРОН (PEG-INTRON™), ПЭГ-L-аспарагиназа, ПЕМЕТРЕКСЕД (PEMETREXED), Пентостатин, Фенилаланин Мустард, Палтинол (Platinol®), Палтинол-AQ (Platinol-AQ®), преднизолон, преднизон, Прелон (Prelone®), Прокарбазин, ПРОКРИТ (PROCRIT®), Пролейкин (Proleukin®), имплантат Пролифепроспан 20 с Кармустином, Пуринтол (Purinethol®), Ралоксифен, Ревлимид (Revlimid®), Реуматрекс (Rheumatrex®), Ритуксан (Rituxan®), Ритуксимаб, Роферон-А (Roferon-A®) (Интерферон альфа-2а), Ромиплостим, Рубекс (Rubex®), рубидомицина гидрохлорид, Сандостатин (Sandostatin®), Сандостатин LAR (Sandostatin LAR®), Сарграмостим, Солу-Кортеф (Solu-Cortef®), Солу-Медрол (Solu-Medrol®), Сорафениб, Спрайсел (SPRYCEL™), STI-571, стрептозоцин, SU11248, Сунитиниб, Сутент (Sutent®), Тамоксифен, Тарцеву (Tarceva®), Таргретин (Targretin®), Тасигну (Tasigna®), Таксол (Taxol®), Таксотер (Taxotere®), Темодар (Temodar®), Темозоломид, Темсиролимус, Тенипозид, ТЕСПА, Талидомид, Таломид (Thalomid®), ТераЦис (TheraCys®), Тиогуанин, Тиогуанин Таблоид (Thioguanine Tabloid®), Тиофосфоамид, Тиоплекс (Thioplex®), Тиотепа, TICE®, Топосар (Toposar®), Топотекан, Торемифен, Торисел (Torisel®), Тозитумомаб, Трастузумаб, Треанда (Treanda®), Третиноин, Трексалл (Trexall™), Тризенокс (Trisenox®), TSPA, ТАЙКЕРБ (TYKERB®), VCR, Вектибикс (Vectibix™), Велбан (Velban®), Велкад (Velcade®), Вепезид (VePesid®), Везаноид (Vesanoid®), Виадур (Viadur™), Видазу (Vidaza®), винбластин, винбластина сульфат, Винкасар PFS (Vincasar PFS®), винкристин, винорелбин, винорелбин тартрат, VLB, VM-26, вориностат, вотриент, VP-16, Вумон (Vumon®), Кселоду (Xeloda®), Заносар (Zanosar®), Зевалин (Zevalin™), Зинекард (Zinecard®), Золадекс

(Zoladex®), золедроновую кислоту, Золинзу, Зомета (Zometa®) или комбинации любых из вышеуказанных агентов.

[00125] В некоторых вариантах реализации комбинация 2 или более терапевтических агентов может быть введена совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации комбинация 3 или более терапевтических агентов может быть введена совместно с соединениями согласно настоящему изобретению.

[00126] Другие примеры агентов-ингибиторов согласно настоящему изобретению также могут быть объединены и включают без ограничения: витамины и биологически активные добавки, противораковые вакцины, терапию при нейтропении (например, Г-КСФ, филграстим, леноrрастим), терапию при тромбоцитопении (например, переливание крови, эритропоэтин), ингибиторы киназы PI3 (PI3K), ингибиторы MEK, ингибиторы mTOR, ингибиторы CPT1, активаторы AMPK, ингибиторы PCSK9, ингибиторы сайт-1-протеазы SREBP, ингибиторы HMG КоА-редуктазы, антиэметики (например, антагонисты рецептора 5-HT_3, антагонисты допамина, антагонисты рецептора NK1, антагонисты гистаминовых рецепторов, каннабиноиды, бензодиазепины или антихолинергетики), терапию при болезни Альцгеймера, такую как Арисепт (Aricept®) и Экселон (Excelon ®); терапию при болезни Паркинсона, такую как L-ДОФА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (РС), такие как интерферон-бета (например, Авонекс (Avonex®) и Ребиф (Rebif®)), Копаксон (Copaxone®) и митоксантрон; терапию для лечения астмы, такую как альбутерол и Сингуляр (Singulair®); агенты для лечения шизофрении, такие как зипрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы ФНО, антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1 RA), азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалази; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинстеразы, ингибиторы МАО, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и агенты против болезни Паркинсона; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины, фибраты, ингибиторы всасывания холестерина, секвестранты желчных кислот и ниацин; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды,

холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические агенты и факторы роста; агенты для лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин; и противодиабетические агенты, такие как бигуаниды (метформин, фенформин, буформин), тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон, троглитазон), производные сульфонилмочевины (толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (миглитол, акарбоза), инкретиномиметики (эксенатид, лираглютид, таспоглютид), аналоги гастроингибиторного пептида, ингибиторы DPP-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин), аналоги амилина (прамлинтид), инсулин и аналоги инсулина.

[00127] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую композицию вводят в комбинации с десенсибилизирующими агентами, моноклональными или поликлональными антителами или лекарственными средствами на основе миРНК.

[00128] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания, нарушения или состояния путем введения нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов. Такие дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой малые молекулы или рекомбинантные биологические агенты и включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Лодин (Lodine®)) и целекоксиб, колхицин (Колкрис (Colcrys®)), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобные, пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (Улорик (Uloric®)), сульфасалазин (Азулфидин (Azulfidine®)), противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (Плаквенил (Plaquenil®)) и хлорохин (Арален (Aralen®)), метотрексат (Ревматрекс (Rheumatrex®)), соли золота, такие как ауротиоглюкоза (Солганал (Solganal®)), ауротиомалат (Миокризин (Myochrysine®)) и ауранофин (Ридаура (Ridaura®)), Д-пеницилламин (Депен (Depen®) или Купримин (Cuprimine®)), азатиоприн (Имуран (Imuran®)), циклофосфамид (Цитоксан (Cytoxan®)), хлорамбуцил (Лейкеран (Leukeran®)), циклоспорин (Сандиммун (Sandimmune®)), лефлуномид (Арава (Arava®)) и агенты «анти-ФНО», такие как этанерцепт (Энбрел (Enbrel®)), инфликсимаб (Ремикад (Remicade®)), голимумаб (Симпони (Simponi®)), цертолизумаб регол (Цимзия (Cimzia®)) и адалимумаб (Хумира (Humira®)), агенты «анти-

ИЛ-1», такие как анакинра (Кинерет (Kineret®)) и рилонацепт (Аркалист (Arcalyst®)), канакинумаб (Иларис (Ilaris®)), ингибиторы Jak, такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (Ритуксан (Rituxan ®)), «анти-Т-клеточные» агенты, такие как абатацепт (Оренсия (Orencia®)), агенты «анти-ИЛ-6», такие как тоцилизумаб (Актемра (Actemra®)), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (Синвиск (Synvisc®) или Гиалган (Hyalgan®)), моноклональные антитела, такие как танезцмаб, антикоагулянты, такие как гепарин (Кальцинпарин (Calcinparine®) или Ликвемин (Liquaemin®)) и варфарин (Коумадин (Coumadin®)), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (Ломотил (Lomotil®)) и лоперамид (Имодиум (Imodium®)), агенты, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алозетрон (Лотронекс (Lotronex®)), лубипростон (Амитизу (Amitiza®)), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (МираЛакс (MiraLax®)), Дульколакс (Dulcolax®), Корректол (Correctol®) и Сенекот (Senokot®), антихолинергетики или противоспазматические средства, такие как дицикломин (Бентил (Bentyl®)), Сингулар (Singulair®), агонисты бета-2, такие как альбутерол (Вентолин (Ventolin®) HFA, Провентил (Proventil®) HFA), левальбутерол (Ксопенекс (Xopenex®)), метапротеренол (Алупент (Alupent®)), пирбутерола ацетат (Максаир (Maxair®)), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерол ксинафоат (Серевент (Serevent®)) и формотерол (Форадил (Foradil®)), антихолинергетические агенты, такие как ипратропия бромид (Атровент (Atrovent®)) и тиотропий (Спириву (Spiriva®)), ингаляционные кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионат (Бекловент (Beclovent®), Qvar® и Вансерил (Vanceril®)), триамцинолон ацетонид (Азмакорт (Azmacort®)), моментазон (Астманекс (Asthmanex®)), будесонид (Пульмокорт (Pulmocort®)) и флунизолид (Аэробид (Aerobid®)), Афвиар (Afviar®), Симбикорт (Symbicort®), Дулера (Dulera®), кромолин натрия (Интал (Intal®)), метилксантины, такие как теофиллин (Тео-Дур (Theo-Dur®), Theolair®, Сло-бид (Slo-bid®), Унифил (Uniphyl®), Тео-24 (Theo-24®)) и аминофиллин, антитела IgE, такие как омализумаб (Ксолар (Xolair®)), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (Ретровир (Retrovir®)), абакавир (Зиаген (Ziagen®)), абакавир/ламивудин (Эпзиком (Epzicom®)), абакавир /ламивудин/зидовудин (Тризивир (Trizivir®)), диданозин (Видекс (Videx®)), эмтрицитабин (Эмтрива (Emtriva®)), ламивудин (Эпивир (Epivir®)), ламивудин/зидовудин (Комбивир (Combivir®)), ставудин (Зерит (Zerit®)) и залцитабин (Гивид®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (Рескриптор (Rescriptor®)), эфавиренз (Сустиву (Sustiva®)), невирапин (Вирамун

(Viramune®)) и этравирин (Интеленс (Intelence®)), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (Виреад (Viread®)), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (Агенеразу (Agenerase®)), атазанавир (Реатаз (Reyataz®)), дарунавир (Презисту (Prezista®)), фосампренавир (Лексиву (Lexiva®)), индинавир (Криксиван (Crixivan®)), лопинавир и ритонавир (Калетра (Kaletra®)), нелфинавир (Вирацепт (Viracept®)), ритонавир (Норвир (Norvir®)), саквинавир (Фортовазу (Fortovase®) или Инвиразу (Invirase®)) и типранавир (Аптивус (Aptivirus®)), ингибиторы проникновения в клетку, такие как энфувиртид (Фузеон (Fuzeon®)) и маравирок (Селзентри (Selzentry®)), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (Исентресс (Isentress®)), доксорубицин (Гидродаунорубицин (Hydrodaunorubicin®)), винкристин (Онковин (Oncovin®)), бортезомиб (Велкад (Velcade®)) и дексаметезон (Декадрон (Decadron®)) в комбинации с леналидомидом (Ревлимид (Revlimid®)) или любую их комбинацию(и).

[00129] В некоторых вариантах реализации представленное соединение вводят в комбинации с противовирусным агентом, включая, например, ацикловир, пенцикловир, цидофовир, идоксуридин, зидовудин, рибаварин, амантадин, фоскарнет, диданозин, ацикловир, ганцикловир, цидофовир, залцитабин, римантадин, калацикловир, фамцикловир, абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин, зидовудин, зидовудин-ламивудин, ТРИЗИВИР (зидовудин, ламивудин, абакавир), ЭПЗИКОМ (абакавир-ламивудин), ТРУВАДА (тенофовир-эмтрицитабин), эфавиренз, невирапин и делавирдин, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир-ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир. В некоторых вариантах реализации противовирусные агенты представляют собой агент против гриппа, включая, например, римантадин, амантадин, озелтамивир и занамивир.

[00130] Данные дополнительные агенты могут быть введены отдельно от композиции, содержащей соединения согласно настоящему изобретению, как часть многократного режима дозирования. В качестве альтернативы данные агенты могут являться частью единой лекарственной формы, полученной путем смешивания с соединением согласно настоящему изобретению в единой композиции. При введении как части многократного режима дозирования два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или с разницей во времени между их введениями, обычно с разницей в пять часов между их введениями.

[00131] В настоящем документе термин «комбинация», «объединенный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или совместно в единичной дозированной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единичная дозированная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основу.

[00132] Количество обоих, предложенного соединения и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с носителями для получения единичной дозированной лекарственной формы, могут меняться в зависимости от получающего лечение субъекта и конкретного режима введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению следует изготавливать так, чтобы могла быть введена доза предложенного изобретения 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00133] В указанных композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Таким образом, количество дополнительного терапевтического агента в такой композиции будет меньше, чем оно необходимо при монотерапии с использованием только данного терапевтического агента. В такой композиции может быть введена доза дополнительного терапевтического агента 0,01 - 100 мкг/кг массы тела/сутки.

[00134] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, будет не больше чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в раскрытой в настоящем изобретении композиции будет находиться в диапазоне примерно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей данный агент в качестве единственного терапевтического активного агента.

[00135] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и один или более дополнительных

терапевтических агентов. Терапевтический агент может быть введен совместно с соединением согласно настоящему изобретению или может быть введен до или после введения соединения согласно настоящему изобретению. Подходящие терапевтические агенты описаны более подробно ниже. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть введено в пределах 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5, часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов перед терапевтическим агентом. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть введено в пределах 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5, часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после терапевтического агента.

[00136] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено лекарственное средство (medicament), содержащее по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

ПРИМЕРЫ

[00137] Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых иллюстративных вариантах реализации соединения получают в соответствии со следующими общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие способы отражают синтез определенных соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, могут быть применены ко всем соединениям, а также подклассам и формам каждого из этих соединений, описанных в настоящем описании.

Пример 1A

DRE-анализ репортерного гена люциферазы

[00138] AHR связывается с чувствительными к диоксину элементами (от англ. dioxin responsive elements, DRE), расположенными выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности AHR является активация репортерного гена, такого как ген люциферазы, расположенного ниже одного или нескольких элементов DRE. Активность люциферазы будет отражать активацию и ингибирование AHR в клетках, экспрессирующих его репортер.

[00139] Линию клеток мыши Hepa1-6 или Hepa-1c1c7 или другую линию клеток мыши с DRE-люциферазным репортером, либо стабильно, либо временно трансфицированную, высевали в среды в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° C в CO_2-инкубаторе. Аналогично, линию клеток человека HepG2 или другую линию клеток человека с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° C в CO_2-инкубаторе.

[00140] На следующий день добавляли активирующий AHR лиганд, такой как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоксиловый сложный метиловый эфир), VAF347, BNF (бета-нафтофлавон), FICZ (6-формилиндоло(3,2-b)карбазол или другие лиганды AHR, совместно с антагонистом AHR или без него.

[00141] Клетки инкубировали в течение 4, 15 или 24 часов или другого промежутка времени и затем лизировали для определения активности люциферазы в качестве регистрируемого показателя активации или ингибирования AHR. Люциферазу определяли с помощью коммерческого набора, такого как набор Promega Luciferase, или любого набора или реагентов, которые обеспечивают субстрат-люциферин для определения активности люциферазы. Уровень люциферазы при добавлении только активирующего лиганда соответствовал максимальному сигналу, в то время как люцифераза без лиганда соответствовала минимальному сигналу. Значения IC_{50} определяли как концентрацию, которая ингибирует половину активности люциферазы. Анализируемые соединения и их значения IC_{50} показаны в таблице 2 ниже.

[00142] В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC_{50} в диапазоне 5-20 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 5$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 1$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0{,}1$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0{,}01$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0{,}001$ мкМ.

[00143] В таблице 2 значения IC_{50} представлены как A, B, C и D, причем A представляет собой $IC_{50} < 0{,}5$ мкМ; B представляет собой диапазон IC_{50} от 0,5 до 1,0 мкМ; и C представляет собой диапазон IC_{50} от 1,0 до 1,5 мкМ; и D представляет собой $IC_{50} > 1{,}5$ мкМ. Номера соединений, приведенных в таблице 2, соответствуют номерам соединений и соответствующих структур, представленным в таблице 1 выше.

Таблица 2. Значения IC_{50} для выбранных соединений, проанализированных в соответствии с примером 1А.

Соединение	IC_{50}
I-1	D
I-2	D
I-3	D
I-4	D
I-5	A
I-6	D
I-7	D
I-8	D
I-9	D
I-10	D
I-11	D
I-12	B
I-13	D
I-14	D
I-15	C
I-16	D
I-17	-
I-18	A
I-19	D
I-20	A
I-21	D
I-22	A
I-23	A
I-24	A
I-25	A
I-26	D
I-27	B
I-28	-
I-29	A
I-30	D
I-31	D
I-32	D
I-33	-
I-34	-
I-35	-
I-36	D
I-37	D
I-38	-
I-39	-
I-40	-
I-41	-
I-42	-
I-43	-

Пример 1B

DRE-анализ репортерного гена люциферазы (альтернативный способ)

[00144] AHR связывается с чувствительными к диоксину элементами (DRE), расположенными выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности AHR является активация репортерного гена, такого как ген люциферазы, расположенного ниже одного или нескольких элементов DRE. Активность люциферазы будет отражать активацию и ингибирование AHR в клетках, экспрессирующих его репортер.

[00145] Линию клеток мыши Hepal-6 или Hepa-lclc7 или другую линию клеток мыши с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° C в CO_2-инкубаторе, или соединение и агонист были добавлены во время посева. Аналогичным образом, линию клеток человека HepG2 или другую линию клеток человека с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° C в CO_2-инкубаторе, или соединение и агонист были добавлены во время посева.

[00146] В то время, когда клетки высевают, или после инкубации в течение ночи добавляли активирующий AHR лиганд, такой как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоксиловый сложный метиловый эфир), VAF347, BNF (бета-нафтофлавон), FICZ (6-формилиндоло(3,2-b)карбазол или другие лиганды AHR, совместно с антагонистом AHR или без него.

[00147] Клетки инкубировали в течение 4, 15 или 24 часов или другого промежутка времени и затем лизировали для определения активности люциферазы в качестве регистрируемого показателя активации или ингибирования AHR. Люциферазу определяли с помощью коммерческого набора, такого как набор Promega Luciferase, или любого набора или реагентов, которые обеспечивают субстрат-люциферин для определения активности люциферазы. Уровень люциферазы при добавлении только активирующего лиганда соответствовал максимальному сигналу, в то время как люцифераза без лиганда соответствовала минимальному сигналу. Значения IC_{50} определяли как концентрацию, которая ингибирует половину активности люциферазы. Исследованные соединения и их значения IC_{50} показаны в таблице 3 ниже.

[00148] В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC_{50} 5-20 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 5$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 1$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0{,}1$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0{,}01$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0{,}001$ мкМ.

[00149] Активность определенных соединений согласно настоящему изобретению, полученная в результате анализа указанным выше методом, представлена в таблице 3 ниже.

[00150] В таблице 3 значения IC_{50} представлены как A, B, C и D, причем A представляет собой $IC_{50} < 0{,}5$ мкМ; B представляет собой диапазон IC_{50} от 0,5 до 1,0 мкМ; и C представляет собой диапазон IC_{50} от 1,0 до 1,5 мкМ; и D представляет собой $IC_{50} > 1{,}5$ мкМ.

Таблица 3. Значения IC_{50} для выбранных соединений, проанализированных в соответствии с примером 1B.

Соединение	IC_{50}
I-44	A
I-45	B
I-46	A
I-47	D
I-48	A
I-49	D
I-50	D
I-51	A
I-52	D
I-53	D
I-54	D
I-55	D
I-56	D
I-57	D
I-58	D
I-59	D
I-60	D
I-61	D
I-62	D
I-63	D
I-64	D
I-65	B
I-66	B
I-67	B
I-68	D

I-69	D
I-70	A
I-71	D
I-72	D
I-73	D
I-74	D
I-75	B
I-76	D
I-77	D
I-78	B
I-79	D
I-80	D
I-81	C
I-82	C
I-83	D
I-84	A
I-85	D
I-86	D
I-87	D
I-88	D

Пример 2

AHR-зависимая экспрессия генов

[00151] Клетки мышей Hepa1-6 или Hepa-1c1c7 или другую линию клеток мыши высевают в среду в планшеты (6-луночные, 12-луночные или другие планшеты) и инкубируют в течение ночи при 37°C в CO_2-инкубаторе; или клетки HepG2 человека или другую линию клеток человека высевают в среду в планшеты (6-луночные, 12-луночные или другие планшеты) и инкубируют в течение ночи при 37° C в CO_2-инкубаторе.

[00152] На следующий день добавляли активирующий AHR лиганд, такой как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоксиловый сложный метиловый эфир), VAF347, BNF (бета-нафтофлавон), ICZ (6-формилиндоло(3,2-b)карбазол или другие лиганды AHR, совместно с антагонистом AHR или без него. Клетки инкубируют в течение 4, 15 или 24 часов или другого промежутка времени, а затем клетки лизируют для получения РНК. РНК может быть получена с помощью набора для выделения РНК, такого как Qiagen, или с помощью любого другого метода выделения РНК. Экспрессию генов определяют с помощью количественной RT-PCR с использованием зондов для специфических генов, включая конститутивные гены, такие как Gapdh, β-актин или другие конститутивно

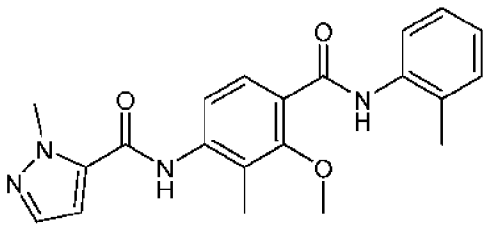
экспрессируемые гены для нормализации. AHR-зависимые гены, подлежащие исследованию, включают, но не ограничиваются ими: cyp1a1, cyp1b1, AHRR, IDO1, IDO2, cox2, IL6, VEGFA, cyclinD1, cdc2, MMP-9, c-myc.

Пример 3

[00153] AHR-зависимую экспрессию генов определяют в образцах тканей, таких как опухоль или печень. РНК подвергают экстракции из ткани с помощью таких методов, как набор для выделения РНК, такой как Qiagen, или с помощью любого другого метода выделения РНК, известного специалисту в данной области техники. Экстракция РНК может быть осуществлена из общих клеток или клеток после сортировки для определенных популяций клеток, таких как опухолевые клетки, опухоль-ассоциированные Т-клетки, опухоль-ассоциированные миелоидные клетки или другие. Экспрессию генов определяют с помощью количественной RT-PCR с использованием зондов для специфических генов, включая конститутивные гены, такие как Gapdh, β-актин или другие конститутивно экспрессируемые гены для нормализации. AHR-зависимые гены, подлежащие исследованию, включают, но не ограничиваются ими: cyp1a1, cyp1b1, AHRR, IDO1, IDO2, cox2, IL6, VEGFA, cyclinD1, cdc2, MMP-9, c-myc.

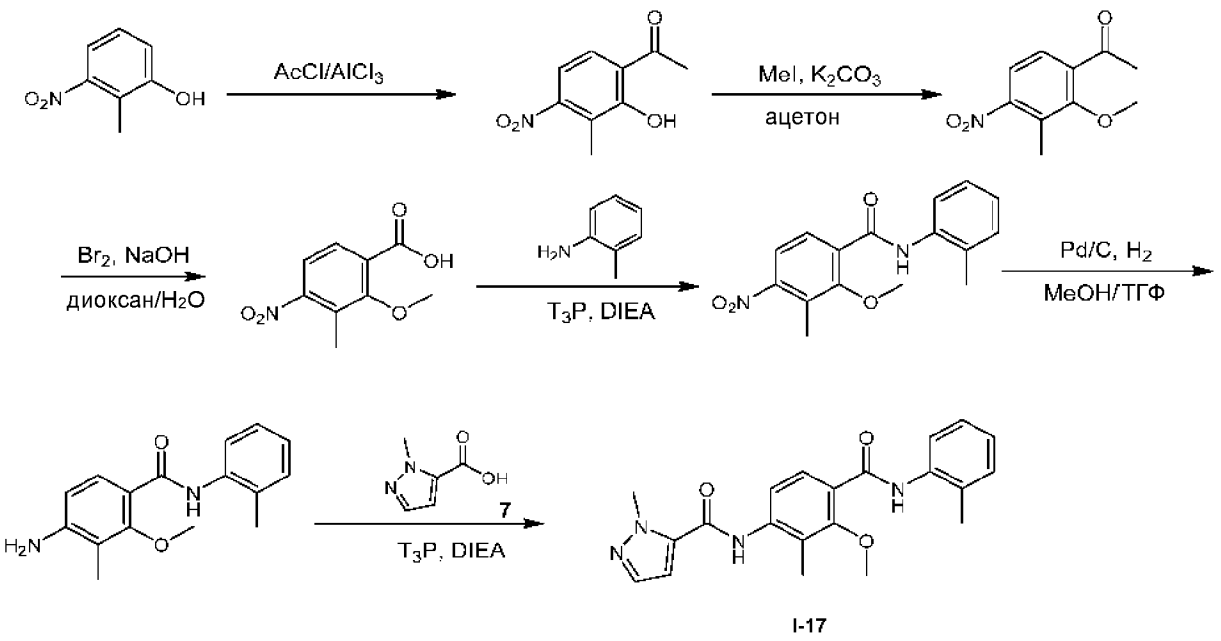
Пример 4

Синтез соединения I-17



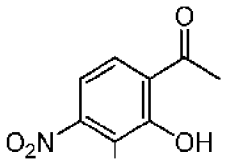
I-17

Схема синтеза:



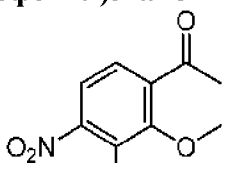
I-17

Этап 1: **1-(2-Гидрокси-3-метил-4-нитрофенил)этанон**



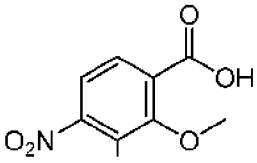
[00154] К раствору 2-метил-3-нитро-фенола (2 г, 13,06 ммоль, 1 экв.) в нитробензоле (30 мл) добавляли $AlCl_3$ (2,09 г, 15,67 ммоль, 1,2 экв.) и ацетилхлорид (1,33 г, 16,98 ммоль, 1,21 мл, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. NaOH (80 мл), затем фильтровали. Фильтрат подвергали экстракции этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные водные слои подкисляли с помощью *конц.* HCl для доведения pH до = 3-4, экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; Колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии SepaFlash® 24 g, элюент: градиент 8~10% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин), получая 1-(2-гидрокси-3-метил-4-нитро-фенил)этанон (800 мг, 3,93 ммоль, выход 30,1%, чистота 96%) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 5 ppm 12,84 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 196,1 $[M+H]^+$.

Этап 2: **1-(2-Метокси-3-метил-4-нитрофенил)этанон**



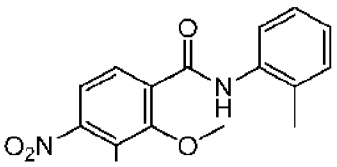
[00155] К раствору 1-(2-гидрокси-3-метил-4-нитро-фенил)этанона (200 мг, 983,75 мкмоль, 1 экв.) в ацетоне (12 мл) добавляли K_2CO_3 (679,82 мг, 4,92 ммоль, 5,0 экв.) и MeI (1,40 г, 9,84 ммоль, 612,43 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; Колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии SepaFlash® 4 g, элюент: градиент 5~10% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин), получая 1-(2-метокси-3-метил-4-нитро-фенил)этанон (200 мг, 927,35 мкмоль, выход 94,3%, чистота 97%) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 5 ppm; 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 210,2 $[M+H]^+$.

Этап 3: **2-Метокси-3-метил-4-нитробензойная кислота**



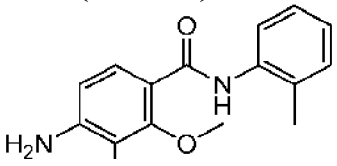
[00156] К раствору NaOH (556,41 мг, 13,91 ммоль, 15 экв.) в H_2O (8 мл) добавляли Br_2 (592,80 мг, 3,71 ммоль, 191,23 мкл, 4,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. К указанному выше раствору добавляли раствор 1-(2-метокси-3-метил-4-нитро-фенил)этанона (200 мг, 927,35 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до 20 °C и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли 3 М раствора HCl для доведения pH до 3-4, затем разбавляли H_2O (15 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (15 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-метокси-3-метил-4-нитро-бензойную кислоту (180 мг, 767,15 мкмоль, выход 82,7%, чистота 90%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 5 ppm 13,44 (ушир. s, 1H), 7,85-7,49 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 194,0 $[M+H]^+$.

Этап 4: **2-Метокси-3-метил-4-нитро-*N*-(о-толил)бензамид**



[00157] К раствору 2-метокси-3-метил-4-нитро-бензойной кислоты (180 мг, 767,15 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли 2-метиланилин (164,40 мг, 1,53 ммоль, 164,40 мкл, 2,0 экв.), T3P (2,44 г, 3,84 ммоль, 2,28 мл, 50%, 5,0 экв.) и DIPEA (495,74 мг, 3,84 ммоль, 668,12 мкл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; Колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии SepaFlash® 4 g, элюент: градиент 10~15% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин), получая 2-метокси-3-метил-4-нитро-*N*-(*о-толил*)бензамид (160 мг, 527,46 мкмоль, выход 68,8%, чистота 99%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 9,54 (ушир. s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 301,0 $[M+H]^+$.

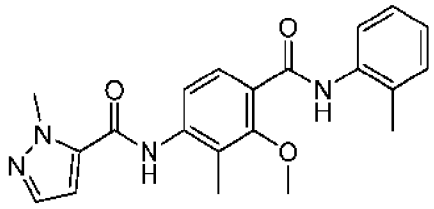
Этап 5: **4-Амино-2-метокси-3-метил-*N*-(о-толил)бензамид**



[00158] К раствору 2-метокси-3-метил-4-нитро-*N*-(*о-толил*)бензамида (160 мг, 527,46 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) и ТГФ (4 мл) добавляли Pd/C (70 мг, 10%). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H_2 несколько раз. Смесь перемешивали при 20 °C в атмосфере H_2 (15 psi) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-амино-2-метокси-3-метил-*N*-(о-толил)бензамид (140 мг, 486,82 мкмоль, выход 92,3%, чистота 94%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,91 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H),

7,10-7,03 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 284,9 $[M+H]^+$.

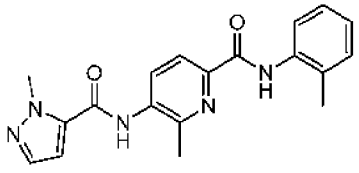
Этап 6: **N-(3-Метокси-2-метил-4-(о-толилкарбамоил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (I-17)**



[00159] К раствору 4-амино-2-метокси-3-метил-*N*-(*о-толил*)бензамида (70 мг, 243,41 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (46,05 мг, 365,12 мкмоль, 1,5 экв.), DIEA (157,29 мг, 1,22 ммоль, 211,98 мкл, 5,0 экв.) и T_3P (774,48 мг, 1,22 ммоль, 723,82 мкл, 50%, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в условиях HCl; колонка: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм*30 мм, 5 мкм;подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN];B%: 33%-53%,12мин), получая *N*-[3-метокси-4-(о-толилкарбамоил)фенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (соединение I-17, 24,56 мг, 67,13 мкмоль, выход 27,6%, чистота 99,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,77 (dd, *J* = 5,5, 7,7 Гц, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,167,11 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 379,1 $[M+H]^+$.

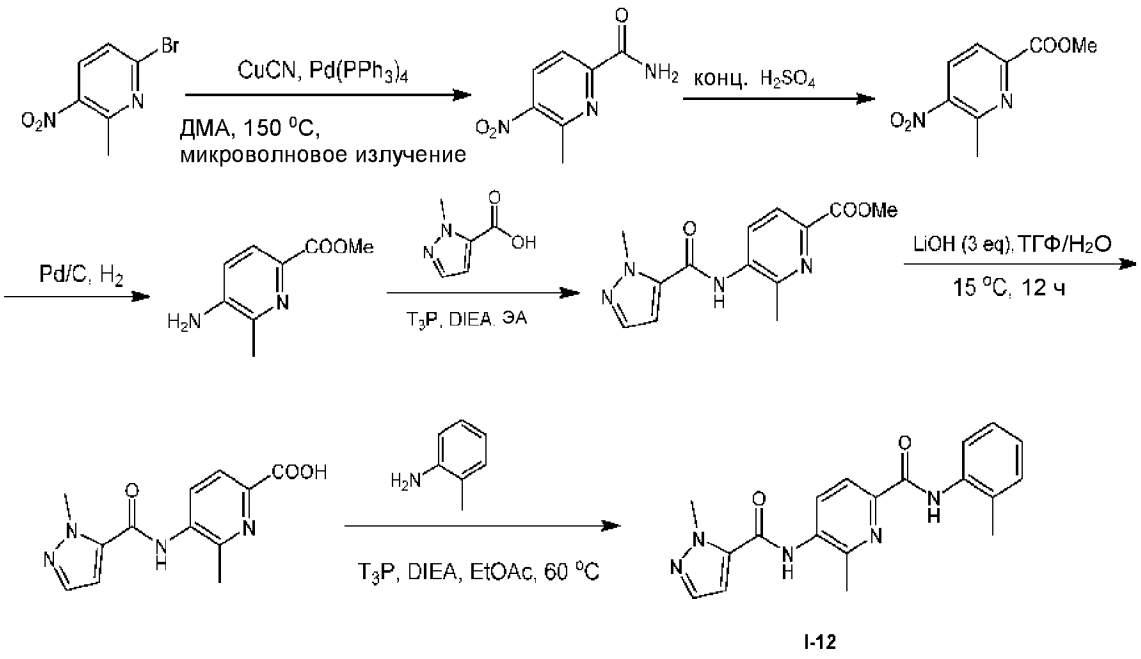
Пример 5

Синтез соединения I-12



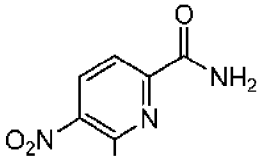
I-12

Схема синтеза:



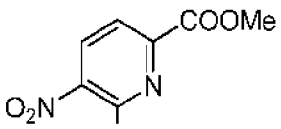
I-12

Этап 1: **6-Метил-5-нитропиколинамид**



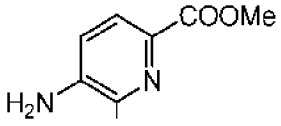
[00160] К раствору 6-бром-2-метил-3-нитро-пиридина (8 г, 36,86 ммоль, 1 экв.) в DMA (15 мл) добавляли CuCN (13,21 г, 147,45 ммоль, 32,21 мл, 4 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (2,13 г, 1,84 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 150 °C при обработке микроволновым излучением в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (20 мл) и фильтровали. Фильтрат подвергали экстракции EtOAc (30 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,3), получая 6-метил-5-нитропиколинамид (690 мг, 3,76 ммоль, выход 10,2%, чистота 98,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,98 (ушир. s, 1H), 2,82 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 182,1 $[M+H]^+$.

Этап 2: **Метил-6-метил-5-нитропиколинат**



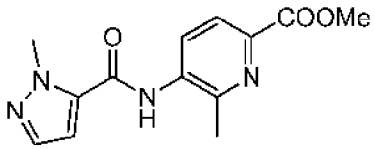
[00161] К раствору 6-метил-5-нитро-пиридин-2-карбоксамида (690 мг, 3,76 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (10 мл) добавляли *конц.* H_2SO_4 (1,85 г, 18,82 ммоль, 1,00 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), смесь подвергали экстракции EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный метил-6-метил-5-нитропиколинат (660 мг, 3,11 ммоль, выход 82,5%, чистота 92,3%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,37 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,93 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 197,1 $[M+H]^+$.

Этап 3: **Метил-5-амино-6-метилпиколинат**



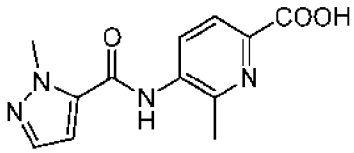
[00162] К раствору метил-6-метил-5-нитро-пиридин-2-карбоксилат (730 мг, 3,43 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (80 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 Psi) при 13 °C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,50) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая неочищенный метил-5-амино-6-метилпиколинат (577 мг, 3,29 ммоль, выход 95,7%, чистота 94,7%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,75 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,89-3,84 (m, 3H), 2,38-2,36 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 167,1 $[M+H]^+$.

Этап 4: **Метил-6-метил-5-(1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)пиколинат**



[00163] К раствору метил-5-амино-6-метил-пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 569,87 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли DIEA (220,95 мг, 1,71 ммоль, 297,78 мкл, 3 экв.), 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (71,87 мг, 569,87 мкмоль, 1 экв.) и T_3P (1,09 г, 1,71 ммоль, 1,02 мл, чистота 50%, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (5 мл), смесь подвергали экстракции EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/4, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,62), получая метил-6-метил-5-(1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)пиколинат (145 мг, 503,82 мкмоль, выход 88,4%, чистота 95,3%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,61 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,27-4,18 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 274,9 $[M+H]^+$.

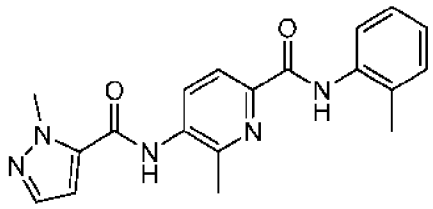
Этап 5: **6-Метил-5-(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)пиколиновая кислота**



[00164] К раствору метил-6-метил-5-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксилата (145 мг, 503,82 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли LiOH (36,20 мг, 1,51 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 12 °C в течение 12 ч. Добавляли H_2O (5 мл), pH смеси доводили до значения 3-4 с помощью 3 н. раствора HCl, проводили экстракцию посредством ДХМ/*i*-PrOH (20 мл x3, об./об. = 3/1). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенную 6-метил-5-(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)пиколиновую кислоту (120 мг, 461,10 мкмоль, выход 91,5%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,20-7,98 (m,

2H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 261,0 $[M+H]^+$.

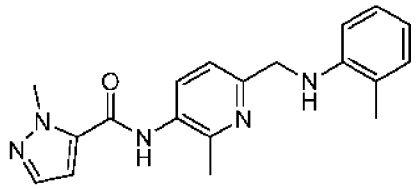
Этап 6: **6-Метил-5-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-N-(о-толил)пиколинамид (I-12)**



[00165] К раствору 6-метил-5-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (120 мг, 461,10 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли DIEA (178,78 мг, 1,38 ммоль, 240,94 мкл, 3 экв.), 2-метиланилин (74,11 мг, 691,65 мкмоль, 74,11 мкл, 1,5 экв.) и T_3P (880,27 мг, 1,38 ммоль, 822,68 мкл, чистота 50% в EtOAc, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и смесь подвергали экстракции EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (прибор: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм*30 мм, 5 мкм / подвижная фаза A: вода(0,05%HCl)-ACN/ подвижная фаза B:Ацетонитрил/градиент:40-70(B%) / скорость потока: 25 мл/мин/ скорость прогона: 12 мин), получая 6-метил-5-(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)-*N*-(о-толил)пиколинамид (соединение I-12, 73,56 мг, 190,65 мкмоль, выход 41,3%, чистота 100%, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,29-8,24 (m, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 350,2 $[M+H]^+$.

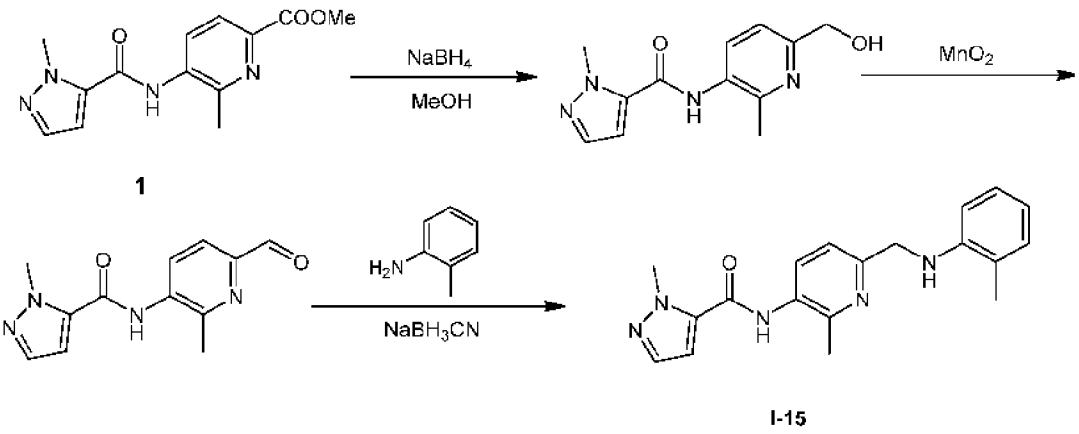
Пример 6

Синтез I-15

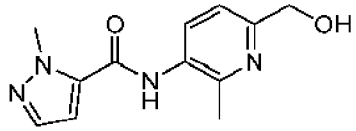


I-15

Схема синтеза:

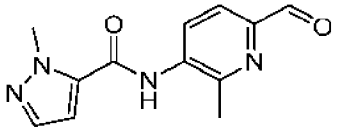


Этап 1: ***N*-[6-(Гидроксиметил)-2-метил-3-пиридил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



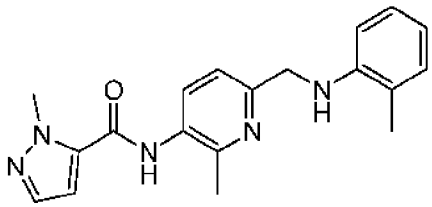
[00166] К раствору метил-6-метил-5-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]пиридин-2-карбоксилата (250 мг, 884,15 мкмоль, 1 экв.) в безводном MeOH (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (100,34 мг, 2,65 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 ч. H_2O (10 мл) добавляли и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,20), получая *N*-[6-(гидроксиметил)-2-метил-3-пиридил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (136 мг, 552,25 мкмоль, выход 62,5%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,80 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,19-4,10 (m, 3H), 2,48 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 246,9 $[M+H]^+$.

Этап 2: ***N*-(6-формил-2-метил-3-пиридил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00167] К раствору *N*-[6-(гидроксиметил)-2-метил-3-пиридил]-2-метилпиразол-3-карбоксамида (116 мг, 471,04 мкмоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (3 мл) добавляли MnO_2 (204,76 мг, 2,36 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЭА = 0/1, R_f = 0,65) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт *N*-(6-формил-2-метил-3-пиридил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (110 мг, 362,99 мкмоль, выход 77,1%, чистота 80,6%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,95 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,50 (ушир. s, 1H), 7,03 (ушир. s, 1H), 5,50 (s, 3H), 2,62 (ушир. s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 244,9 $[M+H]^+$.

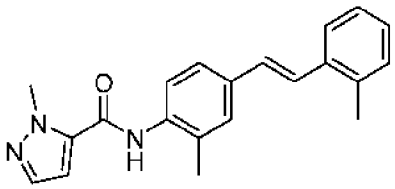
Этап 3: **2-Метил-N-[2-метил-6-[(2-метиланилино)метил]-3-пиридил]пиразол-3-карбоксамид (I-15)**



[00168] К раствору *N*-(6-формил-2-метил-3-пиридил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (110 мг, 362,99 мкмоль, 1 экв.) в безводном MeOH (3 мл) добавляли 2-метиланилин (58,34 мг, 544,49 мкмоль, 58,34 мкл, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 5 мин, добавляли одной порцией $NaBH_3CN$ (68,43 мг, 1,09 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H_2O в качестве элюентов, в кислой среде, Прибор: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм/ подвижная фаза: вода(0,05%HCl)-ACN/градиент: B от 15% до 35% в течение 10 мин/скорость потока: 25 мкл/мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-6-[(2-метиланилино)метил]-3-пиридил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-15, 37,73 мг, 100,75 мкмоль, выход 23,2%, чистота 99,3%, соль 3HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,47 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,75 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 336,1 $[M+H]^+$.

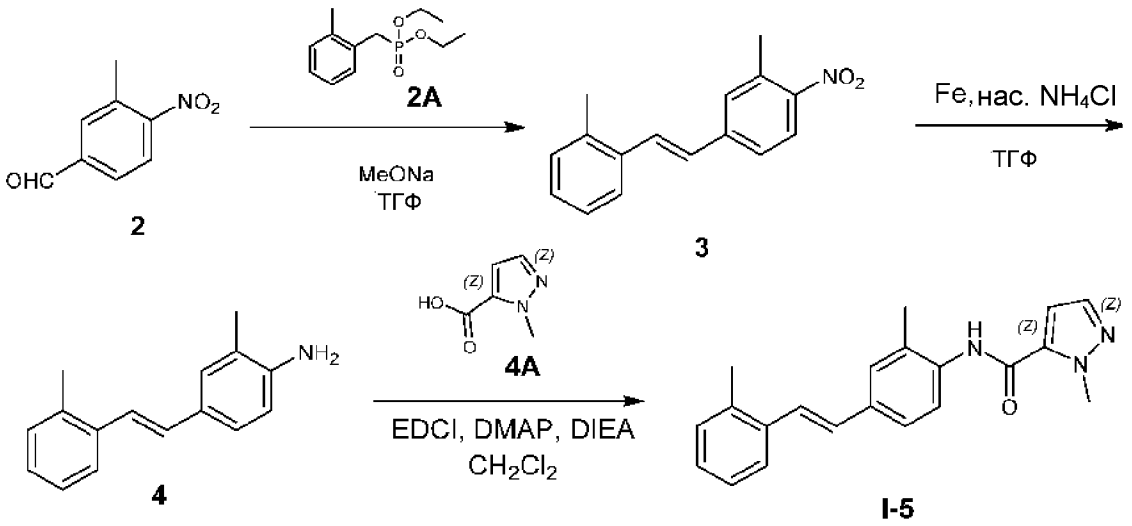
Пример 7

Синтез I-5

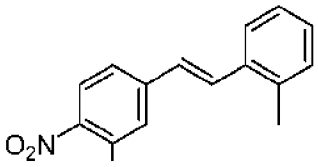


I-5

Схема синтеза:



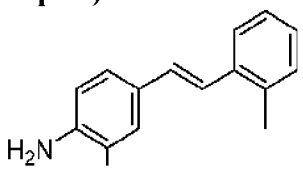
Этап 1: **(E)-2-метил-4-(2-метилстирил)-1-нитробензол**



[00169] К раствору диэтил-2-метилбензил-фосфоната (соединение 2A, 500 мг, 2,06 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли CH_3ONa (123 мг, 2,27 ммоль) при 0 °C, смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин, затем охлаждали до 0 °C, добавляли раствор 3-метил-4-нитробензальдегида (соединение 2, 375 мг, 2,27 ммоль) в ТГФ (6 мл), смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,92) показала, что образовалась одна новая точка. Смесь концентрировали в вакууме, получая масло желтого цвета. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный

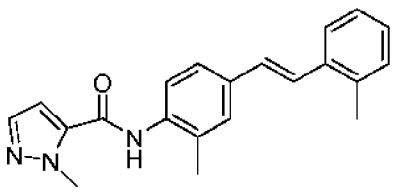
эфир:этилацетат = 100:0 до 50:50), получая (E)-2-метил-4-(2-метилстирил)-1-нитробензол (соединение 3, 290 мг, выход 56%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Этап 2: **(E)-2-метил-4-(2-метилстирил)анилин**



[00170] К раствору (E)-2-метил-4-(2-метилстирил)-1-нитробензола (соединение 3, 290 мг, 1,14 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Fe (320 мг, 5,72 ммоль), нас. NH_4Cl (15 мл), смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,60) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали 10 мл CH_2Cl_2 три раза. Фильтрат отделяли, затем водный слой подвергали экстракции CH_2Cl_2 (5 мл * 3), объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая твердое вещество желтого цвета. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:0 до 50:50), получая (E)-2-метил-4-(2-метилстирил)анилин (соединение 4, 110 мг, выход 43%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Этап 3: **(E)-1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилстирил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (I-5)**

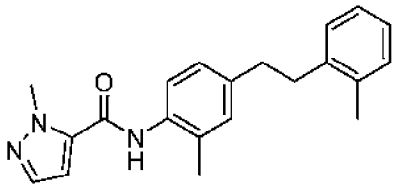


[00171] К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (соединение 4A, 81 мг, 0,640 ммоль), DIEA (286 мг, 2,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли EDCI (189 мг, 0,985 ммоль), DMAP (90 мг, 0,739 ммоль) при -5 °C, затем смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, добавляли (E)-2-метил-4-(2-метилстирил)анилин (соединение 4, 110 мг, 0,493 ммоль), смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 11

часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,60) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали в вакууме, получая масло желтого цвета. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:0 до 60:40), получая (E)-1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилстирил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-5, 65 мг, выход 39%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 7,66 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,52 ~ 7,58 (m, 2 H), 7,49 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,32 ~ 7,44 (m, 2 H), 7,16 ~ 7,23 (m, 3 H), 7,05 ~ 7,14 (m, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 332,3 $[M+H]^+$.

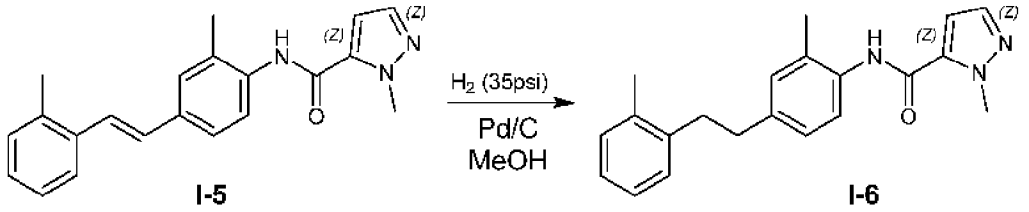
Пример 8

Синтез I-6



I-6

Схема синтеза:

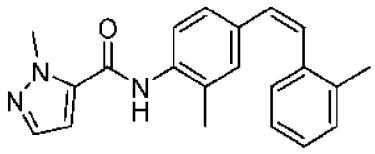


[00172] К раствору (E)-1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилстирил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение I-5, 40 мг, 0,121 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10 мг), смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2, давление составляло 35 psi. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,57) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (10 мл *3), фильтрат концентрировали в вакууме, получая 1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилphenэтил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-6, 19 мг, выход 47%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,74 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 7,44 ~ 7,55 (m, 2 H), 7,06

~ 7,19 (m, 6 H), 6,64 (s, 1 H), 4,24 (s, 3 H), 2,81 ~ 2,93 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 334,3 $[M+H]^+$.

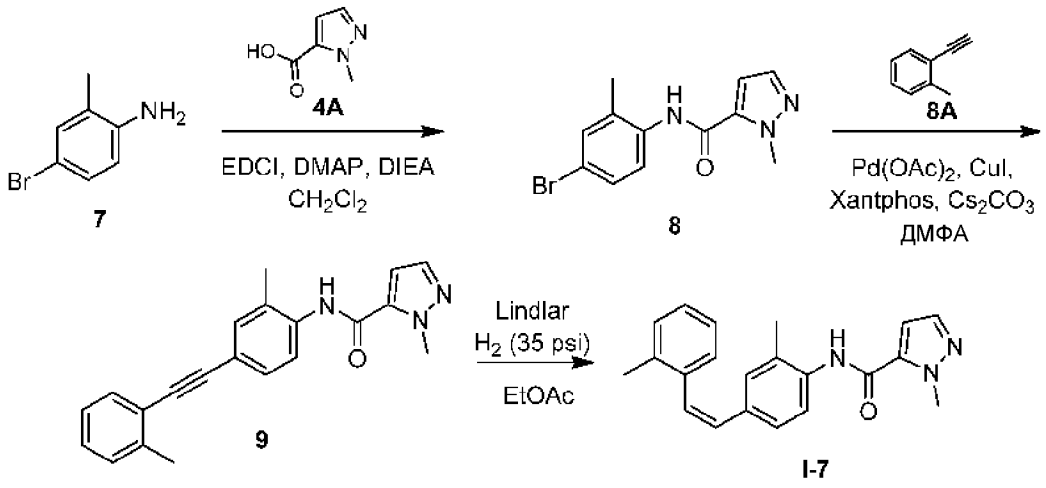
Пример 9

Синтез I-7

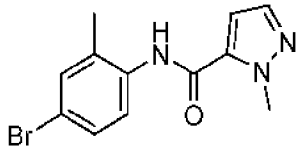


I-7

Схема синтеза:



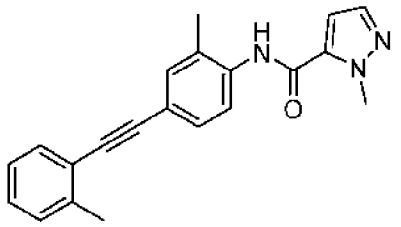
Этап 1: **N-(4-бром-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид**



[00173] К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (соединение 4A, 4,07 г, 32,2 ммоль), DIEA (12,2 г, 94,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли EDCI (10,3 г, 53,7 ммоль) и DMAP (3,94 г, 32,2 ммоль) при -5 °C, смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин в атмосфере N_2. затем добавляли 4-бром-2-метиланилин (соединение 7, 5,00 г, 26,9 ммоль), смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, затем нагревали до 25 °C, перемешивали в течение 11 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,27) показала, что образовалась одна

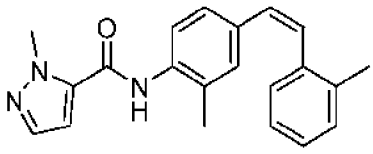
новая точка. Смесь концентрировали в вакууме, получая масло светло-желтого цвета. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 80:20 до 50:50), получая N-(4-бром-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 8, 6,40 г, выход 81%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ δ ppm 7,72 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 7,47 ~ 7,58 (m, 2 H), 7,33 ~ 7,41 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 4,20 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 294,1 $[M+H]^+$.

Этап 2: **1-метил-N-(2-метил-4-(о-толилэтинил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид**



[00174] К раствору N-(4-бром-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 8, 2,2 г, 7,48 ммоль), 1-этинил-2-метилбензола (соединение 8A, 1,04 г, 8,98 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (168 мг, 0,748 ммоль), CuI (142 мг, 0,748 ммоль), Xantphos (433 мг, 0,748 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,87 г, 15,0 ммоль), смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,49) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали CH_2Cl_2 (20 мл * 3), к фильтрату добавляли 50 мл H_2O, затем отделяли, органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая масло черного цвета. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 100:0 до 50:50), получая 1-метил-N-(2-метил-4-(о-толилэтинил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 9, 1,90 г, выход 77%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЭР-ЖХМС *m/z* 330,3 $[M+H]^+$.

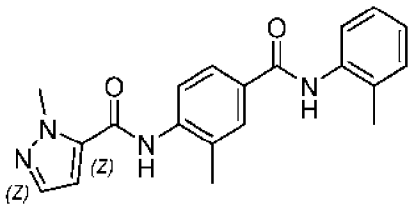
Этап 3: **(Z)-1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилстирил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (I7)**



[00175] К раствору 1-метил-N-(2-метил-4-(о-толилэтинил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 9, 400 мг, 1,21 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли LINDLAR CATALYST (200 мг, 0,968 ммоль), смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере H_2 и давление составляло 35 psi. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,55) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (10 мл * 3), органический слой концентрировали в вакууме, получая твердое вещество желтого цвета. Твердое вещество очищали с помощью SFC (колонка: AD (250 мм * 30 мм, 5мкм); подвижная фаза : [0,1%NH_3H_2O MEOH]; B%: 30% - 30%, мин), получая (Z)-1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилстирил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-7, 50,0 мг, выход 12%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,23 ~ 7,26 (m, 1 H), 7,16 ~ 7,21 (m, 1 H), 7,07 ~ 7,12 (m, 3 H), 6,99 ~ 7,03 (m, 2 H), 6,88 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 6,62 ~ 6,71 (m, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 2,22 ~ 2,22 (m, 1 H), 2,23 (s, 2 H), 2,07 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС m/z 332,2 $[M+H]^+$.

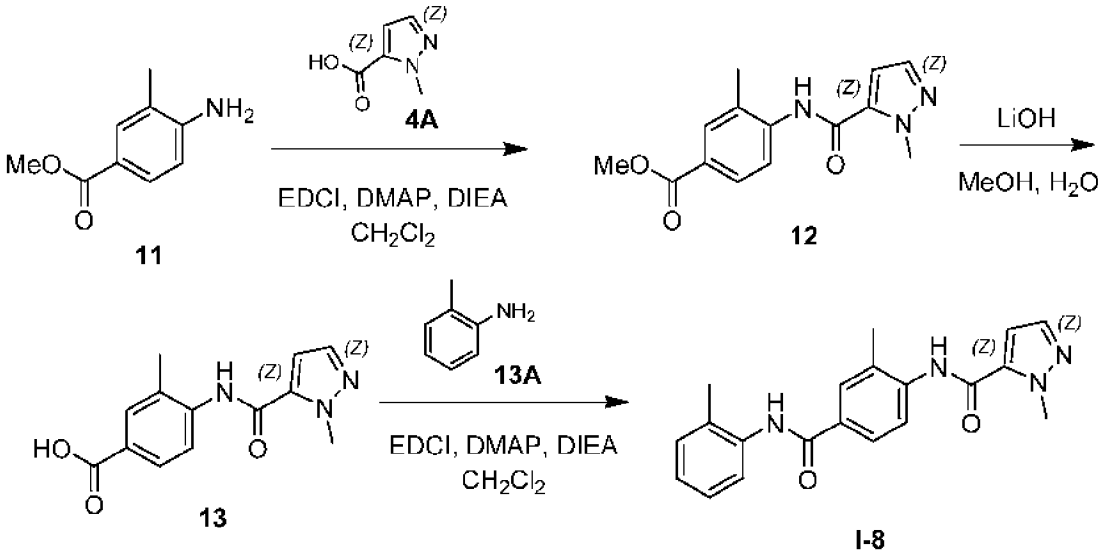
Пример 10

Синтез I-8

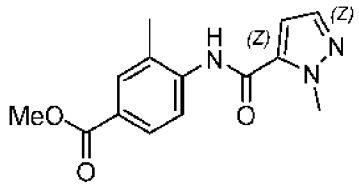


I-8

Схема синтеза:

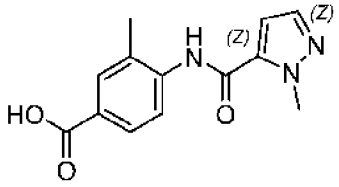


Этап 1: **Метил 3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бензоат**



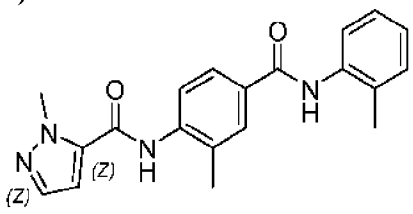
[00176] К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (соединение 4A, 4,58 г, 36,3 ммоль), DIEA (13,7 г, 106 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли EDCI (11,6 г, 60,5 ммоль) и DMAP (4,44 г, 36,3 ммоль) при -5 °C, смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин. затем добавляли метил-4-амино-3-метилбензоат (соединение 11, 5,00 г, 30,3 ммоль), перемешивали при -5 °C в течение 30 мин. Смесь нагревали до 25 °C, перемешивали в течение 11 часов. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 1:1, R_f = 0,52) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали в вакууме, получая масло светло-желтого цвета. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 90:10 до 50:50), получая метил-3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бензоат (соединение 12, 5,70 г, выход 69%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Этап 2: **метил-3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бензоат**



[00177] К раствору метил-3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бензоата (соединение 12, 2,00 г, 7,32 ммоль) в MeOH (15 мл) и H_2O (5 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (614 мг, 14,6 ммоль), смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 1:1, R_f = 0,5) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь подвергали экстракции EtOAc (10 мл * 2), удаляли органический слой, pH водного слоя доводили до ~2, затем экстрагировали EtOAc (10 мл * 3), объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бензойную кислоту (соединение 13, 1,30 г, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета.

Этап 3: **1-метил-N-(2-метил-4-(о-толилкарбамоил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-8)**

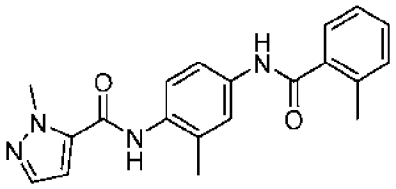


[00178] К раствору 3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бензойной кислоты (соединение 13, 532 мг, 2,05 ммоль), DIEA (844 мг, 6,53 ммо) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли EDCI (644 мг, 3,36 ммоль),DMAP (274 мг, 2,24 ммоль) при -5 °C, затем смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, добавляли о-толуидин (соединение 13A, 200 мг, 1,87 ммоль), смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, нагревали до 25 °C , перемешивали в течение 11 часов. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 1:1, R_f = 0,63) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали CH_2Cl_2 (20 мл * 3), получая 1-метил-N-(2-метил-4-(о-толилкарбамоил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-8, 36 мг, 5,5 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 9,99 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,0 Гц, 1 H), 7,56 (d, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,51 (d, *J*=8,0 Гц, 1 H), 7,34 (d, *J*=7,4 Гц, 1 H), 7,28 (d, *J*=7,4 Гц, 1 H), 7,15

~ 7,25 (m, 2 H), 7,10 (d, *J*=1,4 Гц, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 349,3 $[M+H]^+$.

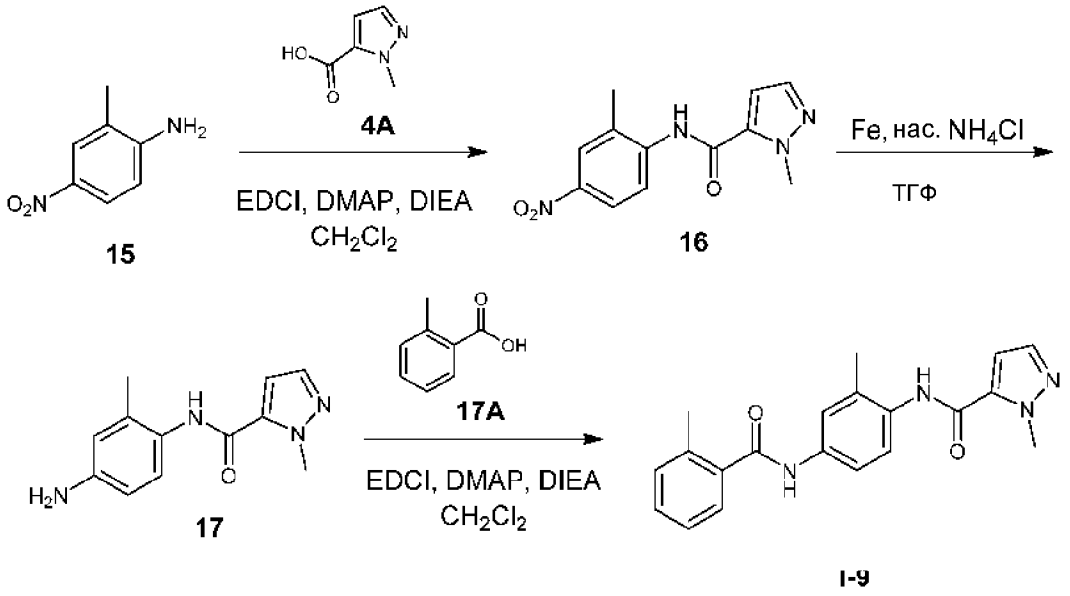
Пример 11

Синтез I-9

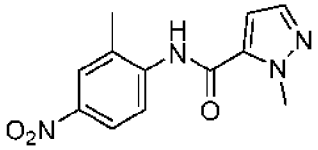


I-9

Схема синтеза:



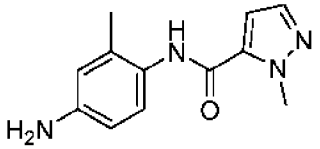
Этап 1: **1-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид**



[00179] К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (соединение 4A, 1,99 г, 15,8 ммоль), DIEA (5,95 г, 46,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли EDCI (5,04 г, 26,3 ммоль) и DMAP (1,93 г, 15,8 ммоль) при -5 °C, смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин в атмосфере N_2. затем добавляли 2-метил-4-нитроанилин (соединение 15, 2,00 г, 13,1 ммоль), смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, затем нагревали до 25 °C, перемешивали в течение

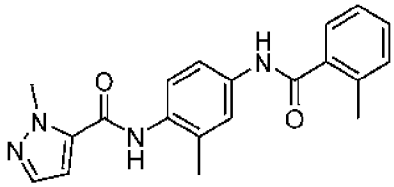
11 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,55) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали в вакууме, получая масло светло-желтого цвета. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:0 до 50:50), получая 1-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 16, 2,60 г, выход 76%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Этап 2: **N-(4-амино-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид**



[00180] К раствору 1-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 16, 2,60 г, 9,99 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Fe (2,79 г, 50,0 ммоль), нас. NH_4Cl (15 мл), смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 1:1, R_f = 0,46) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали CH_2Cl_2 (10 мл * 3), отделяли фильтрат, органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая твердое вещество желтого цвета. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:0 до 50:50), получая N-(4-амино-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 17, 1,90 г, выход 83%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР-ЖХМС *m/z* 483,4 $[M+H]^+$.

Этап 3: **1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (I-9)**

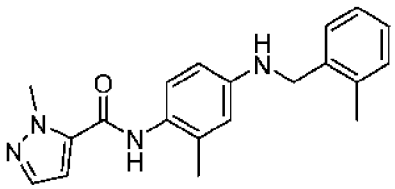


[00181] К раствору 2-метилбензойной кислоты (соединение 17A, 355 мг, 2,61 ммоль), DIEA (982 мг, 7,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли EDCI (833 мг, 4,34 ммоль), DMAP (398 мг,

3,26 ммоль) при -5 °C, затем смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, добавляли N-(4-амино-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 17, 500 мг, 2,17 ммоль), смесь перемешивали при -5 °C в течение 30 мин, нагревали до 25 °C в течение 11 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,63) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали CH_2Cl_2 (20 мл * 3), получая 1-метил-N-(2-метил-4-(2-метилбензамидо)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-9, 30 мг, выход 3,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 10,28 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,57 (d, *J*=8,4 Гц, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,46 (d, *J*=7,4 Гц, 1 H), 7,36 ~ 7,42 (m, 1 H), 7,31 (d, *J*=7,4 Гц, 2 H), 7,23 ~ 7,29 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 349,2 $[M+H]^+$.

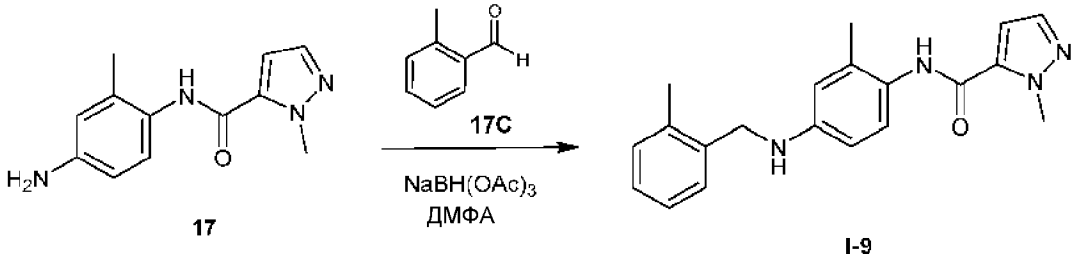
Пример 12

Синтез I-10



I-10

Схема синтеза:

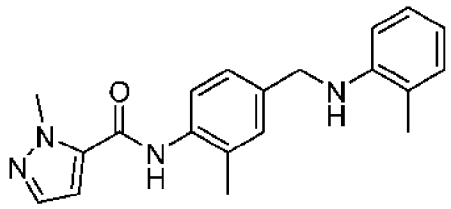


[00182] К раствору N-(4-амино-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 17, 500 мг, 2,17 ммоль) и 2-метилбензальдегида (соединение 17C, 313 мг, 2,61 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,60 г, 21,7 ммоль), смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,54) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь гасили 20 мл H_2O, затем экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл*3), объединенный органический слой сушили над безводным

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая масло желтого цвета. Полученное масло очищали с помощью пре-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 30 5u; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 25% - 55%, 12мин), получая 1-метил-N-(2-метил-4-((2-метилбензил)амино)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-9, 20,0 мг, выход 2,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 9,55 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,27 (d, *J*=5,4 Гц, 1 H), 7,10 ~ 7,22 (m, 3 H), 6,99 (s, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,42 (d, *J*=7,8 Гц, 1 H), 6,01 (t, *J*=5,8 Гц, 1 H), 4,21 (d, *J*=5,4 Гц, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 335,3 $[M+H]^+$.

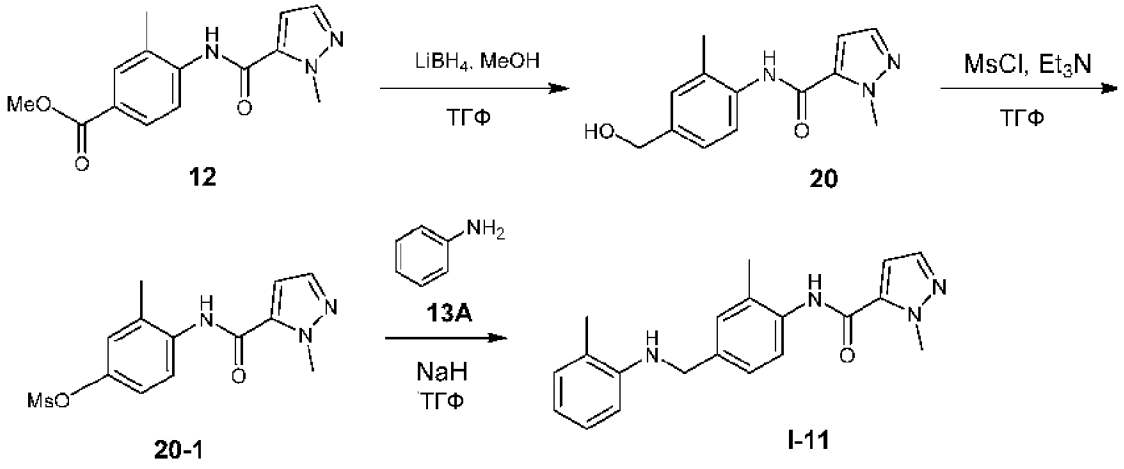
Пример 13

Синтез I-11

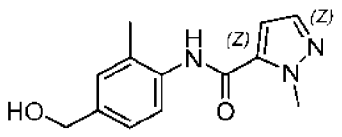


I-11

Схема синтеза:

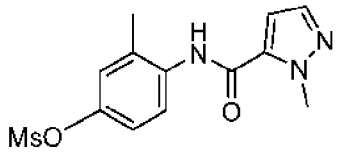


Этап 1: **N-(4-(гидроксиметил)-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид**



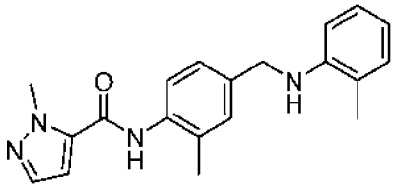
[00183] К раствору метил-3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)бензоата (соединение 12, 1,00 г, 3,66 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли $LiBH_4$ (239 мг, 11,0 ммоль) и MeOH (234 мг, 7,32 ммоль), смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. Смесь pH доводили до~2, затем экстрагировали EtOAc, анализировали органический слой. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f=0,71) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь гасили 10 мл H_2O, доводили pH до ~2, затем экстрагировали EtOAc (5 мл * 2), объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая твердое вещество белого цвета. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:0 до 50:50), получая N-(4-(гидроксиметил)-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 20, 500 мг, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР-ЖХМС *m/z* 246,2 $[M+H]^+$.

Этап 2: **N-(4-(гидроксиметил)-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид**



[00184] К раствору N-(4-(гидроксиметил)-2-метилфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 20, 100 мг, 0,408 ммоль), ТЭА (82,5 мг, 0,815 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли MsCl (42,0 мг, 0,367 ммоль) при 0 °C, смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и фильтрат использовали на следующем этапе.

Этап 3: **1-метил-N-(2-метил-4-((о-толиламино)метил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (I-11)**

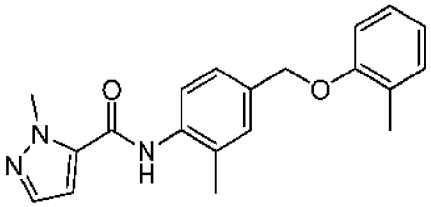


[00185] К раствору анилина (соединение 13A, 86,2 мг, 0,804 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (32,2 мг, 0,804 ммоль, чистота 60%) при 0 °C, смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, к

указанной выше холодной смеси добавляли раствор 3-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)фенилметансульфоната (соединение 20-1, 130 мг, теоретическое значение) в ТГФ (5 мл), смесь нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 10 часов. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,82) показала, что образовалась одна новая точка. Смесь гасили 10 мл H_2O, затем экстрагировали EtOAc (10 мл * 3), объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая масло светло-желтого цвета. Полученное масло очищали с помощью пре-ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), получая 1-метил-N-(2-метил-4-((о-толиламино)метил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение I-11, 20 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 (d, *J*=8,4 Гц, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,4 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,28 ~ 7,33 (m, 2 H), 7,06 ~ 7,14 (m, 2 H), 6,59 ~ 6,73 (m, 3 H), 4,35 (s, 2 H), 4,24 (s, 3 H), 3,86 (s, 1 H), 3,83 ~3,87 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 228,1 $[M+H]^+$.

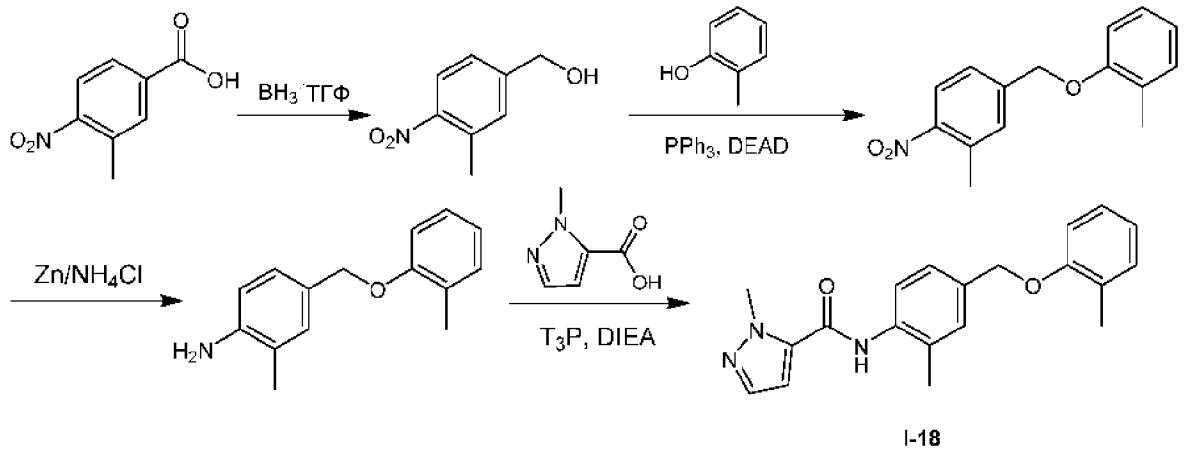
Пример 14

Синтез I-18



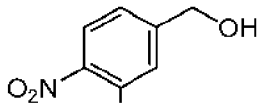
I-18

Схема синтеза:



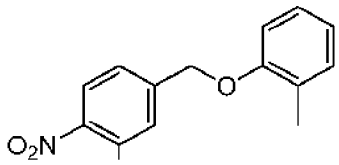
I-18

Этап 1: **(3-Метил-4-нитро-фенил)метанол**



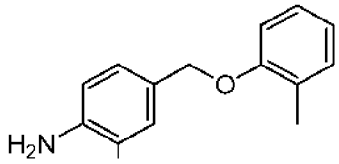
[00186] К раствору 3-метил-4-нитро-бензойной кислоты (2 г, 11,04 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли $BH_3 \cdot$ТГФ (1 М, 27,60 мл, 2,5 экв.) при 0-5 °С в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (30 мл) при 20 °С, затем перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт (3-метил-4-нитро-фенил)метанол (1,66 г, 9,93 ммоль, выход 89,9%, чистота 100%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 168,2 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-4-[(2-метилфенокси)метил]-1-нитро-бензол**



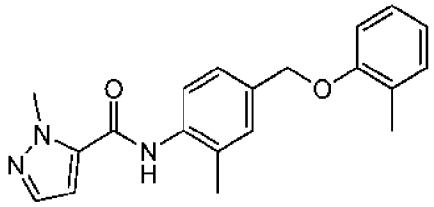
[00187] К раствору (3-метил-4-нитро-фенил)метанола (200 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли *о*-крезол (142,32 мг, 1,32 ммоль, N/A, 1,1 экв.) и PPh_3 (345,20 мг, 1,32 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания в течение 5 мин, добавляли DEAD (229,21 мг, 1,32 ммоль, 239,26 мкл, 1,1 экв.) при 0 °С в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 21 °С в течение 12 ч. Добавляли H_2O (10 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл х 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 20/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,74), получая 2-метил-4-[(2-метилфенокси)метил]-1-нитро-бензол (163 мг, 631,01 мкмоль, выход 52,7%, чистота 99,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,01 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 258,0 $[M+H]^+$.

Этап 3: **2-Метил-4-[(2-метилфенокси)метил]анилин**



[00188] К раствору 2-метил-4-[(2-метилфенокси)метил]-1-нитро-бензола (163 мг, 631,00 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли NH_4Cl (337,52 мг, 6,31 ммоль, 10 экв.) и Zn (412,61 мг, 6,31 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 18 °C в течение 5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 2-метил-4-[(2-метилфенокси)метил]анилин (170 мг, 160,05 мкмоль, 25,выход 36%, чистота 21,4%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,21-7,07 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,24-2,13 (m, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 228,1 $[M+H]^+$.

Этап 4: **2-Метил-N-[2-метил-4-[(2-метилфенокси)метил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-18)**

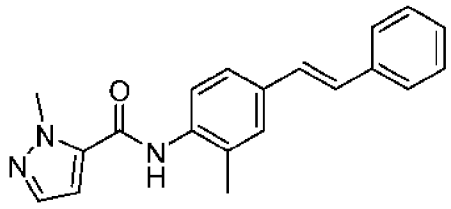


[00189] К раствору 2-метил-4-[(2-метилфенокси)метил]анилина (120 мг, 112,98 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли DIEA (43,80 мг, 338,93 мкмоль, 59,03 мкл, 3 экв.), 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (14,25 мг, 112,98 мкмоль, 1 экв.) и T_3P (215,68 мг, 338,93 мкмоль, 201,57 мкл, чистота 50%, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H_2O в качестве элюентов, в кислой среде, Прибор: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм/ подвижная фаза: вода(0,05%HCl)-ACN/градиент: B от 45% до 75% в течение 10 мин/скорость потока: 25мкл /мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[(2-метилфенокси)метил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-18, 4,77 мг, 12,08 мкмоль, выход 10,7%, чистота 94,2%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,04-

6,92 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 336,1 $[M+H]^+$.

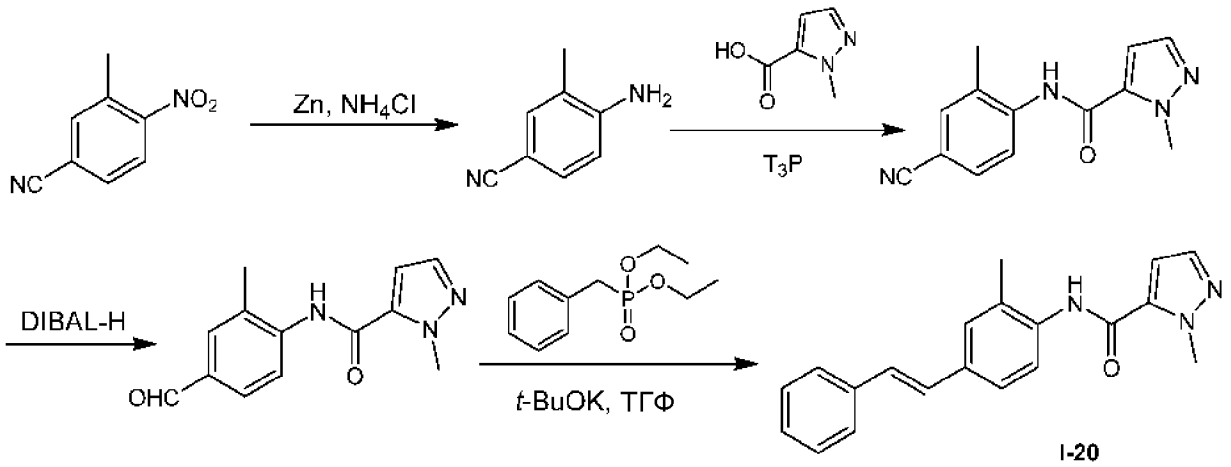
Пример 15

Синтез I-20

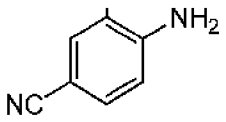


I-20

Схема синтеза:



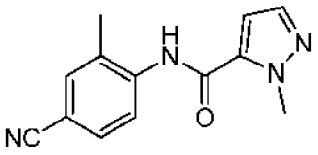
Этап 1: **4-Амино-3-метил-бензонитрил**



[00190] К раствору 3-метил-4-нитро-бензонитрила (3 г, 18,50 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Zn (12,10 г, 185,00 ммоль, 10 экв.) и NH_4Cl (9,90 г, 185,00 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 4-амино-3-метил-бензонитрил (2,3 г, 17,05

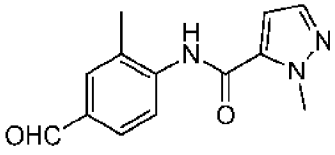
ммоль, выход 92,2%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 (dd, J = 2,9, 3,9 Гц, 2H), 6,68-6,61 (m, 1H), 4,24-3,90 (m, 2H), 2,16 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 155,1 $[M+Na]^+$.

Этап 2: **N-(4-Циано-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00191] К раствору 4-амино-3-метил-бензонитрила (1,5 г, 11,12 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (1,54 г, 12,23 ммоль, 1,1 экв.) в пиридине (15 мл) добавляли T3P (21,23 г, 33,37 ммоль, 19,84 мл, 50%, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления пиридина (15 мл). Остаток растворяли в воде (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный *N*-(4-циано-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (2,3 г, 8,71 ммоль, выход 78,3%, чистота 91,0%) в виде твердого вещества розового цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 6,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 241,1 $[M+H]^+$.

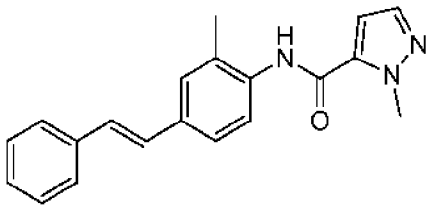
Этап 3: **N-(4-Формил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00192] К раствору *N*-(4-циано-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (2,0 г, 7,58 ммоль, 1 экв.) в толуоле (50 мл) и ДХМ (10 мл) по каплям добавляли раствор DIBAL-H (1 M в толуоле, 22,73 мл, 3,0 экв.) при -78 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 ч, затем нагревали до 15 °C. Полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (10 мл) и *вод.* HCl (2 н., 10 мл) при 0 °C, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении,

получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,33), получая *N*-(4-формил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (1,0 г, 2,10 ммоль, выход 27,6%, чистота 51,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 9,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 244,1 $[M+H]^+$.

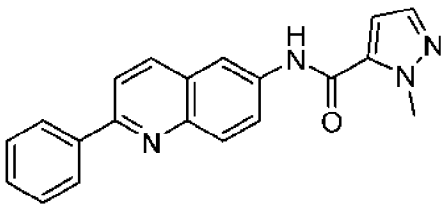
Этап 4: **2-Метил-N-[2-метил-4-[(E)-стирил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-20)**



[00193] К раствору диэтоксифосфорилметилбензола (342,11 мг, 1,50 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли т-BuOK (458,75 мг, 4,09 ммоль, 3 экв.) и *N*-(4-формил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (650 мг, 1,36 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЭА = 1/0 до 3/1, ТСХ: РЕ/ЭА = 1/1, R_f = 0,57), получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-стирил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-20, 170 мг, 524,92 мкмоль, выход 38,5%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,93 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,62-7,47 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 318,1 $[M+H]^+$.

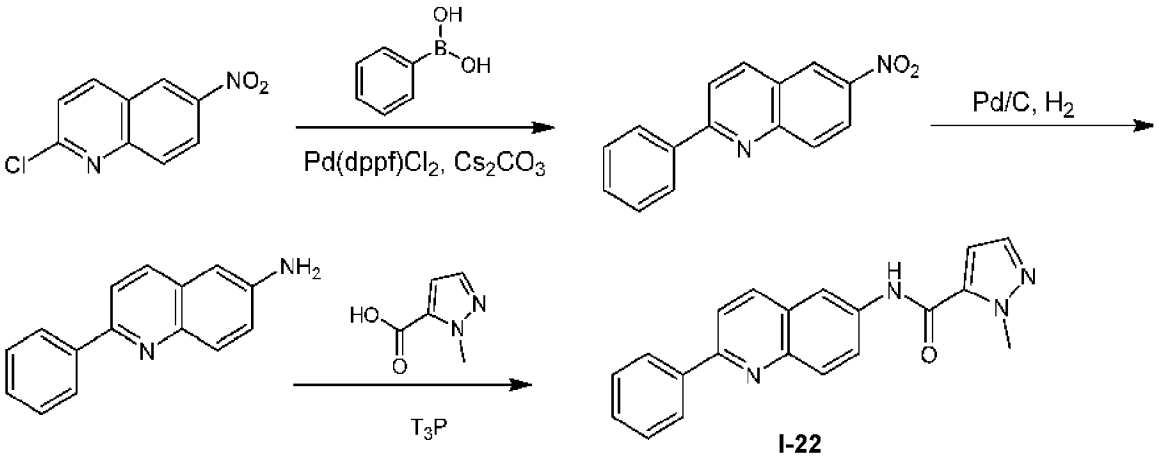
Пример 16

Синтез I-22

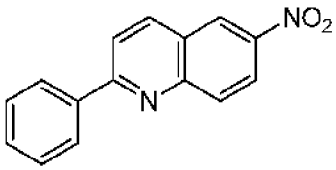


I-22

Схема синтеза:



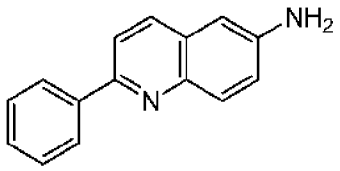
Этап 1: **6-Нитро-2-фенил-хинолин**



[00194] 2-Хлор-6-нитро-хинолин (200 мг, 958,77 мкмоль, 1 *экв.)*, фенилбороновую кислоту (140,28 мг, 1,15 ммоль, 1,2 *экв.)*, Cs_2CO_3 (937,15 мг, 2,88 ммоль, 3,0 *экв.)* и $Pd(dppf)Cl_2$ (70,15 мг, 95,88 мкмоль, 0,1 *экв.)* помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,2 мл). Запечатанную пробирку нагревали при 80 °C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65), получая 6-нитро-2-фенил-хинолин (194 мг, 577,54 мкмоль, выход 60,2%, чистота 74,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

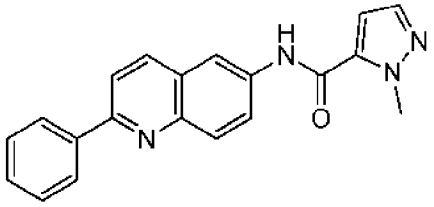
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,81 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,50 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 251,0 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Фенилхинолин-6-амин**

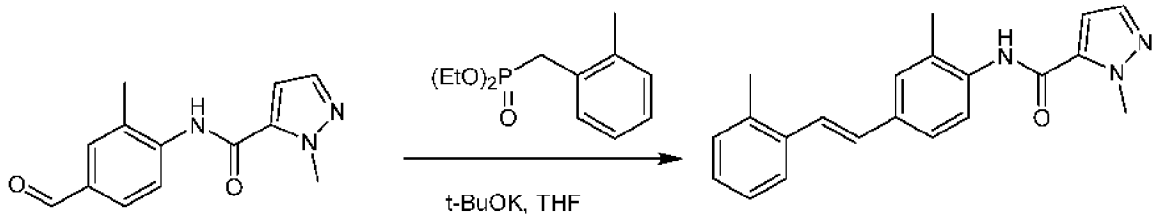


[00195] К раствору 6-нитро-2-фенил-хинолина (194 мг, 577,54 мкмоль, 1 *экв.)* в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 200 мг) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi) при 28 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая желаемый продукт 2-фенилхинолин-6-амин (120 мг, 470,70 мкмоль, выход 81,5%, чистота 86,4%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 8,06 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,26 (dd, *J* = 2,5, 9,0 Гц, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 221,1 $[M+H]^+$.

Этап 3: **2-Метил-N-(2-фенил-6-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (I-22)**



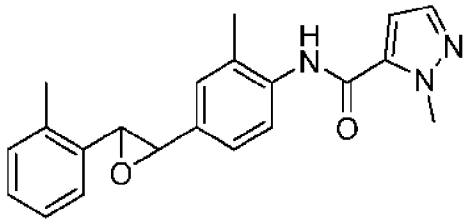
[00196] К раствору 2-фенилхинолин-6-амина (80 мг, 313,80 мкмоль, 1 *экв.)* в EtOAc (3 мл) добавляли T_3P (535,00 мг, 840,72 мкмоль, 0,5 мл, 50%, 2,68 *экв.)*, DIEA (148,40 мг, 1,15 ммоль, 0,2 мл, 3,66 *экв.)* и 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (50 мг, 396,47 мкмоль, 1,26 *экв.)*. Смесь перемешивали при 70 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в условиях HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150 x 25 мм x 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; B%: 20%50%, 10мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-метил-*N*-(2-фенил-6-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (соединение I-22, 24,36 мг, 57,61



мкмоль, выход 18,4%, чистота 94,9%, соль 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,14 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,46-8,34 (m, 3H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 329,1 $[M+H]^+$.

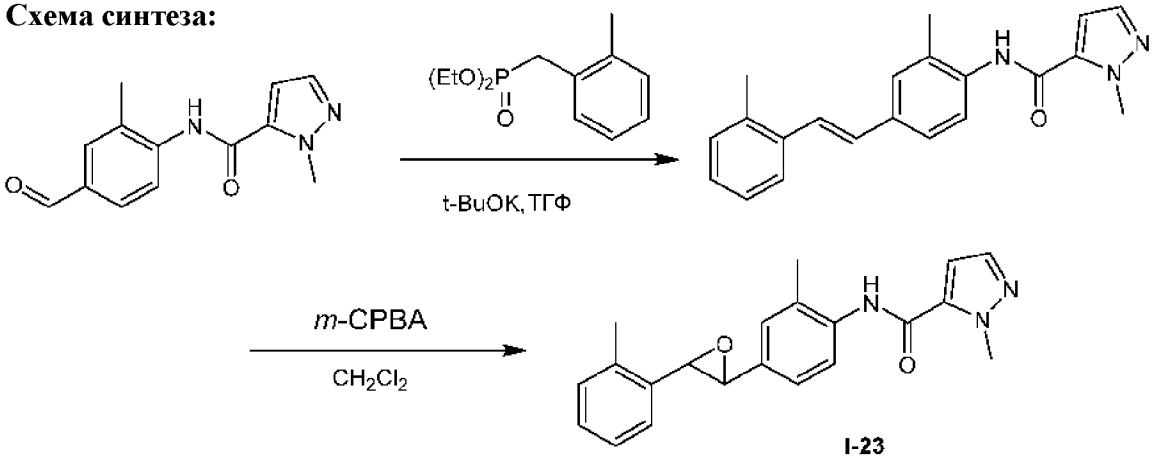
Пример 17

Синтез I-23

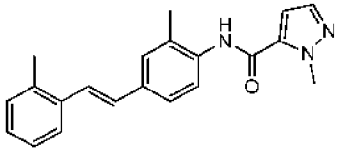


I-23

Схема синтеза:

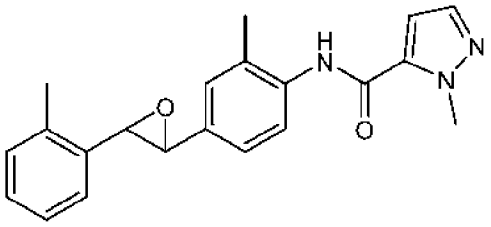


Этап 1: **2-Метил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид**



[00197] К раствору *N*-(4-формил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (300 мг, 912,60 мкмоль, 1 *экв.)* в безводном ТГФ (5 мл) добавляли калий;2-метилпропан-2-олат (307,21 мг, 2,74 ммоль, 3 *экв.)* и 1-(диэтоксифосфорилметил)-2-метил-бензол (265,29 мг, 1,10 ммоль, 1,2 *экв.)*. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали для удаления ТГФ. Добавляли H_2O (10 мл) и смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, Rf = 0,59), получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (147 мг, 416,50 мкмоль, выход 45,6%, чистота 93,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 16,3 Гц, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 332,0 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-*N*-[2-метил-4-[3-(о-толил)оксиран-2-ил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-23)**

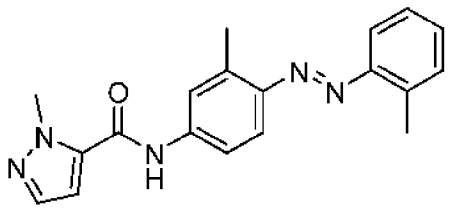


[00198] К раствору 2-метил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамида (70 мг, 198,33 мкмоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (3 мл) добавляли *m*-CPBA (100,67 мг, 495,84 мкмоль, чистота 85%, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. нас. Добавляли раствор $NaHCO_3$ (5 мл) и смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали вод. Na_2SO_3 (10 мл, 10 М), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с

помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,50) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[3-(о-толил)оксиран-2-ил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-23, 24,69 мг, 70,50 мкмоль, выход 35,6%, чистота 99,2%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,05 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 3,75 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 2,33 (d, *J* = 5,7 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 348,1 $[M+H]^+$.

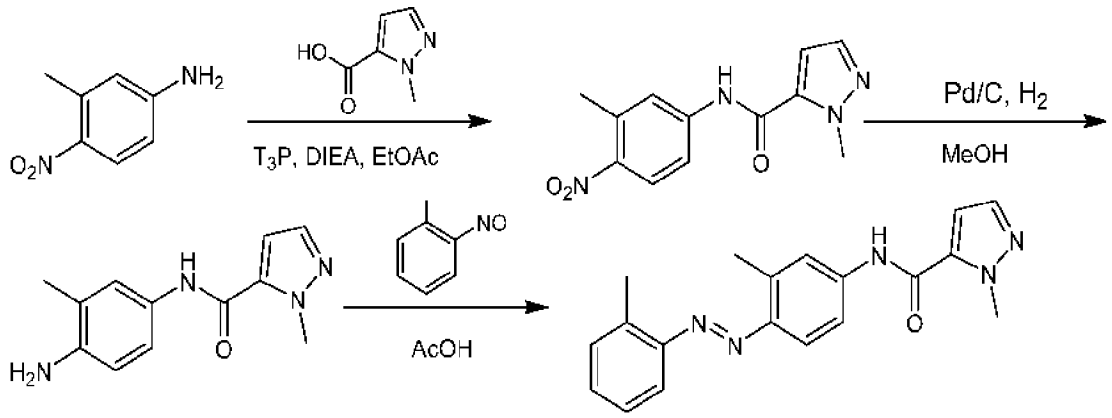
Пример 18

Синтез I-24

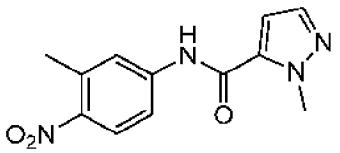


I-24

Схема синтеза:



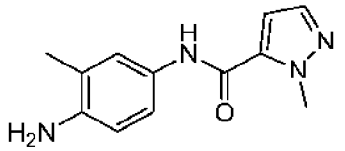
Этап 1: **2-Метил-N-(3-метил-4-нитро-фенил)пиразол-3-карбоксамид**



[00199] К раствору 3-метил-4-нитро-анилина (500 мг, 3,29 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (414,43 мг, 3,29 ммоль, 1 экв.), DIEA (1,27 г,

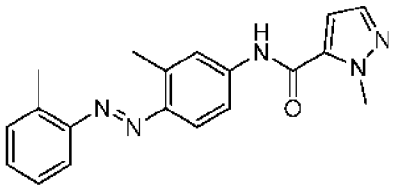
9,86 ммоль, 1,72 мл, 3 экв.) и T_3P (6,27 г, 9,86 ммоль, 5,86 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Добавляли *нас.* раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,60), получая 2-метил-*N*-(3-метил-4-нитро-фенил)пиразол-3-карбоксамид (600 мг, 2,27 ммоль, выход 69,0%, чистота 98,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,10 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 261,0 $[M+H]^+$.

Этап 2: **N-(4-Амино-3-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00200] К раствору 2-метил-N-(3-метил-4-нитро-фенил)пиразол-3-карбоксамида (203,46 мг, 768,49 мкмоль, 1 экв.) в безводном MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,02 г) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 Psi) при 25 °C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт N-(4-амино-3-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (177 мг, 694,89 мкмоль, выход 90,4%, чистота 90,4%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,58 (ушир. s, 2H), 2,17 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 231,3 $[M+H]^+$.

Этап 3: **2-Метил-N-[3-метил-4-[(E)-о-толилазо]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-24)**

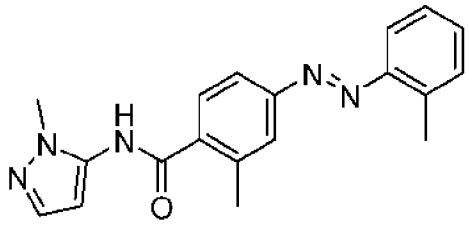


[00201] К раствору N-(4-амино-3-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (157 мг, 681,82 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (5 мл) добавляли 1-метил-2-нитрозобензол (91,77 мг, 681,82 мкмоль, 1

экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 15 ч в атмосфере N_2 в темноте. Смесь концентрировали для удаления AcOH. Добавляли нас. раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,65), получая 2-метил-N-[3-метил-4-[(E)-о-толилазо]фенил]пиразол-3-карбоксамид (74 мг, чистота 91,9%). Полученный продукт затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H_2O в качестве элюентов, в основной среде, Прибор: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм/ подвижная фаза: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN/градиент: B от 60% до 90% в течение 10 мин/скорость потока: 25мкл /мин) и далее проводили лиофилизацию, получая продукт, представляющий собой 2-метил-N-[3-метил-4-[(E)-о-толилазо]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-24, 33 мг, 95,82 мкмоль, 14,выход 05%, чистота 96,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 10,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 4,1, 8,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 334,3 $[M+H]^+$.

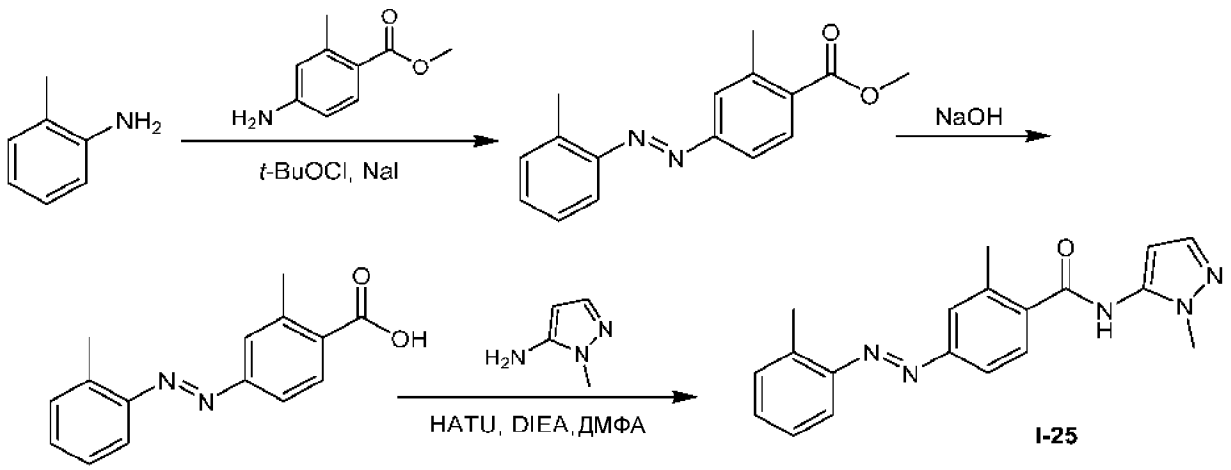
Пример 19

Синтез I-25

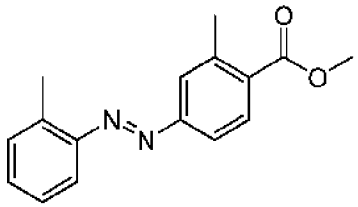


I-25

Схема синтеза:

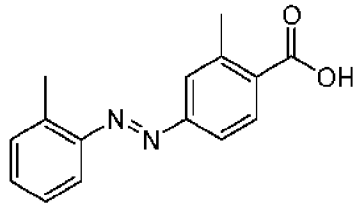


Этап 1: **Метил 2-метил-4-[(E)-о-толилазо]бензоат**



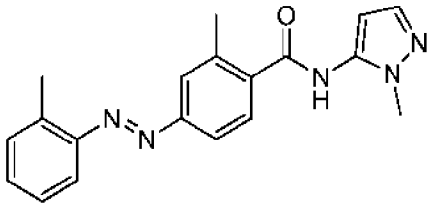
[00202] К раствору 2-метиланилина (454,07 мг, 4,24 ммоль, 454,07 мкл, 1 экв.), метил-4-амино-2-метил-бензоата (1 г, 6,05 ммоль, 1,43 экв.), NaI (2,54 г, 16,95 ммоль, 4 экв.) в ТГФ (70 мл) добавляли *трет*-бутилгипохлорит (1,84 г, 16,95 ммоль, 4 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,62), получая метил-2-метил-4-[(*E*)-о-толилазо]бензоат (120 мг, 384,63 мкмоль, выход 9,1%, чистота 86,0%) в виде масла желтого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 8,05 (d, *J* = 8,6 Гц, 1Н), 7,80 (s, 1Н), 7,76 (d, *J* = 8,2 Гц, 1Н), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 17,3 Гц, 1Н), 7,43-7,36 (m, 2Н), 7,29-7,26 (m, 1Н), 3,92 (s, 3Н), 2,75-2,72 (m, 3Н), 2,68 (s, 3Н); ЭР-ЖХМС *m/z* 269,1 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-4-[(*E*)-о-толилазо]бензойная кислота**



[00203] К раствору метил-2-метил-4-[(*E*)-*о*-толилазо]бензоата (120 мг, 384,63 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaOH (30,77 мг, 769,26 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (20 мл) и затем отделяли EtOAc (10 мл). pH водного слоя доводили до 5 путем добавления 1 н. HCl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенную 2-метил-4-[(*E*)-о-толилазо]бензойную кислоту (65 мг, 199,38 мкмоль, выход 51,8%, чистота 78,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 255,1 $[M+H]^+$.

Этап 3: **2-Метил-*N*-(2-метилпиразол-3-ил)-4-[(*E*)-о-толилазо]бензамид (I-25)**

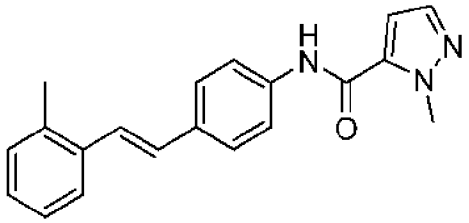


[00204] К раствору 2-метил-4-[(*E*)-о-толилазо]бензойную кислоту (65 мг, 199,38 мкмоль, 1 экв.), 2-метилпиразол-3-амина (38,73 мг, 398,77 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (98,56 мг, 259,20 мкмоль, 1,3 экв.) и DIEA (77,31 мг, 598,15 мкмоль, 104,19 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,71) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось два новых пятна. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 0/1, R_f = 0,71), получая неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela

DuraShell 150 мм_25 мм_5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 50%-80%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-(2-метилпиразол-3-ил)-4-[(*E*)-о-толилазо]бензамид (соединение I-25, 16,41 мг, 46,76 мкмоль, выход 23,4%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 10,48 (s, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 6,33 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 334,2 $[M+H]^+$.

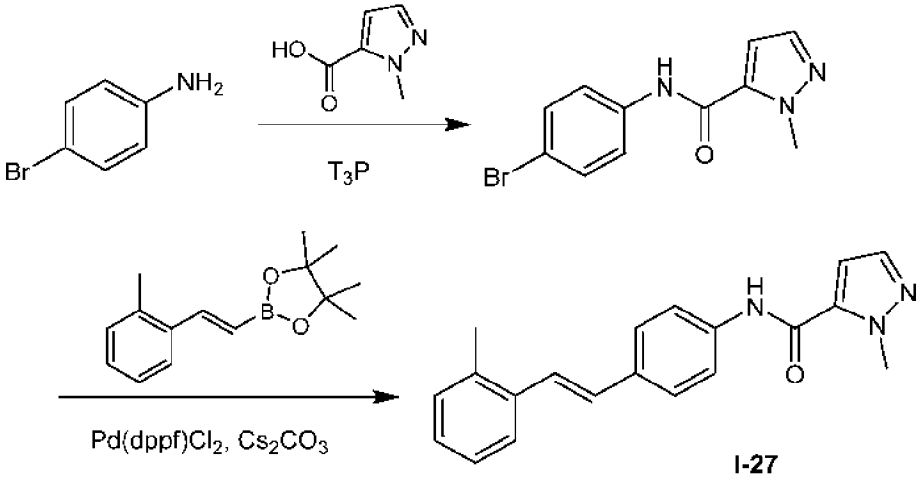
Пример 20

Синтез I-27

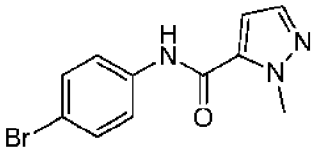


I-27

Схема синтеза:

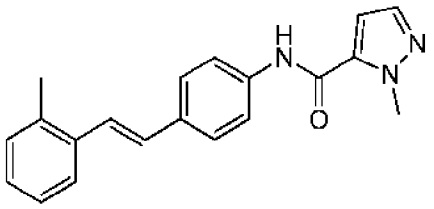


Этап 1: ***N*-(4-Бромфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00205] К раствору 4-броманилина (200 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (175,95 мг, 1,40 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (450,78 мг, 3,49 ммоль, 607,52 мкл, 3 экв.) и T_3P (2,22 г, 3,49 ммоль, 2,07 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Добавляли нас. раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,47), получая N-(4-бромфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (198 мг, 699,77 мкмоль, выход 60,2%, чистота 99,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 4H), 6,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 279,6 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-*N*-[4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-27)**

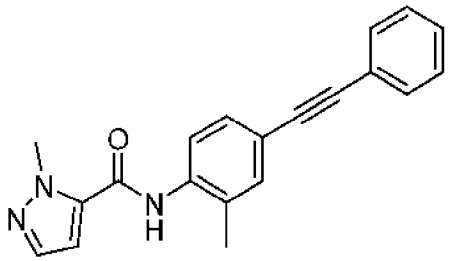


[00206] К раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-[(E)-2-(о-толил)винил]-1,3,2-диоксаборолана (103 мг, 304,61 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли *N*-(4-бромфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (86,19 мг, 304,61 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (297,74 мг, 913,83 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (11,14 мг, 15,23 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение 0,5 ч при обработке микроволновым излучением. Добавляли H_2O (10 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H_2O в качестве элюентов, в кислой среде, Прибор: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4мкм/ подвижная фаза: вода(0,05%HCl)-ACN/градиент: B от 55% до 85% в течение 12 мин/скорость потока: 25мкл /мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-27, 19,96 мг, 53,93 мкмоль, выход 17,7%, чистота 95,6%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,72 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,40

(d, J = 16,1 Гц, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,05 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 318,1 $[M+H]^+$.

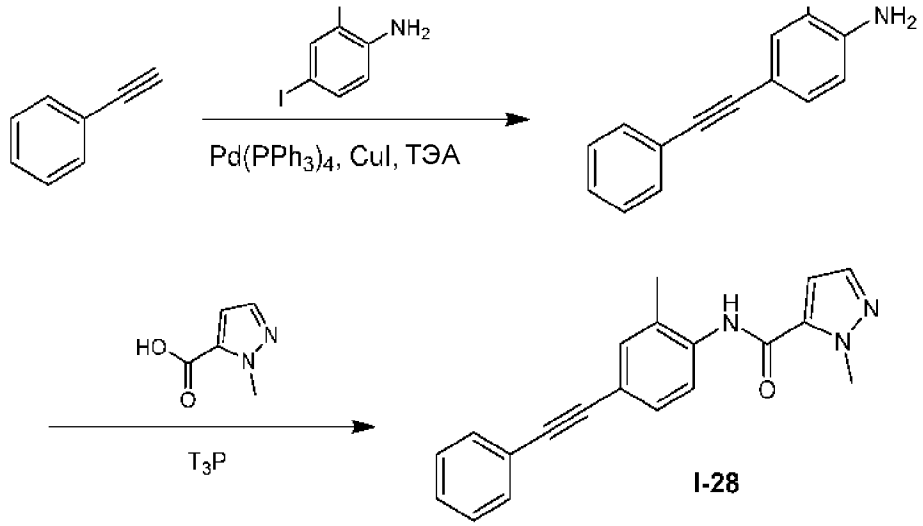
Пример 21

Синтез I-28

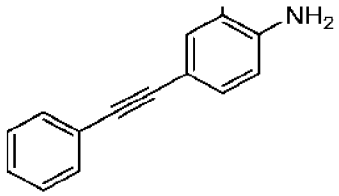


I-28

Схема синтеза:

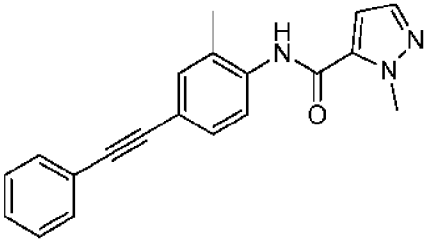


Этап 1: **2-Метил-4-(2-фенилэтинил)анилин**



[00207] Смесь этинилбензола (200 мг, 1,96 ммоль, 215,05 мкл, 1 экв.), 4-иод-2-метил-анилина (456,36 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.), ТЭА (594,46 мг, 5,87 ммоль, 817,69 мкл, 3,0 экв.), CuI (74,59 мг, 391,65 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd(PPh3)4 (226,29 мг, 195,82 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували с помощью N2 3 раза, смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N2. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, Rf = 0,28), получая 2-метил-4-(2-фенилэтинил)анилин (160 мг, 725,62 мкмоль, выход 37,1%, чистота 94,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ ppm 7,48-7,29 (m, 5H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,05 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 208,1 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-N-[2-метил-4-(2-фенилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-28)**

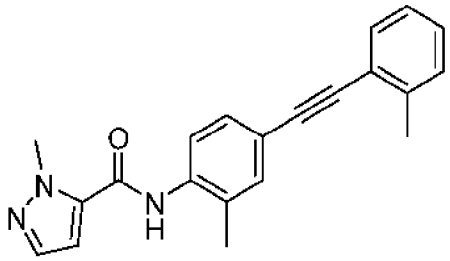


[00208] К раствору 2-метил-4-(2-фенилэтинил)анилина (50 мг, 226,76 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли T3P (288,60 мг, 453,51 мкмоль, 269,72 мкл, 50%, 2 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (28,60 мг, 226,76 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150x25 ммx10мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 47%-77%, 10мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-(2-

фенилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-28, 32,57 мг, 92,57 мкмоль, выход 40,8%, чистота 100%, HCl) в виде светло-твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,56-7,49 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 316,0 $[M+H]^+$.

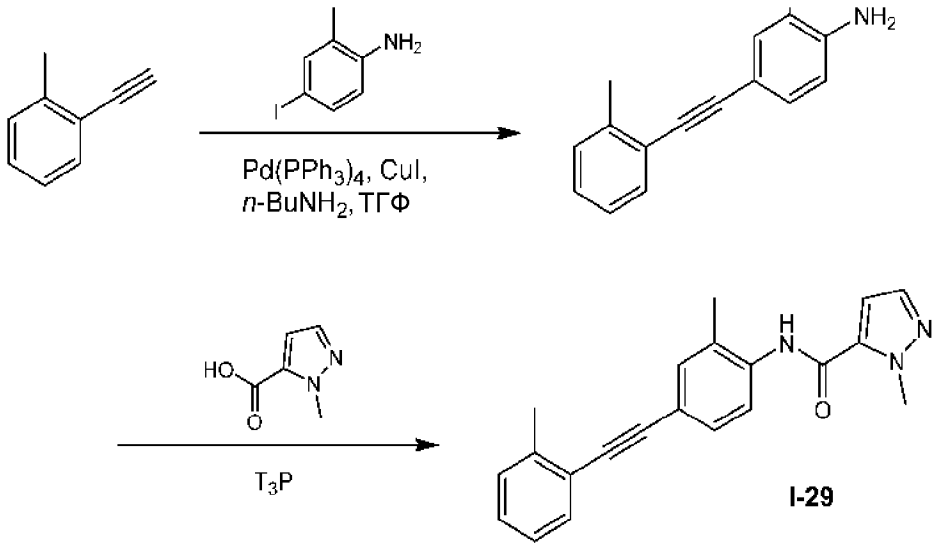
Пример 22

Синтез I-29

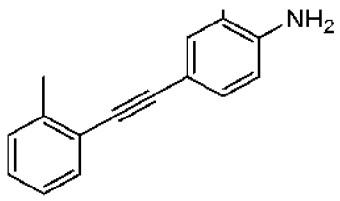


I-29

Схема синтеза:

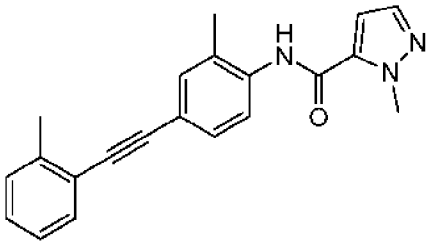


Этап 1: **2-Метил-4-[2-(о-толил)этинил]анилин**



[00209] Смесь 1-этинил-2-метил-бензола (70 мг, 602,62 мкмоль, 75,92 мкл, 1 экв.), 4-иод-2-метил-анилина (140,44 мг, 602,62 мкмоль, 1 экв.), CuI (22,95 мг, 120,52 мкмоль, 0,2 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (69,64 мг, 60,26 мкмоль, 0,1 экв.) и бутан-1-амина (132,23 мг, 1,81 ммоль, 178,68 мкл, 3 экв.) в ТГФ (5 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,23), получая 2-метил-4-[2-(*о-толил*)этинил]анилин (100 мг, 451,88 мкмоль, выход 75,0%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,50-7,43 (m, 1H), 7,27-7,12 (m, 5H), 6,65 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 222,2 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-N-[2-метил-4-[2-(о-толил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-29)**

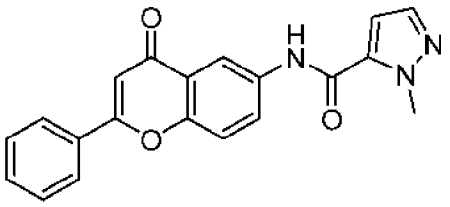


[00210] К раствору 2-метил-4-[2-(о-толил)этинил]анилина (50 мг, 225,94 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли T_3P (287,56 мг, 451,88 мкмоль, 268,75 мкл, 50%, 2 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (28,49 мг, 225,94 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150x30 ммх4мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 12мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[2-(о-толил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-29, 28,27 мг, 76,50 мкмоль, выход 33,9%, чистота 99,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,54 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 330,1 $[M+H]^+$.

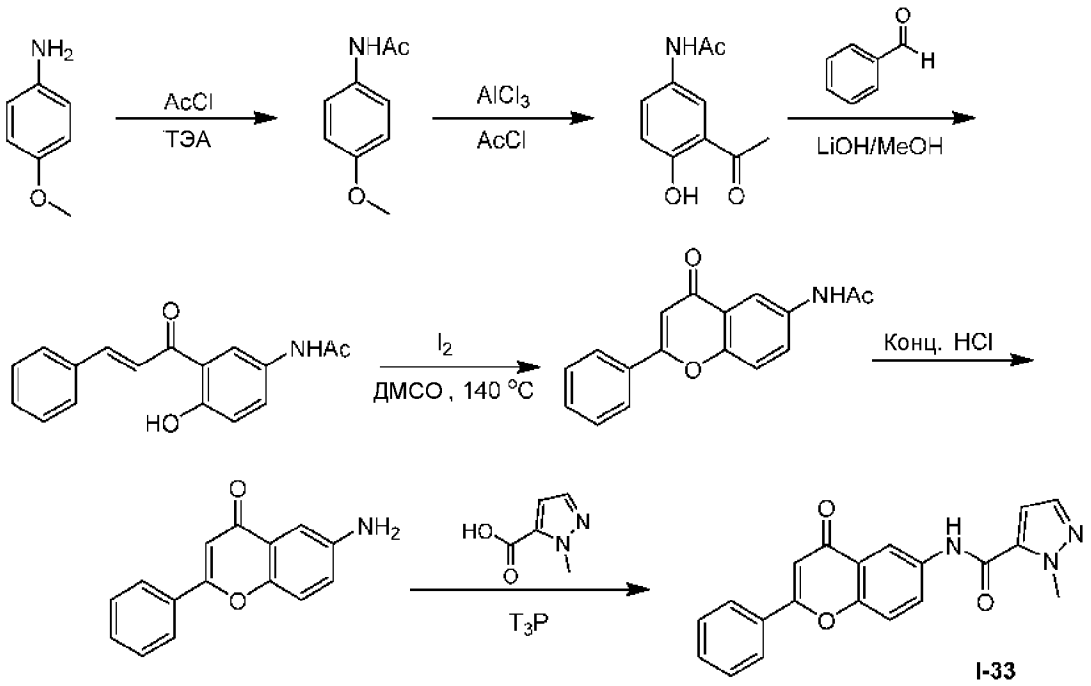
Пример 23

Синтез I-33

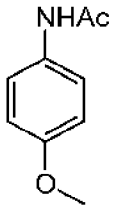


I-33

Схема синтеза:

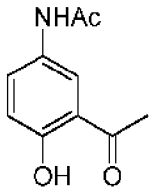


Этап 1: ***N*-(4-Метоксифенил)ацетамид**



[00211] К раствору 4-метоксианилина (5 г, 40,60 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (8,22 г, 81,20 ммоль, 11,30 мл, 2 экв.) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (3,82 г, 48,72 ммоль, 3,48 мл, 1,2 экв.) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-(4-метоксифенил)ацетамид (4 г, 22,33 ммоль, выход 55,0%, чистота 92,2%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,41-7,37 (m, 2H), 6,86-6,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,07-2,06 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 166,2 $[M+H]^+$.

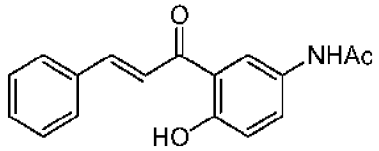
Этап 2: ***N*-(3-Ацетил-4-гидрокси-фенил)ацетамид**



[00212] К раствору *N*-(4-метоксифенил)ацетамида (500 мг, 2,79 ммоль, 1 экв.) в CS_2 (50 мл) добавляли ацетилхлорид (680,26 мг, 8,67 ммоль, 618,42 мкл, 3,11 экв.). Затем к вышеуказанному раствору порциями добавляли $AlCl_3$ (1,32 г, 9,87 ммоль, 3,54 экв.). После добавления смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и медленно добавляли ледяную воду, экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-(3-ацетил-4-гидрокси-фенил)ацетамид (570 мг, 2,33 ммоль, выход 83,5%, чистота 79%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H

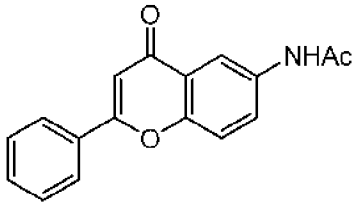
ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,16 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 194,1 $[M+H]^+$.

Этап 3: ***N*-[4-Гидрокси-3-[(*E*)-3-фенилпроп-2-еноил]фенил]ацетамид**



[00213] К раствору *N*-(4-метоксифенил)ацетамида (370 мг, 1,77 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли бензальдегид (187,78 мг, 1,77 ммоль, 178,84 мкл, 1 экв.) и $LiOH-H_2O$ (519,78 мг, 12,39 ммоль, 7 экв.), смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-[4-гидрокси-3-[(*E*)-3-фенилпроп-2-еноил]фенил]ацетамид (470 мг, 918,93 мкмоль, выход 51,9%, чистота 55%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,58-7,40 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 2,06-2,03 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 282,2 $[M+H]^+$.

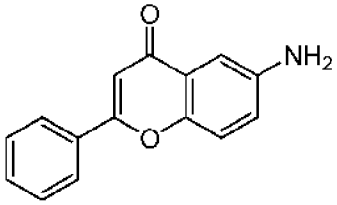
Этап 4: ***N*-(4-Оксо-2-фенил-хромен-6-ил)ацетамид**



[00214] К раствору *N*-[4-гидрокси-3-[(*E*)-3-фенилпроп-2-еноил]фенил]ацетамида (430 мг, 840,72 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли I_2 (21,34 мг, 84,07 мкмоль, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 140 °C в течение 0,5 ч при обработке микроволновым излучением. К реакционной смеси добавляли 1 н. раствор HCl (2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Осадок собирали и сушили, получая *N*-(4-оксо-2-фенил-хромен-6-ил)ацетамид (180 мг, 560,71 мкмоль, выход 66,7%, чистота 87%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 5 ppm 10,25 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,0, 7,7 Гц, 2H), 7,93 (dd, *J* = 2,6, 9,0 Гц,

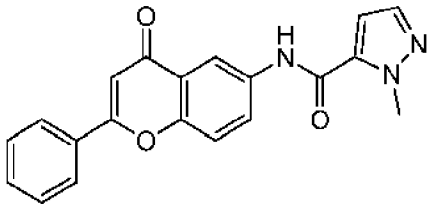
1H), 7,73 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 2,06 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 280,2 $[M+H]^+$.

Этап 5: **6-Амино-2-фенил-хромен-4-он**



[00215] Суспензию *N*-(4-оксо-2-фенил-хромен-6-ил)ацетамида (60 мг, 186,90 мкмоль, 1 экв.) в растворе HCl (12 М, 2 мл, 128,41 экв.) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали, получая 6-амино-2-фенил-хромен-4-он (50 мг, 173,54 мкмоль, выход 92,9%, чистота 95%, HCl) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 5 ppm 8,10-8,02 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,44 (dd, *J* = 2,5, 8,7 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 238,2 $[M+H]^+$.

Этап 6: **2-Метил-N-(4-оксо-2-фенил-хромен-6-ил)пиразол-3-карбоксамид (I-33)**

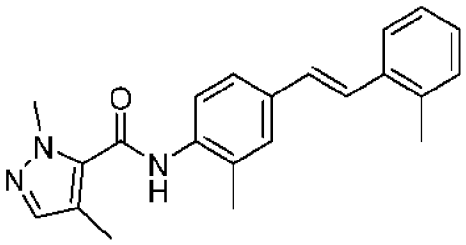


[00216] К раствору 6-амино-2-фенил-хромен-4-она (50 мг, 173,54 мкмоль, 1 экв., соль HCl) и 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (22,98 мг, 182,22 мкмоль, 1,05 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли T3P (331,30 мг, 520,62 мкмоль, 309,63 мкл, чистота 50%, 3 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли ДХМ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 38%-68%,10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-метил-*N*-(4-оксо-2-фенил-

хромен-6-ил)пиразол-3-карбоксамид (соединение I-33, 19,56 мг, 51,23 мкмоль, 29, выход 52%, чистота 100%, соль HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ ppm 10,49 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,63-7,49 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,09 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 346,3[M+H]$^+$.

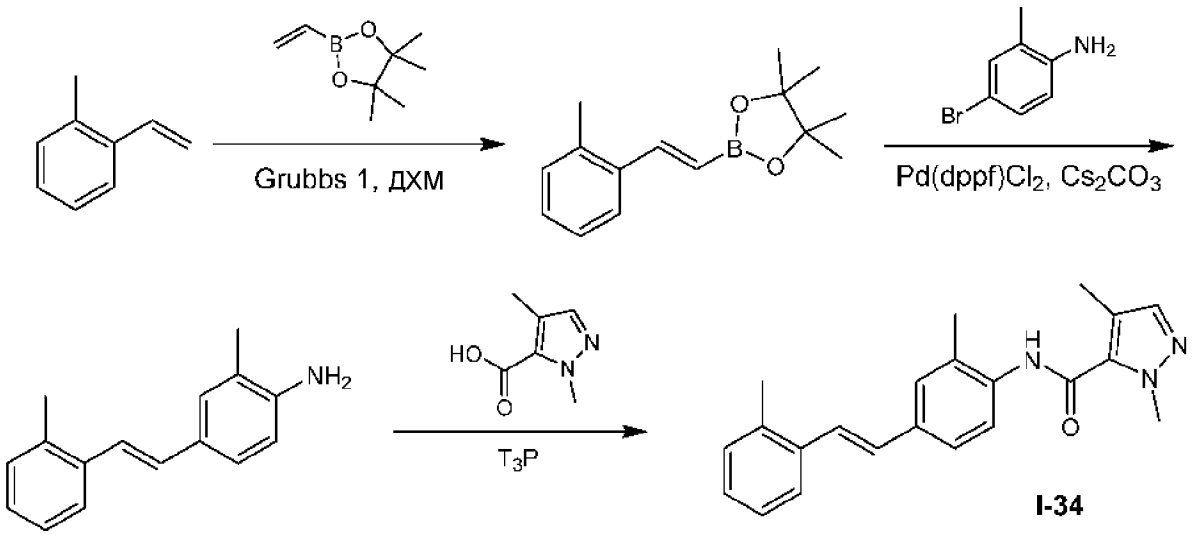
Пример 24

Синтез I-34

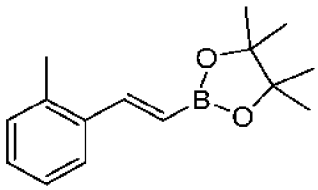


I-34

Схема синтеза:

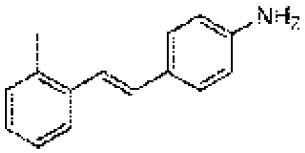


Этап 1: **4,4,5,5-Тетраметил-2-[(*E*)-2-(о-толил)винил]-1,3,2-диоксаборолан**



[00217] К раствору 1-метил-2-винил-бензола (3 г, 25,39 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (50 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (3,91 г, 25,39 ммоль, 4,31 мл, 1 экв.) и катализатор Граббса, первое поколение (2,09 г, 2,54 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Добавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 20/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,53), получая 4,4,5,5-тетраметил-2-[(*E*)-2-(о-толил)винил]-1,3,2-диоксаборолан (3 г, 6,57 ммоль, выход 25,9%, чистота 53,5%) в виде масла черно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, *J* = 18,4 Гц, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,227,12 (m, 3H), 6,08 (dd, *J* = 1,1, 18,4 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); ЭР-ЖХМС *m/z* 245,1 $[M+H]^+$.

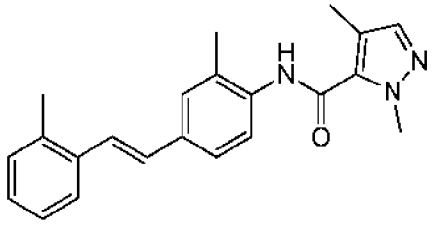
Этап 2: **2-Метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]анилин**



[00218] Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-[(*E*)-2-(*о-толил*)винил]-1,3,2-диоксаборолана (1,87 г, 4,10 ммоль, 1 *экв.)*, 4-иод-2-метил-анилина (959,18 мг, 4,12 ммоль, 1,00 *экв.)*, $Pd(dppf)Cl_2$ (299,71 мг, 410,00 мкмоль, 0,1 *экв.)* и Cs_2CO_3 (4,00 г, 12,30 ммоль, 3 *экв.)* в 1,4-диоксане (20 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc = 20/1 до 5 /1). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая 2-метил-4-[(*E*)-2-(*о-толил*)винил]анилин (640 мг, 2,46 ммоль, выход 60,1%, чистота 86,0%) в виде твердого веществ черно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,54 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,277,08 (m, 6H), 6,89 (d, *J* = 16,0

Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,68 (ушир. s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 224,1 $[M+H]^+$.

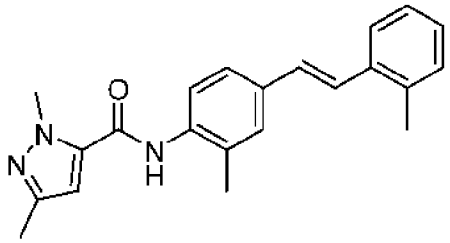
Этап 3: **2,4-Диметил-N-[2-метил-4-[(E)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-34)**



[00219] Смесь 2-метил-4-[(*E*)-2-(*о-толил*)винил]анилин (50 мг, 192,55 мкмоль, 1 *экв.)*, 2,4-диметилпиразол-3-карбоновой кислоты (32,38 мг, 231,07 мкмоль, 1,2 *экв.)* и T3P (612,67 мг, 962,77 мкмоль, 572,59 мкл, 50%, 5 *экв.)* в пиридине (3 мл) перемешивали при 25 °C в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 12мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2,4-диметил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2-(*о-толил*)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-34, 7,16 мг, 18,37 мкмоль, выход 9,5%, чистота 98,0%, HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 9,67 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (ушир. s, 2H), 7,36 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 346,2 $[M+H]^+$.

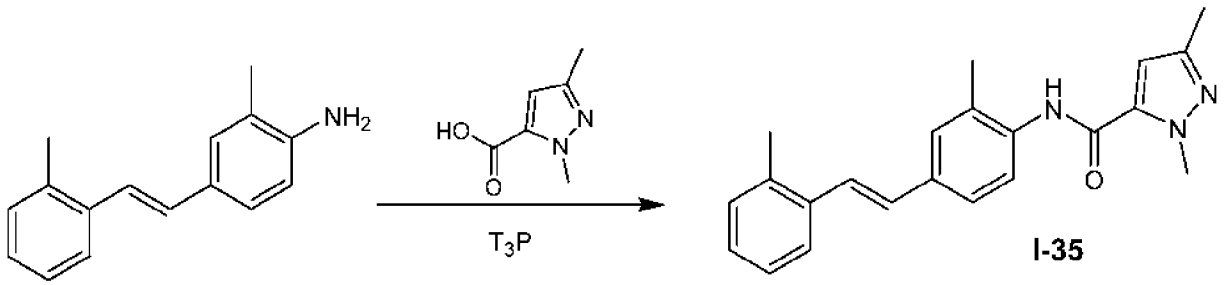
Пример 25

Синтез I-35

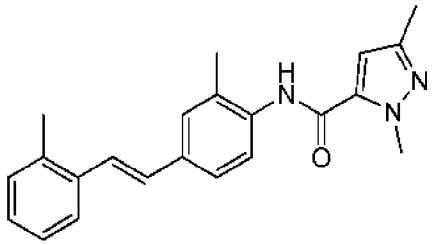


I-35

Схема синтеза:



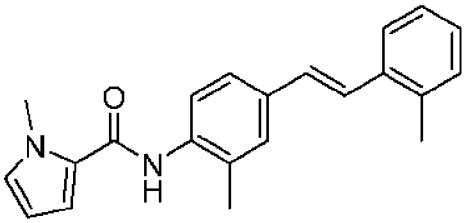
Этап 1: **2,5-Диметил-N-[2-метил-4-[(E)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I35)**



[00220] К смеси 2,5-диметилпиразол-3-карбоновой кислоты (29,68 мг, 211,81 мкмоль, 1,1 экв.) и 2-метил-4-[(*E*)-2-(*о-толил*)винил]анилина (50 мг, 192,56 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (2 мл) по каплям добавляли T3P (612,68 мг, 962,78 мкмоль, 3,85 мкл, 50%, 5 экв.) при 25 °C и смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 60%-90%, 12мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2,5-диметил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2- (*о-толил*)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-35, 26,24 мг, 65,53 мкмоль, выход 34,0%, чистота 95,4%, HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ ppm 9,73 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 346,2 $[M+H]^+$.

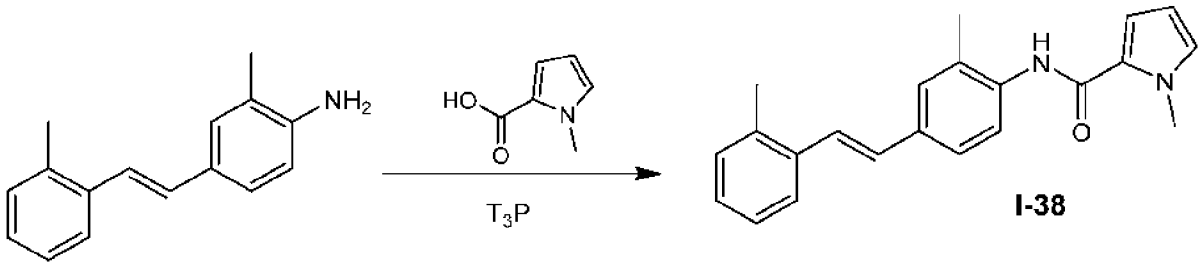
Пример 26

Синтез I-38

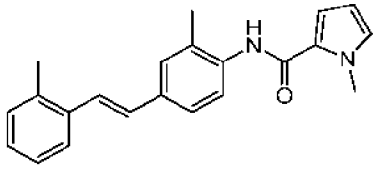


I-38

Схема синтеза:



Этап 1: **1-Метил-N-[2-метил-4-[(E)-2-(о-толил)винил]фенил]пиррол-2-карбоксамид (I-38)**

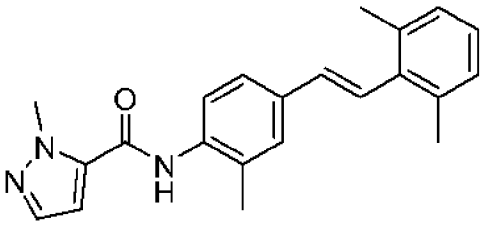


[00221] Смесь 2-метил-4-[(*E*)-2-(*о-толил*)винил]анилина (50 мг, 192,55 мкмоль, 1 экв.), 1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (26,50 мг, 211,81 мкмоль, 1,1 экв.) и T3P (122,53 мг, 192,55 мкмоль, 114,52 мкл, 50%, 1 экв.) в пиридине (2 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 55 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Объединенную реакционную смесь гасили путем добавления раствора $NaHCO_3$ затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; B%: 60%-90%, 12 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 1-метил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиррол-2-карбоксамид (соединение I-38, 28,74 мг, 77,61 мкмоль, выход 40,3%, чистота 99,1%, HCl) в

виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,59 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 3H), 7,00 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 1,7, 4,1 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 6,11 (d, J = 2,6, 4,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 446,2 $[M+H]^+$.

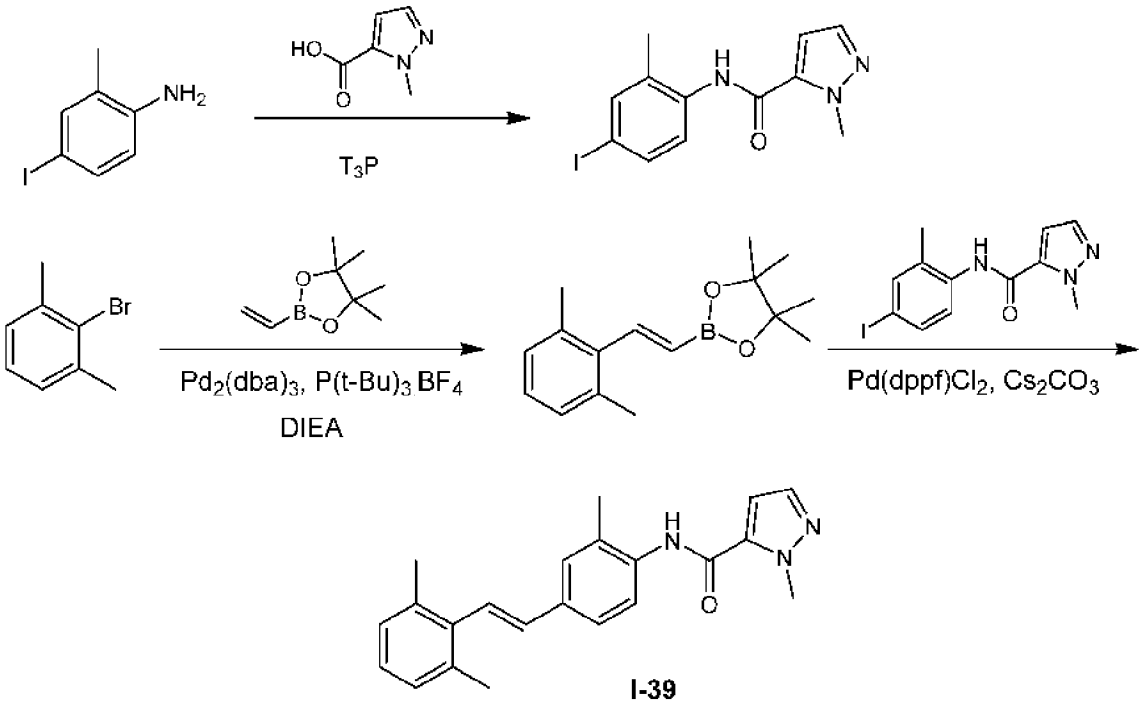
Пример 27

Синтез I-39



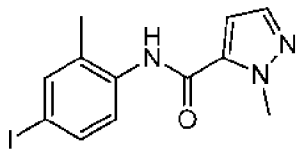
I-39

Схема синтеза:



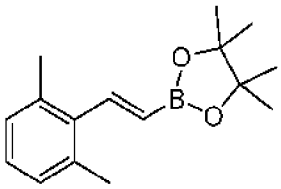
I-39

Этап 1: **N-(4-Иод-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00222] К раствору 4-иод-2-метил-анилина (200 мг, 858,19 мкмоль, 1 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (129,87 мг, 1,03 ммоль, 1,2 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли T_3P (1,64 г, 2,57 ммоль, 1,53 мл, 50%, 3,0 экв.) и DIEA (332,74 мг, 2,57 ммоль, 448,44 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли раствором $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,49), получая указанный продукт *N*-(4-иод-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (100 мг, 284,34 мкмоль, выход 33,1%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,45 (ушир. s, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 341,8 $[M+H]^+$.

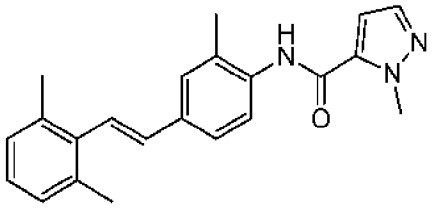
Этап 2: **2-[(*E*)-2-(2,6-Диметилфенил)винил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



[00223] К раствору 2-бром-1,3-диметил-бензола (200 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (183,09 мг, 1,19 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (279,35 мг, 2,16 ммоль, 2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (49,48 мг, 54,04 мкмоль, 0,05 экв.) и тетрафторборат тритрет-бутилфосфония (31,35 мг, 108,07 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь продували с помощью N_2 3 раза и перемешивали при 95 °C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 20/1, R_f = 0,91) показала, что исходное вещество было израсходовано и были обнаружены три основных новых пятна с большей полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 20/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 20/1, R_f = 0,63), получая указанный продукт 2-[(*E*)-2-(2,6-диметилфенил)винил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (100 мг,

348,62 мкмоль, выход 32,3%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (d, *J* = 18,7 Гц, 1H), 7,11-6,98 (m, 3H), 5,71 (d, *J* = 19,0 Гц, 1H), 2,382,30 (m, 6H), 1,38-1,30 (m, 12H).

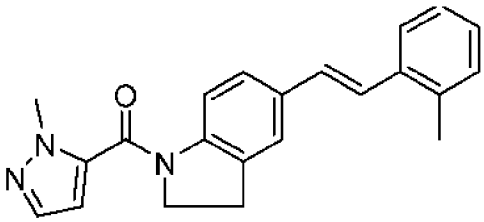
Этап 3: ***N*-[4-[(*E*)-2-(2,6-Диметилфенил)винил]-2-метилфенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I-39)**



[00224] К раствору *N*-(4-иод-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (61 мг, 173,44 мкмоль, 1 экв.) и 2-[(*E*)-2-(2,6-диметилфенил)винил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (74,63 мг, 260,17 мкмоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (12,69 мг, 17,34 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (169,53 мг, 520,33 мкмоль, 3,0 экв.). Смесь продували с помощью N_2 в течение 3 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 40 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 57%-77%, 10мин) и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[4-[(*E*)-2-(2,6-диметилфенил)винил]-2-метилфенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (соединение I-39, 44,86 мг, 116,53 мкмоль, выход 67,2%, чистота 99,2%, HCl) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 9,90 (ушир. s, 1H), 7,52 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 16,5 Гц, 1H), 7,06 (ушир. s, 4H), 6,64 (d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,25 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 346,1 $[M+H]^+$.

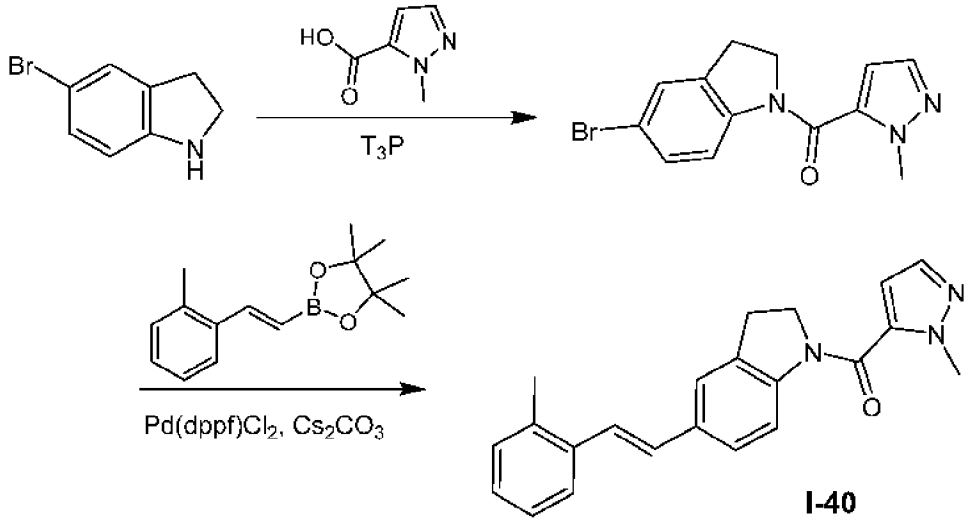
Пример 28

Синтез I-40

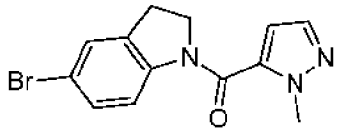


I-40

Схема синтеза:



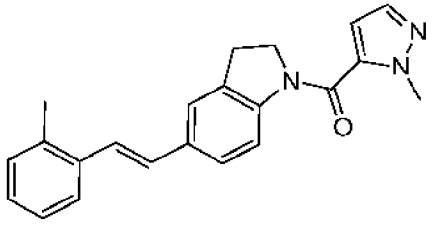
Этап 1: **(5-Броминдолин-1-ил)-(2-метилпиразол-3-ил)метанон**



[00225] К раствору 5-броминдолина (200 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (127,35 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли T3P (1,93 г, 3,03 ммоль, 1,80 мл, 50%, 3,0 экв.) и DIEA (652,54 мг, 5,05 ммоль, 879,44 мкл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,42), получая указанный продукт (5-броминдолин-1-ил)-(2-метилпиразол-3-ил)метанон (300 мг, 960,29 мкмоль, выход 95,1%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества белого цвета ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,08 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,24 (t, *J* = 8,3 Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 8,3 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 306,0, 308,0 $[M+H]^+$.

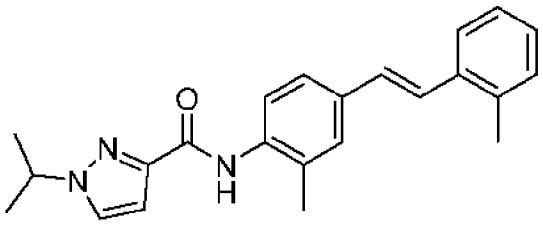
Этап 2: **(2-Метилпиразол-3-ил)-[5-[(E)-2-(о-толил)винил]индолин-1-ил]метанон (I-40)**



[00226] 5-Броминдолин-1-ил)-(2-метилпиразол-3-ил)метанон (51,02 мг, 163,31 мкмоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-[(*E*)-2-(о-толил)винил]-1,3,2-диоксаборолан (111,79 мг, 244,97 мкмоль, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (159,63 мг, 489,94 мкмоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (11,95 мг, 16,33 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл). Смесь продували с помощью N_2 в течение 3 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 40 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который дважды очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 12мин) и далее проводили лиофилизацию, получая (соединение I-40, 2-метилпиразол-3-ил)-[5-[(*E*)-2-(о-толил)винил]индолин-1-ил]метанон (22,79 мг, 59,69 мкмоль, выход 36,6%, чистота 99,5%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 8,18 (ушир. s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (ушир. s, 1H), 7,317,27 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,25 (t, *J* =8,3 Гц, 2H), 4,09 (ушир. s, 3H), 3,21 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 344,2 $[M+H]^+$.

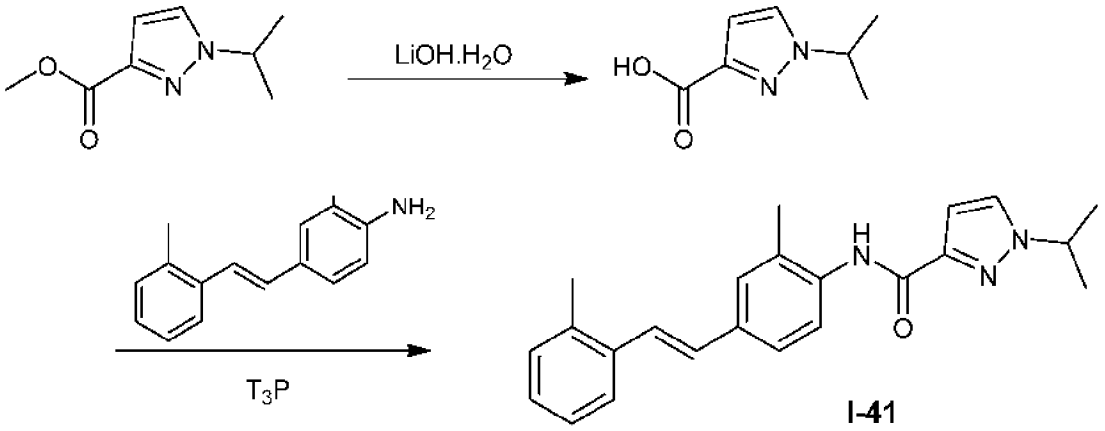
Пример 29

Синтез I-41

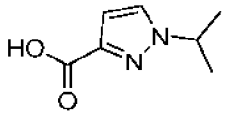


I-41

Схема синтеза:



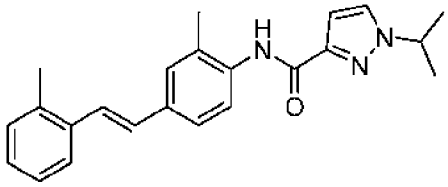
Этап 1: **1-Изопропилпиразол-3-карбоновая кислота**



[00227] Смесь метил 1-изопропилпиразол-3-карбоксилата (соединение 1, 200,00 мг, 1,07 ммоль, 1 *экв.)* и LiOH-H_2O (179,62 мг, 4,28 ммоль, 4 *экв.)* в MeOH (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), доводили pH до 2 с помощью 2 н. HCl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-изопропилпиразол-3-карбоновую кислоту (145 мг, 846,49 мкмоль, выход 79,1%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,73 (d, *J* =

2,0 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 155,2 $[M+H]^+$.

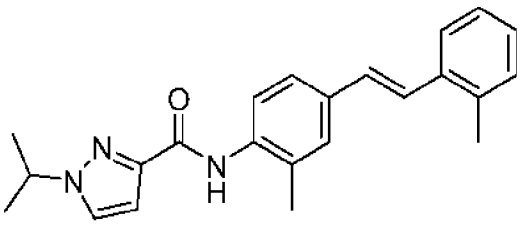
Этап 2: **1-Изопропил-N-[2-метил-4-[(E)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-41)**



[00228] Смесь метил 1-изопропилпиразол-3-карбоксилата (50 мг, 267,55 мкмоль, 1,2 *экв.)*, 2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]анилина (71,13 мг, 222,96 мкмоль, 1 *экв.)*, T_3P (425,65 мг, 668,88 мкмоль, 397,80 мкл, чистота 50%, 3 *экв.)* в пиридине (5 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 62%-92%, 10мин). Смесь лиофилизировали, очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,56), получая 1-изопропил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-41, 35,09 мг, 97,62 мкмоль, выход 43,8%, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,78 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 7,177,16 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 360,1 $[M+H]^+$.

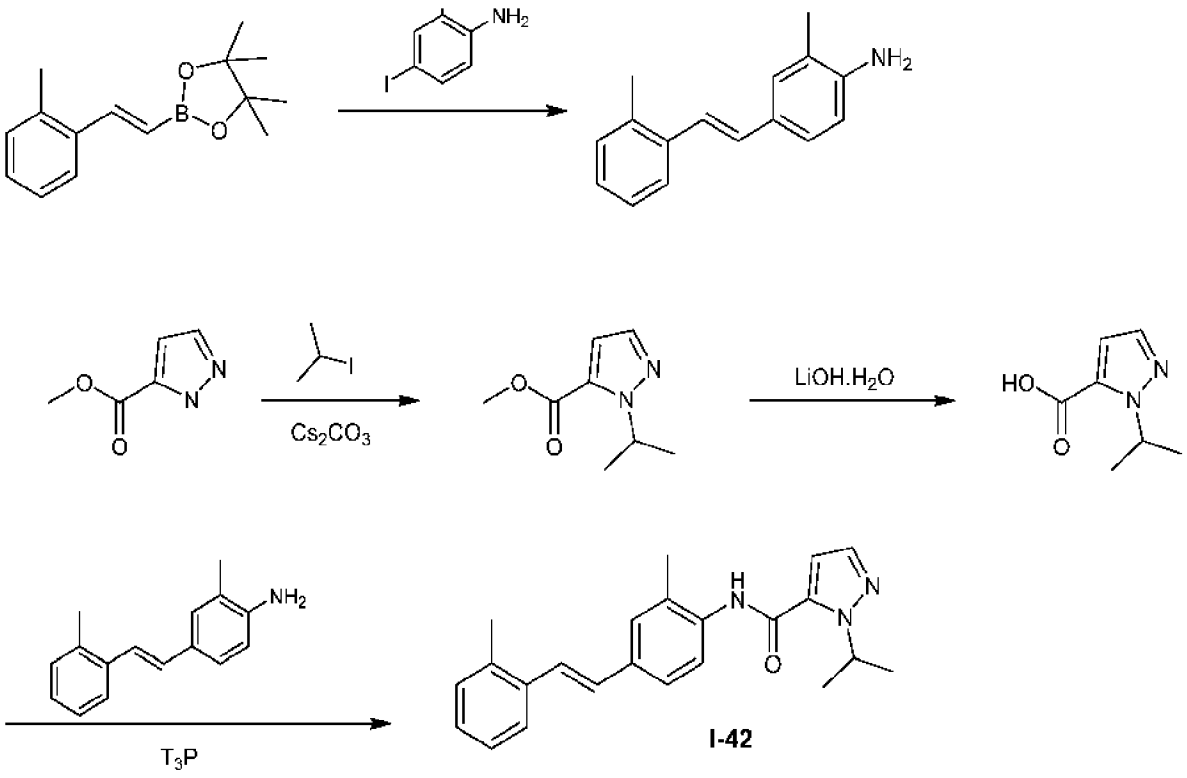
Пример 30

Синтез I-42

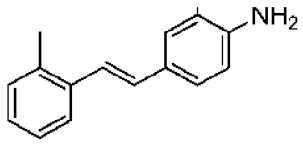


I-42

Схема синтеза:



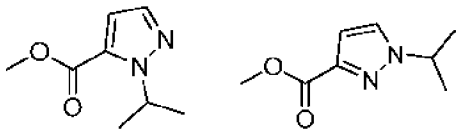
Этап 1: **2-Метил-4-[(E)-2-(о-толил)винил]анилин**



[00229] Раствор 4,4,5,5-тетраметил-2-[(*E*)-2-(о-толил)винил]-1,3,2-диоксаборолана (1 г, 2,19 ммоль, 1 *экв.)*, 4-иод-2-метил-анилина (612,84 мг, 2,63 ммоль, 1,2 *экв.)*, Cs_2CO_3 (2,14 г, 6,57 ммоль, 3 *экв.)* и $Pd(dppf)Cl_2$ (160,35 мг, 219,14 мкмоль, 0,1 *экв.)* в 1,4-диоксане (8 мл) и H_2O (4 мл) дегазировали и нагревали до 90 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли ДХМ (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл х 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 10/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,61), получая 2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]анилин (464 мг, 1,45 ммоль, выход 66,4%, чистота 70%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,54 (d, *J* = 8,0 Гц,

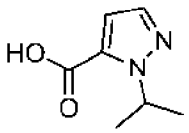
1H), 7,21-7,11 (m, 6H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 224,0 $[M+H]^+$.

Этап 2: **Метил-2-изопропилпиразол-3-карбоксилат и метил-1-изопропилпиразол-3-карбоксилат**



[00230] К раствору 2-иодпропана (809,20 мг, 4,76 ммоль, 476,00 мкл, 1 *экв.)* в MeCN (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,10 г, 9,52 ммоль, 2 *экв.)* и метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (600,33 мг, 4,76 ммоль, 1 *экв.)*. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который распределяли между водой (20 мл) и ДХМ (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 10/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,8 & R_f = 0,51), получая метил-2-изопропилпиразол-3-карбоксилат (240 мг, 1,28 ммоль, выход 27,0%, чистота 90%) в виде бесцветного масла, и метил 1-изопропилпиразол-3-карбоксилат (260 мг, 1,39 ммоль, 29,выход 23%, чистота 90%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,52 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,61-5,50 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,74 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 168,8 $[M+H]^+$.

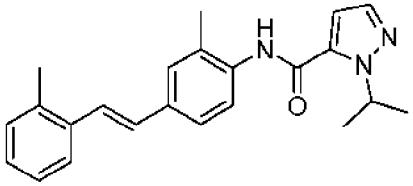
Этап 3: **2-Изопропилпиразол-3-карбоновая кислота**



[00231] Смесь метил-2-изопропилпиразол-3-карбоксилата (120 мг, 642,12 мкмоль, 1 *экв.)* и $LiOH.H_2O$ (107,78 мг, 2,57 ммоль, 4 *экв.)* в MeOH (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), доводили pH до 2 с помощью 2 н. HCl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-изопропилпиразол-3-карбоновую кислоту (98 мг, неочищенная) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400

МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,50 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 155,0 $[M+H]^+$.

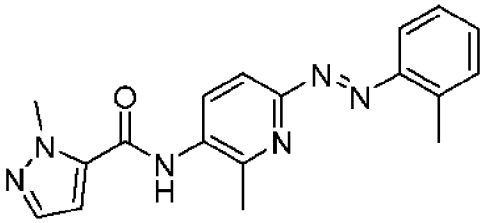
Этап 4: **2-Изопропил-N-[2-метил-4-[(E)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-42)**



[00232] Смесь 2-изопропилпиразол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 291,89 мкмоль, 1 *экв.)*, 2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]анилина (93,12 мг, 291,89 мкмоль, 1 *экв.)*, T_3P (1,86 г, 2,92 ммоль, 1,74 мл, 50%, 10 *экв.)* в пиридине (5 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 10мин). Смесь лиофилизировали, очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,57), получая 2-изопропил-*N*-[2-метил-4-[(*E*)-2-(о-толил)винил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-42, 18,26 мг, 48,58 мкмоль, выход 16,6%, чистота 95,6%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,95 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,40-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 7,19-7,17 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,57-5,47 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 360,2 $[M+H]^+$.

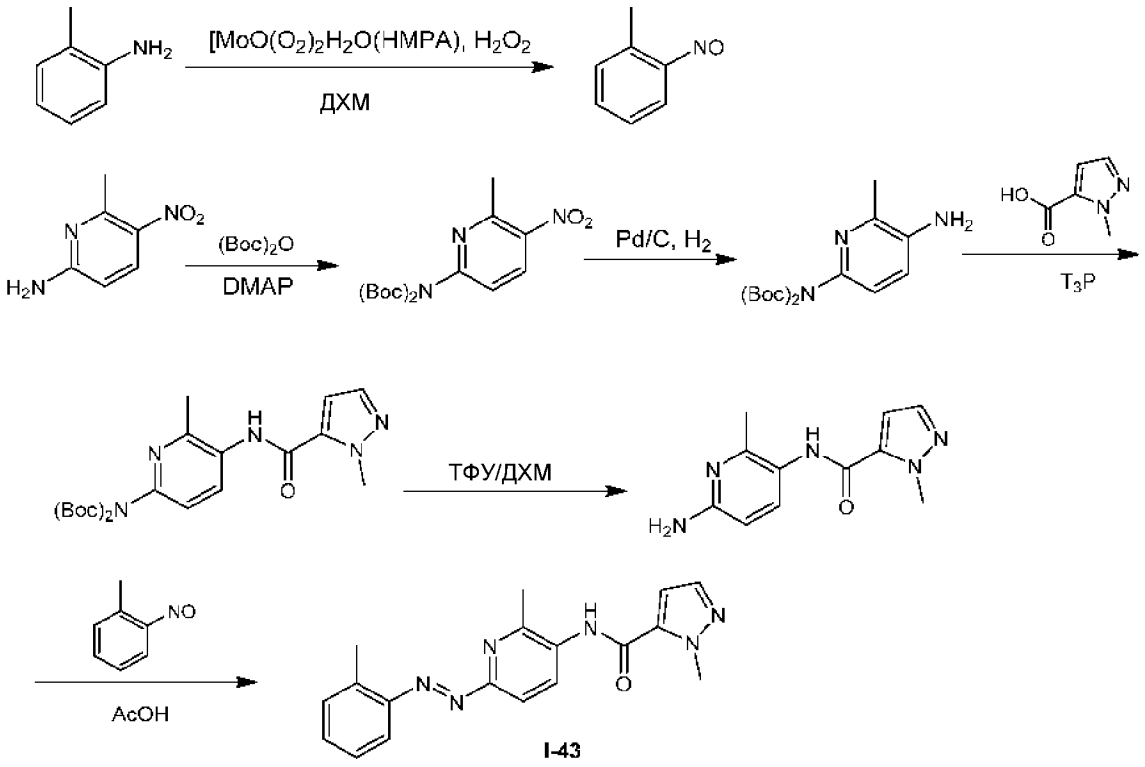
Пример 31

Синтез I-43

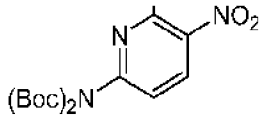


I-43

Схема синтеза:

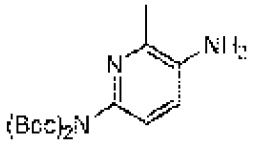


Этап 1: **трет-Бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-метил-5-нитро-2-пиридил)карбамат**



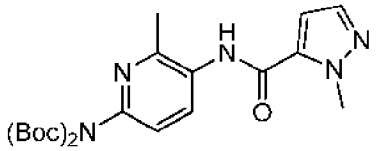
[00233] К раствору 6-метил-5-нитро-пиридин-2-амина (500 мг, 3,27 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли DMAP (79,78 мг, 653,00 мкмоль, 0,2 экв.) и $(Boc)_2O$ (1,78 г, 8,16 ммоль, 1,88 мл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Добавляли H_2O (10 мл) и смесь подвергали экстракции ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,73), получая *трет*-бутил *N-трет*-бутоксикарбонил-*N*-(6-метил-5-нитро-2-пиридил)карбамат (847 мг, 1,65 ммоль, выход 50,7%, чистота 69,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,39-8,32 (m, 1H), 7,97-7,60 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 18H); ЭР-ЖХМС *m/z* 198,0 [M-*t*-Bu+H]$^+$.

Этап 2: **трет-Бутил-N-(5-амино-6-метил-2-пиридил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамат**



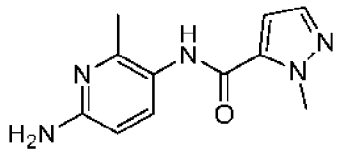
[00234] К раствору *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(6-метил-5-нитро-2-пиридил)карбамата (847 мг, 1,65 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 100 мг) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi) при 25 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт *трет*-бутил-*N*-(5-амино-6-метил-2-пиридил)-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-карбамат (730 мг, 1,57 ммоль, выход 95,00%, чистота 69,6%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,39-1,37 (m, 18H); ЭР-ЖХМС m/z 324,3 $[M+H]^+$.

Этап 3: **трет-Бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-метил-5-[(2-метилпиразол-3-карбонил) амино]-2-пиридил]карбамат**



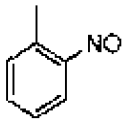
[00235] К раствору *трет*-бутил-*N*-(5-амино-6-метил-2-пиридил)-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-карбамата (730 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли DIEA (609,16 мг, 4,71 ммоль, 820,97 мкл, 3 экв.), 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (297,21 мг, 2,36 ммоль, 1,5 экв.) и T_3P (3,00 г, 4,71 ммоль, 2,80 мл, 50%, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Добавляли *нас.* раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,23), получая *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[6-метил-5-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-2-пиридил]карбамат (770 мг, 999,34 мкмоль, выход 63,6%, чистота 56,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,55-7,51 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,45 (s, 18H); ЭР-ЖХМС m/z 432,0 $[M+H]^+$.

Этап 4: **N-(6-Амино-2-метил-3-пиридил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00236] К раствору *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[6-метил-5-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-2-пиридил]карбамата (770 мг, 999,34 мкмоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (12 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя и ТФУ. Добавляли нас. раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и смесь подвергали экстракции ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт *N*-(6-амино-2-метил-3-пиридил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (520 мг, неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,50 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 232,3 $[M+H]^+$.

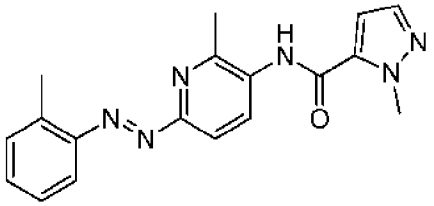
Этап 5: **1-Метил-2-нитрозобензол**



[00237] Na_2MoO_4 (10 г, 41 ммоль) растворяли в в минимальном объеме воды и pH смеси доводили с помощью H_2SO_4 (30% масса/масса) до 2. Затем добавляли 29 мл H_2O_2 (30%, 0,35 моль) при 0 °C. Добавляли HMPT (7,15 мл, 41 ммоль) и немедленно образовывался осадок желтого цвета. Смесь фильтровали, промывали MeOH (10 мл), сушили при пониженном давлении, получая $[MoO(O_2)_2(H_2O)(HMPA)]$ (6,1 г). К раствору 2-метиланилина (1 г, 9,33 ммоль, 1,00 мл, 1 экв.) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли $[MoO(O_2)_2(H_2O)(HMPA)]$ (348,24 мг, 933,24 мкмоль, 0,1 экв.) и H_2O_2 (5,29 г, 46,66 ммоль, 1,56 мл, 30%, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,75) показала, что исходное вещество было почти израсходовано и образовались два новых пятна. Добавляли H_2O (10 мл) и смесь подвергали экстракции ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f=0,75), получая 1-метил-2-нитрозобензол (620 мг, 4,61 ммоль, выход 49,4%, чистота 90%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 7,64-7,52 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,29 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H).

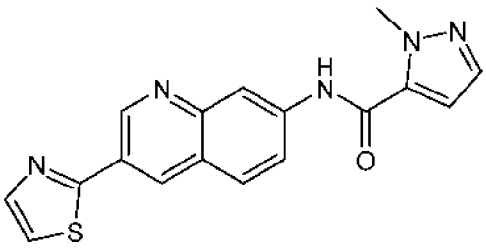
Этап 6: **2-Метил-N-[2-метил-6-[(E)-о-толилазо]-3-пиридил]пиразол-3-карбоксамид (I-43)**



[00238] К раствору N-(6-амино-2-метил-3-пиридил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (100 мг, 421,62 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) и H_2O (4 мл) добавляли NaOH (168,65 мг, 4,22 ммоль, 10 экв.). После перемешивания в течение 10 мин, добавляли 1-метил-2-нитрозобензол (113,50 мг, 843,23 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,24) показала большое новое пятно. Добавляли H_2O (5 мл) и смесь подвергали экстракции ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H_2O в качестве элюентов, в нейтральных условиях, Прибор: Agela DuraShell 150 мм_25 мм_5мкм / подвижная фаза: [вода(10 мм NH_4HCO_3)-ACN]: B от 40% до 70% в течение 10 мин/скорость потока: 25 мкл/мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-N-[2-метил-6-[(E)-о-толилазо]-3-пиридил]пиразол-3-карбоксамид (соединение I-43, 4,02 мг, 11,46 мкмоль, выход 2,7%, чистота 95,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 5 ppm 10,19 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 335,0 $[M+H]^+$.

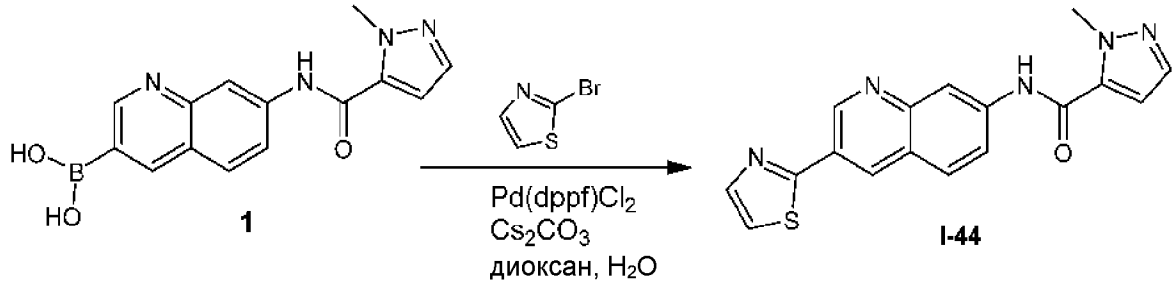
Пример 32

Синтез I-44

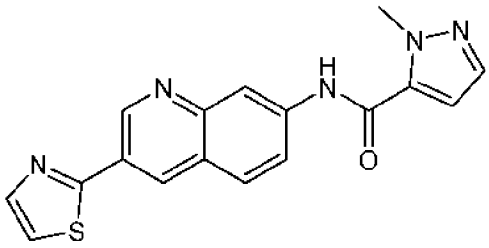


I-44

Схема синтеза:



Этап 1: **2-Метил-N-(3-тиазол-2-ил-7-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (I-44)**

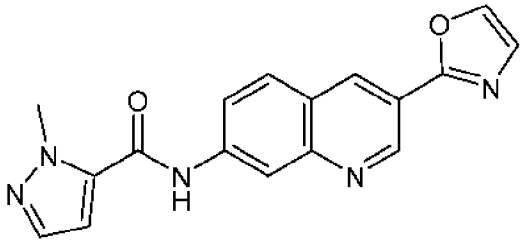


[00239] Смесь [7-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-3-хинолил]бороновой кислоты (60 мг, 141,85 мкмоль, 1 экв.), 2-бромтиазола (25,59 мг, 156,03 мкмоль, 14,06 мкл, 1,1 экв.), Cs_2CO_3 (231,09 мг, 709,25 мкмоль, 5 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10,38 мг, 14,18 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и затем продували с помощью N_2 в течение 1 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 9 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-(3-тиазол-2-ил-7-

хинолил)пиразол-3-карбоксамид (20,88 мг, 46,95 мкмоль, выход 33,1%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,67 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,18 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 336,1 $[M+H]^+$.

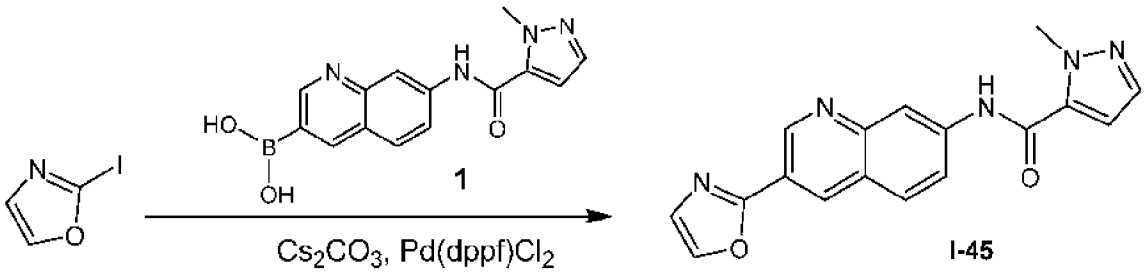
Пример 33

Синтез I-45

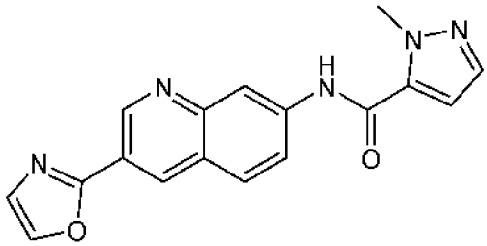


I-45

Схема синтеза:



Этап 1: **2-Метил-N-(3-оксазол-2-ил-7-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (I-45)**

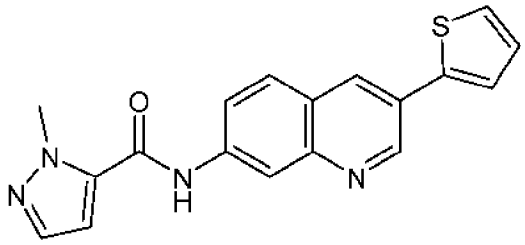


[00240] К раствору 2-иодоксазола (30 мг, 153,88 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (11,26 мг, 15,39 мкмоль, 0,1 экв.), Cs_2CO_3 (150,41 мг, 461,64 мкмоль, 3 экв.) и [7-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-3-хинолил]бороновую кислоту (78,11 мг, 184,66 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь продували с помощью N_2 в течение 3 мин и перемешивали при 110 °C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь

разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в условиях HCl; колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 мин) затем лиофилизировали, получая 2-метил-N-(3-оксазол-2-ил-7-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (8,41 мг, 19,62 мкмоль, выход 12,8%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,68 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,59 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,44 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 1,9, 9,2 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 320,2 $[M+H]^+$.

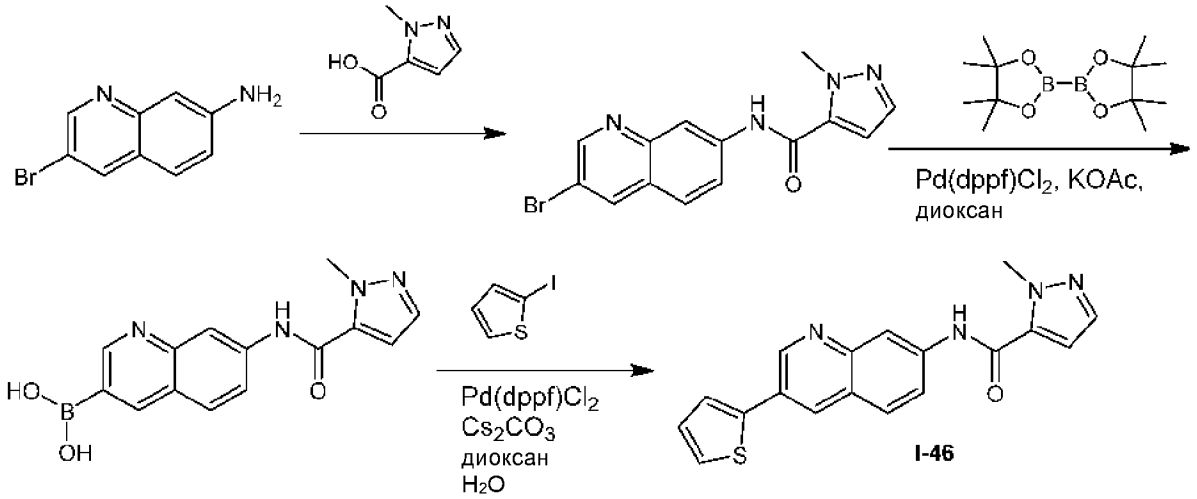
Пример 34

Синтез I-46

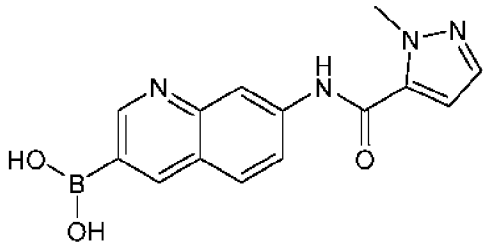


I-46

Схема синтеза:

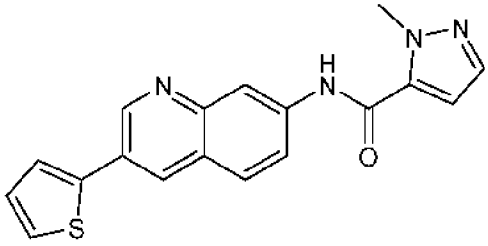


Этап 1: **[7-[(2-Метилпиразол-3-карбонил)амино]-3-хинолил]бороновая кислота**



[00241] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (300 мг, 887,77 мкмоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (405,79 мг, 1,60 ммоль, 1,8 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (64,96 мг, 88,78 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (348,50 мг, 3,55 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая [7-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]-3-хинолил]бороновую кислоту (300 мг, 709,25 мкмоль, выход 79,9%, чистота 70,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 9,14 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 297,1 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-N-[3-(2-тиенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-46)**

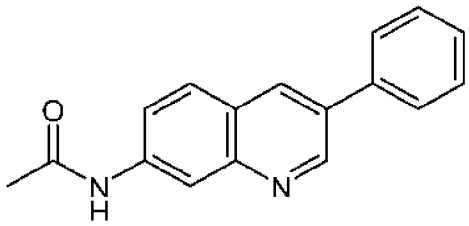


[00242] [7-[(2-Метилпиразол-3-карбонил)амино]-3-хинолил]бороновую кислоту (80 мг, 189,13 мкмоль, 1 экв.), 2-иодтиофен (43,70 мг, 208,05 мкмоль, 21,21 мкл, 1,1 экв.), Cs_2CO_3 (308,12 мг, 945,66 мкмоль, 5 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (13,84 мг, 18,91 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и продували с помощью N_2 в течение 1 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 26%-56%, 9 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-(2-тиенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (34,14 мг, 83,82 мкмоль, выход 44,3%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 9,49 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,28 (s, 1H),

9,15 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,5, 9,0 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,337,27 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 335,2 $[M+H]^+$.

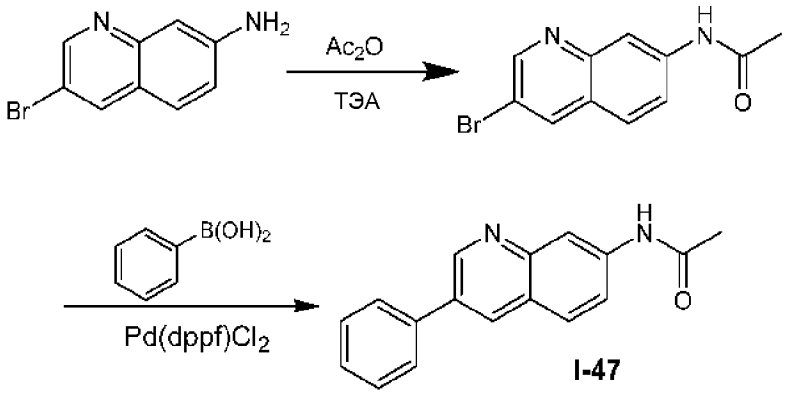
Пример 35

Синтез I-47

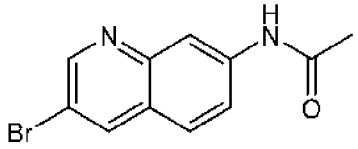


I-47

Схема синтеза:



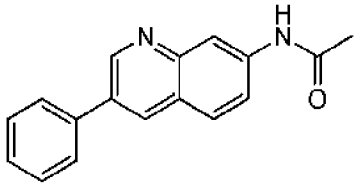
Этап 1: **N-(3-Бром-7-хинолил)ацетамид**



[00243] К раствору 3-бромхинолин-7-амина (100 мг, 448,29 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Ac_2O (68,65 мг, 672,44 мкмоль, 1,5 экв.) и ТЭА (136,09 мг, 1,34 мкмоль, 187,19 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. ТСХ (ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,44) показала, что осталось 50% исходного вещества. Добавляли Ac_2O (68,65 мг, 672,44 мкмоль, 1,5 экв.) и ТЭА (136,09 мг, 1,34 мкмоль, 187,19 мкл, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc

= 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,44), получая указанный продукт *N*-(3-бром-7-хинолил)ацетамид (110 мг, 394,18 мкмоль, выход 87,9%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,29 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,50 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

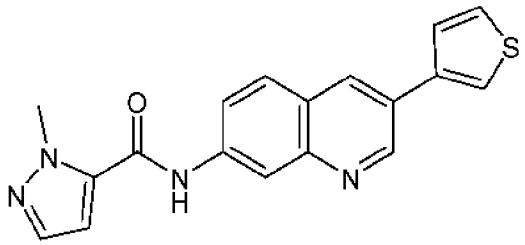
Этап 2: **N-(3-Фенил-7-хинолил)ацетамид (I-47)**



[00244] Раствор *N*-(3-бром-7-хинолил)ацетамида (70 мг, 250,84 мкмоль, 1 экв.), фенилбороновая кислота (45,88 мг, 376,26 мкмоль, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (245,19 мг, 752,53 мкмоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) was продували с помощью N_2 for 2 мин. $Pd(dppf)Cl_2$ (18,35 мг, 25,08 мкмоль, 0,1 экв.) добавляли и смесь перемешивали при 110 °C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 3%-30%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая указанный продукт *N*-(3-фенил-7-хинолил)ацетамид (32,31 мг, 106,20 мкмоль, выход 42,3%, чистота 98,2%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,38 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 9,30 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 9,02 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,31 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,80 (dd, *J*=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 2,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 263,2 $[M+H]^+$.

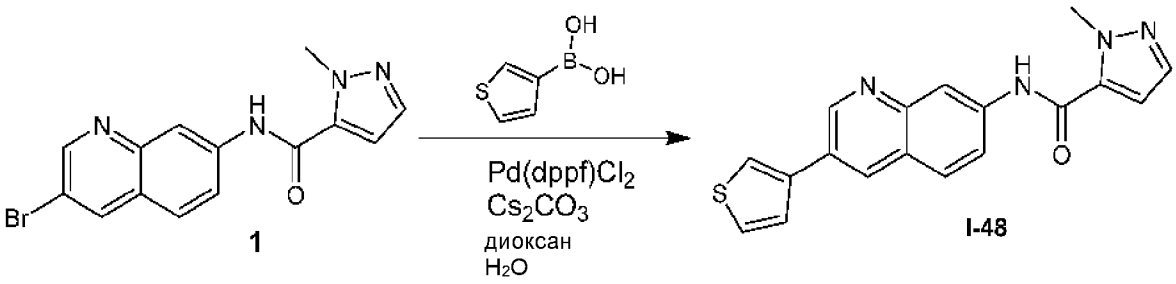
Пример 36

Синтез I-48

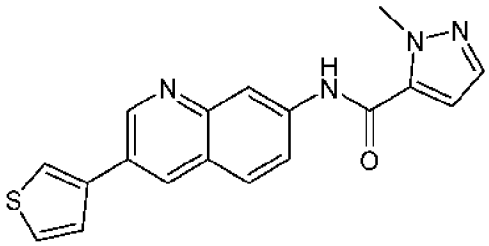


I-48

Схема синтеза:



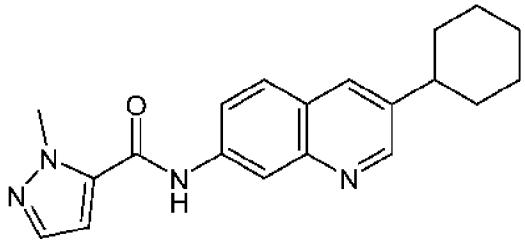
Этап 1: **2-Метил-N-[3-(3-тиенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-48)**



[00245] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 134,37 мкмоль, 1 экв.), 3-тиенилбороновой кислоты (22,35 мг, 174,69 мкмоль, 1,3 экв.), Cs_2CO_3 (218,91 мг, 671,87 мкмоль, 5 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (9,83 мг, 13,44 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и продували с помощью N_2 в течение 1 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-(3-тиенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (33,41 мг, 81,54 мкмоль, выход 60,7%, чистота 99,4%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,52 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,34 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 3,0, 5,0 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 335,1 $[M+H]^+$.

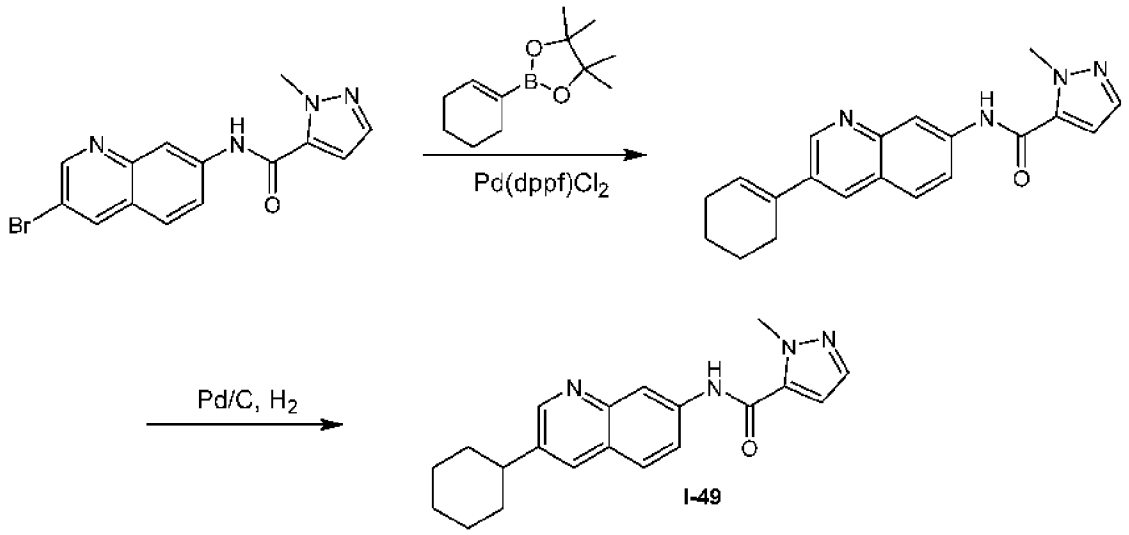
Пример 37

Синтез I-49

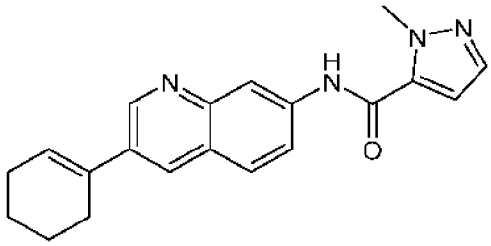


I-49

Схема синтеза:



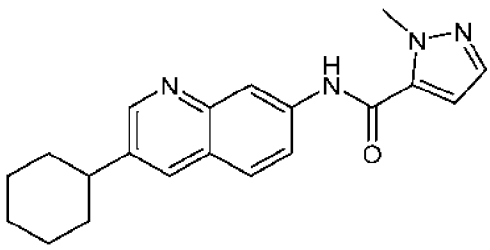
Этап 1: *N*-**[3-(Циклогексен-1-ил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00246] N-(3-Бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (100 мг, 295,92 мкмоль, 1 экв.), 2-(циклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (64,66 мг, 310,72 мкмоль, 66,80 мкл, 1,05 экв.), Cs_2CO_3 (289,25 мг, 887,77 мкмоль, 3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (21,65 мг, 29,59 мкмоль, 0,1 экв.) и H_2O (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл). Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали

EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc=100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,2), получая *N*-[3-(циклогексен-1-ил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (80 мг, 240,68 мкмоль, выход 81,3%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 8,92 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,41 (t, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,31 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Гц, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 333,1 $[M+H]^+$.

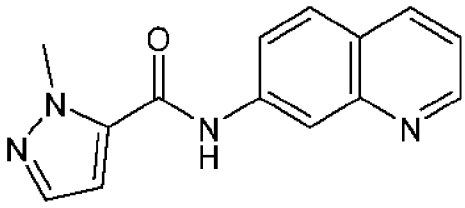
Этап 2: **N-(3-Циклогексил-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I-49)**



[00247] К раствору *N*-[3-(циклогексен-1-ил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамида (80 мг, 240,68 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C в атмосфере Ar. Суспензию дегазировали и продували с помощью H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 Psi) при 25 °C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 9,5 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-(3-циклогексил-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (43,41 мг, 106,57 мкмоль, выход 44,3%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 9,11 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,98 (tt, *J* = 3,2, 11,6 Гц, 1H), 2,07 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,97 (d, *J* = 13,2 Гц, 2H), 1,85 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,74-1,51 (m, 4H), 1,47-1,34 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 335,2 $[M+H]^+$.

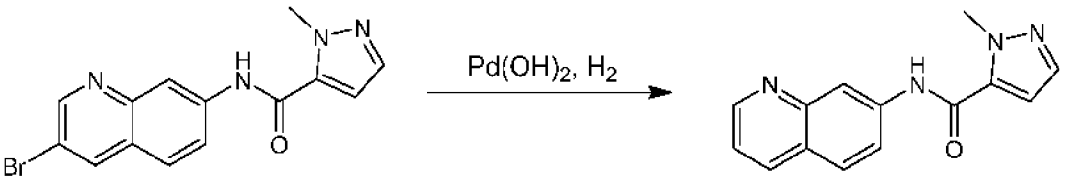
Пример 38

Синтез I-50



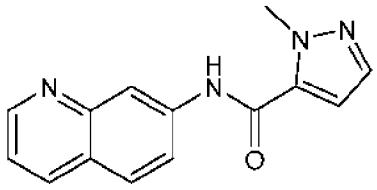
I-50

Схема синтеза:



I-50

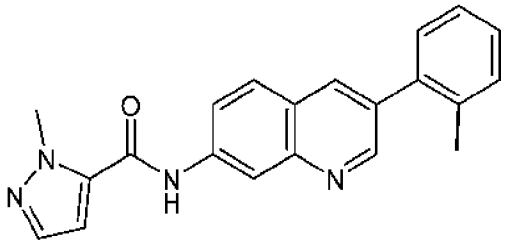
Этап 1: **2-Метил-N-(7-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (I-50)**



[00248] К раствору *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (78,65 мг, 211,37 мкмоль, 1 *экв.)* в MeOH (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (0,05 г, 71,21 мкмоль, 20%, 1 *экв.)* в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi) при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 0%-30%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-метил-*N*-(7-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (37,89 мг, 110,97 мкмоль, выход 52,5%, чистота 95,2%, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,13-9,04 (m, 3H), 8,29 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,05 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J* = 5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 253,2 $[M+H]^+$.

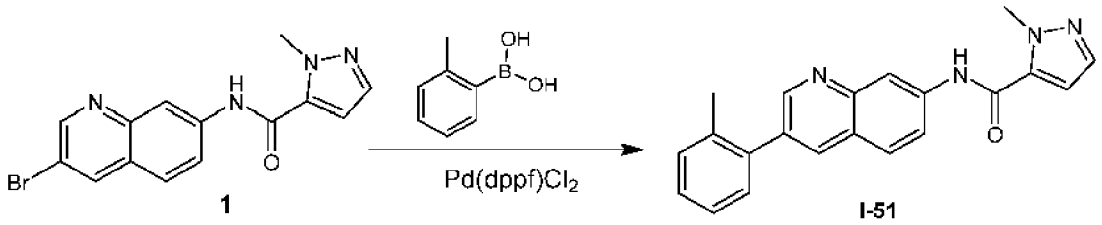
Пример 39

Синтез I-51

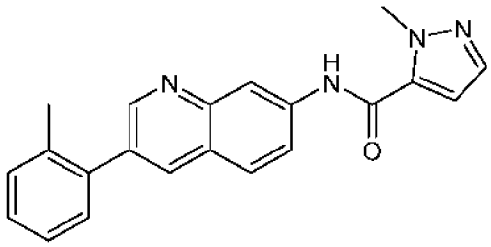


I-51

Схема синтеза:



Этап 1: **2-Метил-N-[3-(о-толил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-51)**

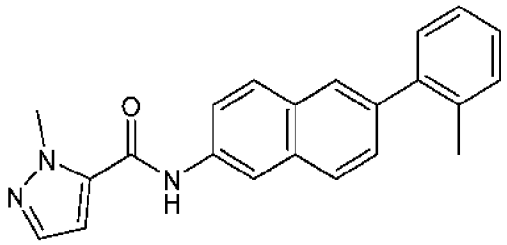


[00249] N-(3-Бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (80 мг, 236,74 мкмоль, 1 экв.), о-толилбороновую кислоту (32,19 мг, 236,74 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (231,40 мг, 710,22 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (17,32 мг, 23,67 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (6 мл) и H_2O (2 мл). Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (2 бар). Смесь концентрировали и водой (8 мл) добавляли, экстрагировали EtOAc (8 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 18%-48%, 9 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-N-[3-(о-толил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (49,17 мг, 118,39 мкмоль, выход 50,0%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,22 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,10 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Гц,

1H), 7,60 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 343,0 $[M+H]^+$.

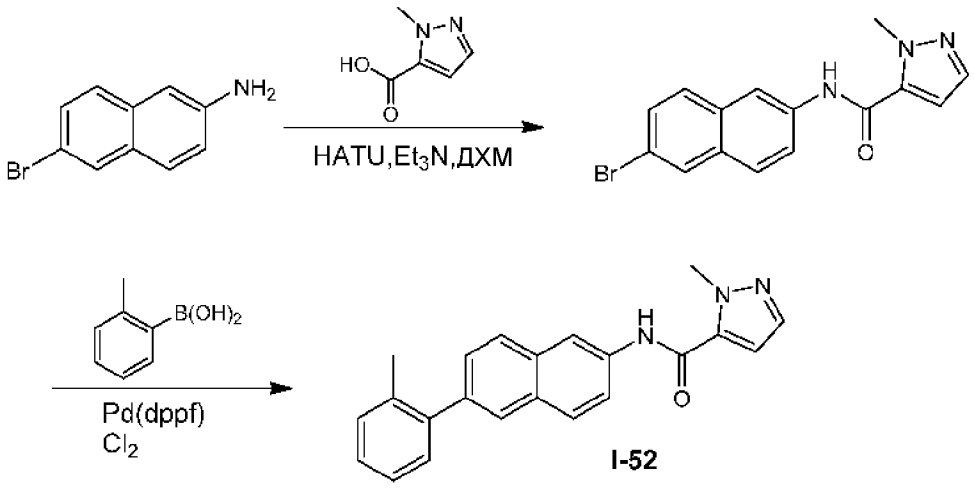
Пример 40

Синтез I-52

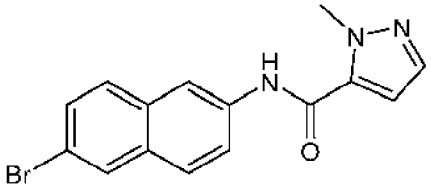


I-52

Схема синтеза:

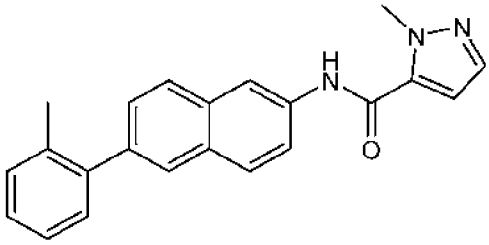


Этап 1: **N-(6-Бром-2-нафтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00250] К смеси 6-бромнафтален-2-амина (100 мг, 450,29 мкмоль, 1 экв.), 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (56,79 мг, 450,29 мкмоль, 1 экв.), HATU (222,58 мг, 585,37 мкмоль, 1,3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Et_3N (136,69 мг, 1,35 ммоль, 188,02 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере N_2 в течение 19 ч. Смесь концентрировали и добавляли насыщенную $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая *N*-(6-бром-2-нафтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (120 мг, 363,44 мкмоль, выход 80,7%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,29 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 6,71 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 332,0, 334,0 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-N-[6-(о-толил)-2-нафтил]пиразол-3-карбоксамид (I-52)**



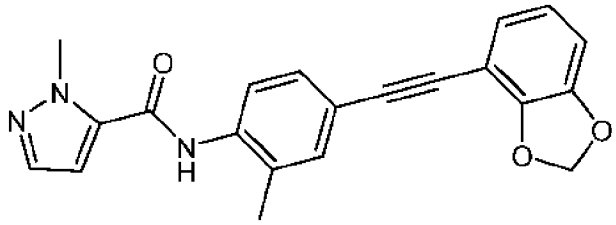
[00251] *N*-(6-Бром-2-нафтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (120 мг, 363,44 мкмоль, 1 экв.), о-толилбороновую кислоту (49,41 мг, 363,44 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (355,25 мг, 1,09 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (26,59 мг, 36,34 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (6 мл) и H_2O (2 мл). Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (2 бар). Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini

150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 9 мин), получая 2-метил-*N*-[6-(о-толил)-2-нафтил]пиразол-3-карбоксамид (29,88 мг, 79,08 мкмоль, выход 21,8%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 8,36 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,88 (t, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 342,1 $[M+H]^+$.

[00252]

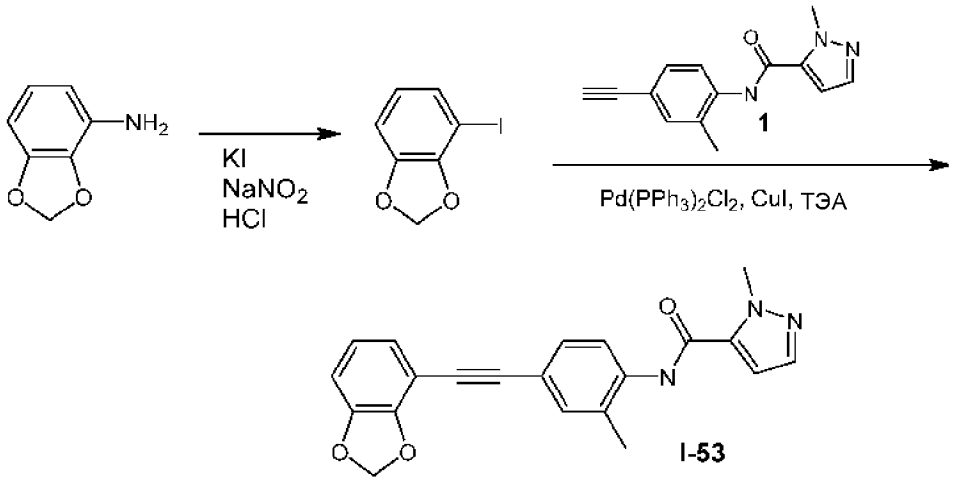
Пример 41

Синтез I-53

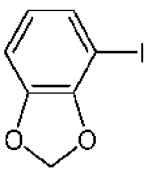


I-53

Схема синтеза:



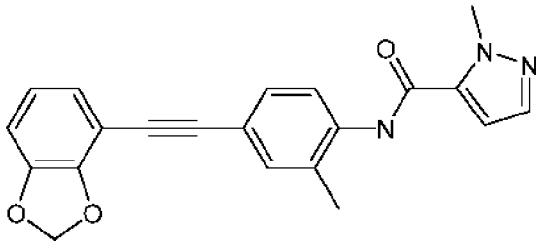
Этап 1: **4-Иод-1,3-бензодиоксол**



[00253] К раствору 1,3-бензодиоксол-4-амина (1,5 г, 8,64 ммоль, 1 *экв.*, HCl) и *конц.* HCl (6,12 г, 62,10 ммоль, 6 мл, 37%, 7,19 *экв.)* в воде (25 мл) и ацетоне (15 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (1,49

г, 21,60 ммоль, 2,5 *экв.)* в воде (15 мл) в ледяной воде и смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. К смеси по частям добавляли KI (3,73 г, 22,47 ммоль, 2,6 *экв.)* при 0 °C. После этого перемешивали в течение 0,5 ч, смесь перемешивали в течение 12 ч при 80 °C. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,94) показала, что исходное вещество исчезло, было обнаружено одно основное новое пятно с меньшей полярностью. Смесь концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 80/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,94). Желаемую фракцию концентрировали, получая 4-иод-1,3-бензодиоксол (2,1 г, 8,47 ммоль, выход 97,9%, чистота 100,0%) в виде масла черно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *5* ppm 7,14 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,02 (s, 2H).

Этап 2: ***N*-[4-[2-(1,3-Бензодиоксол-4-ил)этинил]-2-метилфенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I-53)**

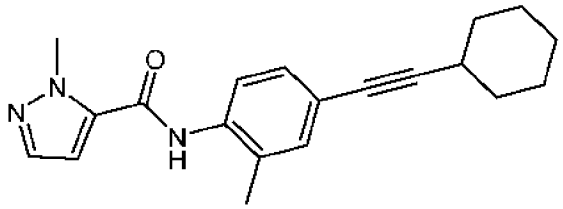


[00254] Смесь *N*-(4-этинил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (237,96 мг, 967,67 мкмоль, 1,2 *экв.)*, 4-иод-1,3-бензодиоксола (200 мг, 806,40 мкмоль, 1 *экв.)*, ТЭА (204,00 мг, 2,02 ммоль, 280,60 мкл, 2,5 *экв.)*, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (566,01 мг, 806,40 мкмоль, 1 *экв.)* и CuI (30,72 мг, 161,28 мкмоль, 0,2 *экв.)* в ТГФ (5 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. К раствору добавляли 1 мл раствора ТМТ. После 2 ч, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[4-[2-(1,3-бензодиоксол-4-ил)этинил]-2-метилфенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (96,75 мг, 244,42 мкмоль, выход 30,3%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) *5* ppm 7,53 (d, *J* = 2,0 Гц,

1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,427,39 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 360,1 $[M+H]^+$.

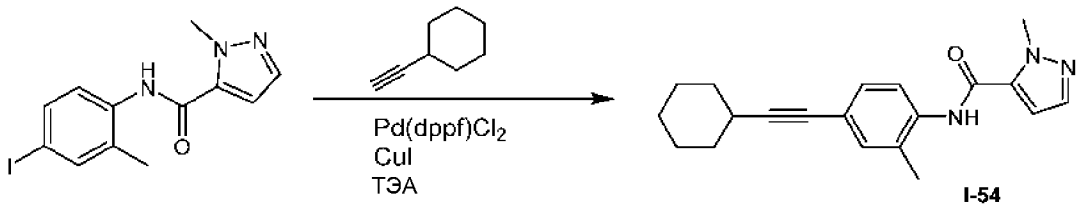
Пример 42

Синтез I-54

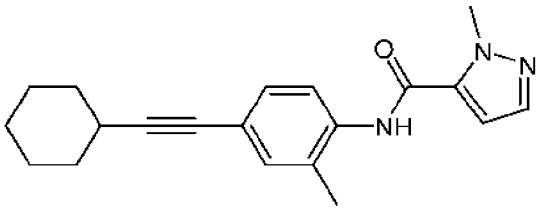


I-54

Схема синтеза:



Этап 1: *N*-[4-(2-Циклогексилэтинил)-2-метилфенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I-54)

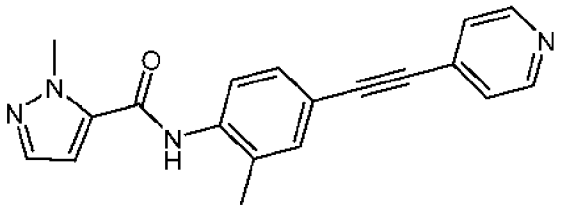


[00255] Смесь *N*-(4-иод-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (60 мг, 175,88 мкмоль, 1 экв.), этинилциклогексана (38,05 мг, 351,75 мкмоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl2 (12,87 мг, 17,59 мкмоль, 0,1 экв.), CuI (6,70 мг, 35,18 мкмоль, 0,2 экв.) и ТЭА (53,39 мг, 527,63 мкмоль, 73,44 мкл, 3 экв.) в ДМФА (2 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN];B%: 50%-80%,10 мин) и

далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[4-(2-циклогексилэтинил)-2-метилфенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (20,53 мг, 57,37 мкмоль, выход 32,6%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,55 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,62-1,43 (m, 3H), 1,42-1,35 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 322,2 $[M+H]^+$.

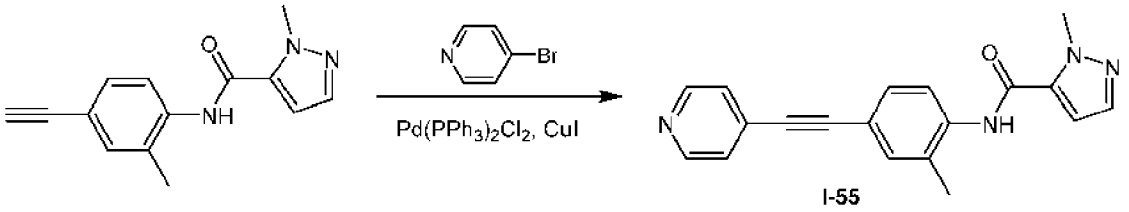
Пример 43

Синтез I-55

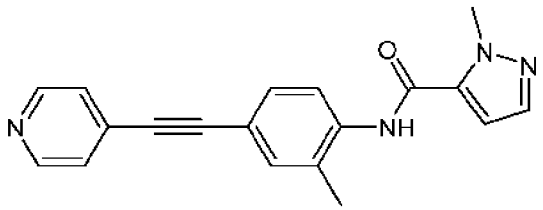


I-55

Схема синтеза:



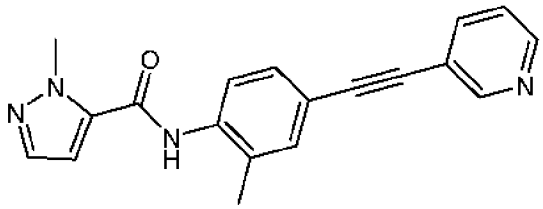
Этап 1: **2-Метил-N-[2-метил-4-[2-(4-пиридил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I55)**



[00256] К раствору *N*-(4-этинил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (100 мг, 406,65 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли 4-бромпиридин (96,37 мг, 609,98 мкмоль, 1,5 экв.), ТЭА (123,45 мг, 1,22 ммоль, 169,80 мкл, 3 экв.), CuI (7,74 мг, 40,67 мкмоль, 0,1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14,27 мг, 20,33 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (30 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[2-(4-пиридил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (15,24 мг, 48,17 мкмоль, выход 11,8%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,85 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 8,17 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 317,1 $[M+H]^+$.

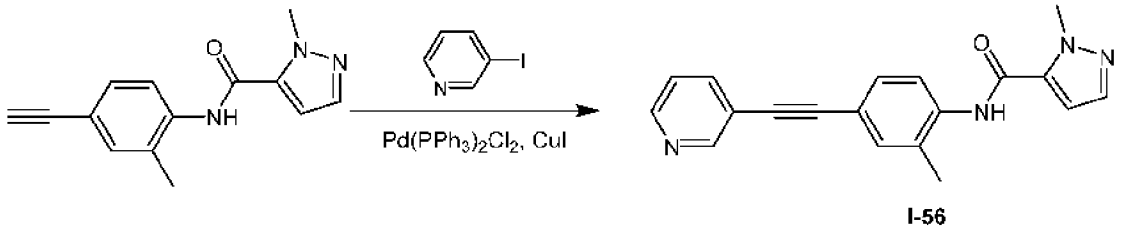
Пример 44

Синтез I-56



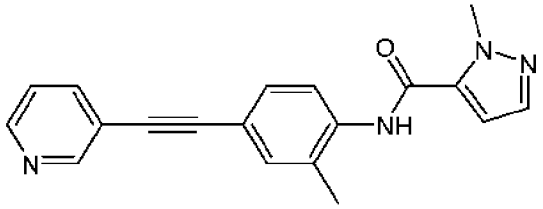
I-56

Схема синтеза:



I-56

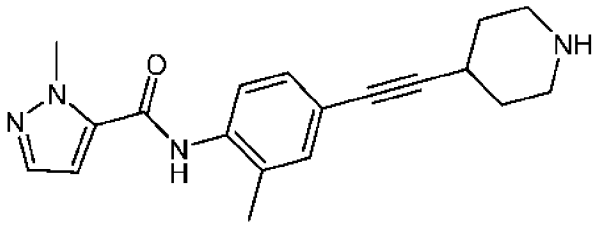
Этап 1: **2-Метил-N-[2-метил-4-[2-(3-пиридил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I56)**



[00257] К раствору *N*-(4-этинил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (100 мг, 406,65 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли 3-иодпиридин (125,04 мг, 609,98 мкмоль, 1,5 экв.), ТЭА (123,45 мг, 1,22 ммоль, 169,80 мкл, 3 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14,27 мг, 20,33 мкмоль, 0,05 экв.) и CuI (7,74 мг, 40,67 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (30 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[2-(3-пиридил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (85,56 мг, 219,79 мкмоль, выход 54,0%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,75 (td, *J* = 1,6, 8,3 Гц, 1H), 8,12 (dd, *J* = 6,1, 8,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 0,9 Гц, 2H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 316,9 $[M+H]^+$.

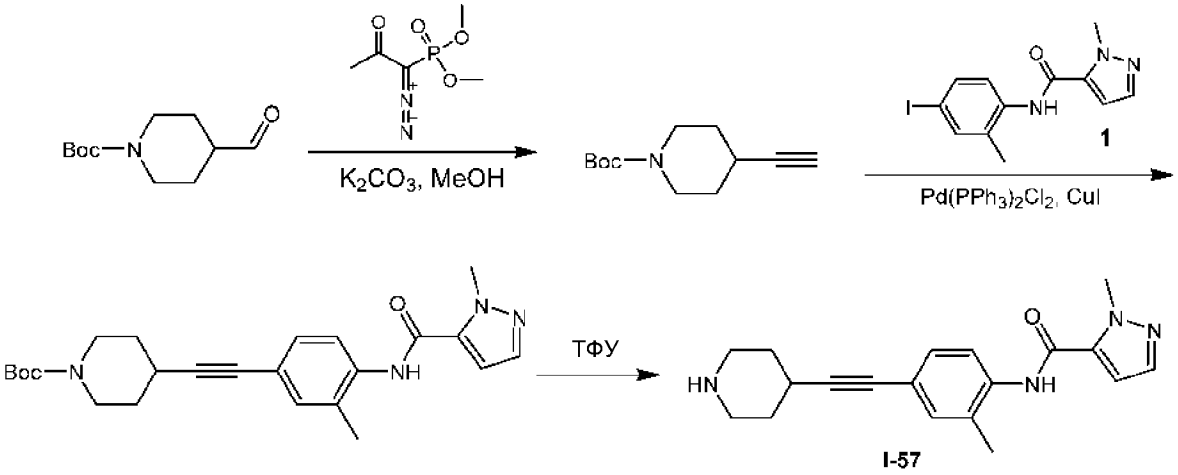
Пример 45

Синтез I-57

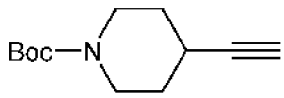


I-57

Схема синтеза:



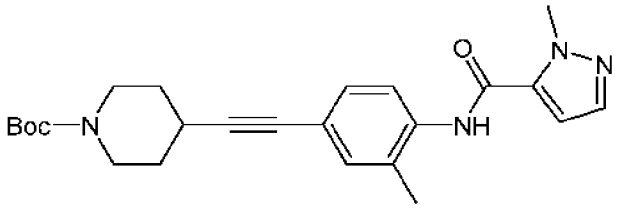
Этап 1: **трет-Бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат**



[00258] К смеси *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4,69 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (1,30 г, 9,38 ммоль, 2 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли раствор 1-диазо-1-диметоксифосфорил-пропан-2-она (901,00 мг, 4,69 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) при 0 °C. затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 g SepaFlash® Колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, элюент: градиент 0~15% этилацетат/петролейный эфир градиент @ 30 мл/мин), получая *трет*-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат (1 г, 4,41 ммоль, выход

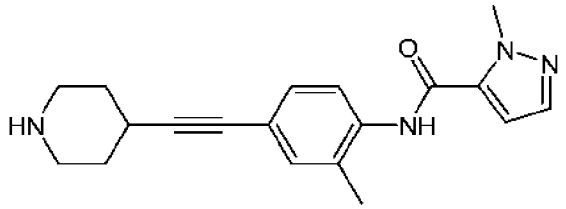
93,9%, чистота 92,2%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 3,72 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,14 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 1,611,56 (m, 1H), 1,49 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 154,1 $[M\text{-}t\text{-}Bu+H]^+$.

Этап 2: **трет-Бутил-4-[2-[3-метил-4-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]фенил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат**



[00259] Смесь *N*-(4-иод-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (200 мг, 586,26 мкмоль, 1 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20,57 мг, 29,31 мкмоль, 0,05 экв.), *трет*-бутил 4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (159,69 мг, 703,51 мкмоль, 1,2 экв.), ТЭА (148,31 мг, 1,47 ммоль, 204,00 мкл, 2,5 экв.), CuI (22,33 мг, 117,25 мкмоль, 0,2 экв.) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 70 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 g SepaFlash® Колонка с диоксидом кремния для флэш-хроматографии, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир градиент @ 30 мл/мин), получая продукт, представляющий собой *трет*-бутил-4-[2-[3-метил-4-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]фенил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат (240 мг, 568,02 мкмоль, выход 96,9%, чистота 100%) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 7,91 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,81-3,67 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,80 (tt, *J* = 4,1, 8,0 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,86 (dd, *J* = 3,3, 13,5 Гц, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 367,2 $[M\text{-}t\text{-}Bu+H]^+$.

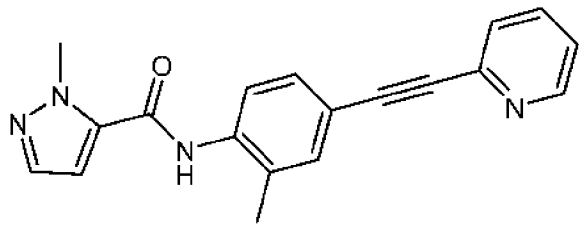
Этап 3: **2-Метил-N-[2-метил-4-[2-(4-пиперидил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I57)**



[00260] К раствору *трет*-бутил 4-[2-[3-метил-4-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]фенил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 236,68 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 114,13 экв.) и смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%-35%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[2-(4-пиперидил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (79,72 мг, 201,66 мкмоль, выход 85,2%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,52 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,40 (td, *J* = 3,7, 12,8 Гц, 2H), 3,25-3,11 (m, 2H), 3,04 (tt, *J* = 4,0, 8,0 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,192,09 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 323,2 $[M+H]^+$.

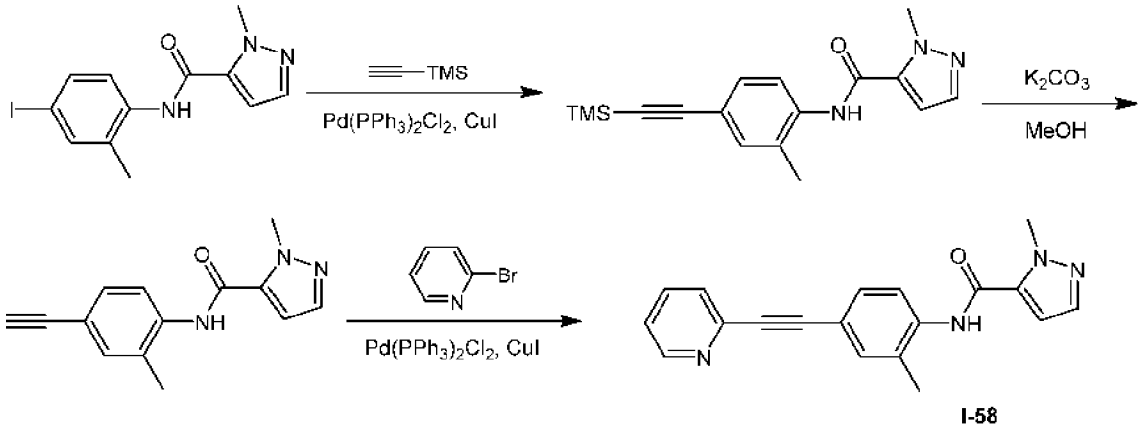
Пример 46

Синтез I-58

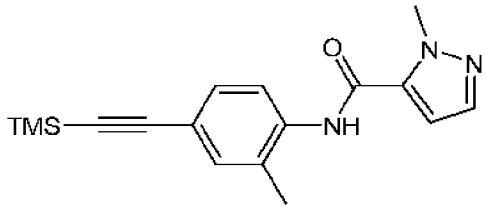


I-58

Схема синтеза:

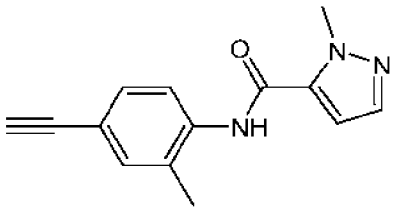


Этап 1: **2-Метил-N-[2-метил-4-(2-триметилсилилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид**



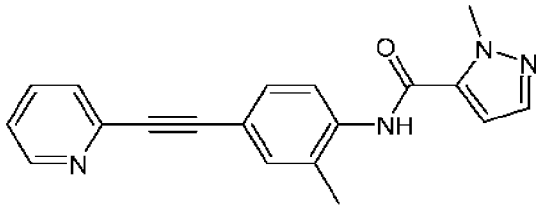
[00261] Смесь N-(4-иод-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (200 мг, 586,26 мкмоль, 1 экв.), этинил(триметил)силана (86,37 мг, 879,39 мкмоль, 121,82 мкл, 1,5 экв.), ТЭА (177,97 мг, 1,76 ммоль, 244,80 мкл, 3 экв.), CuI (11,17 мг, 58,63 мкмоль, 0,1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20,57 мг, 29,31 мкмоль, 0,05 экв.) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (30 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f =0,6), получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-(2-триметилсилилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (95 мг, 298,92 мкмоль, выход 50,9%, чистота 98%) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,53 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 0,28-0,15 (m, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 312,1 $[M+H]^+$.

Этап 2: **N-(4-Этинил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00262] К раствору 2-метил-*N*-[2-метил-4-(2-триметилсилилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамида (95 мг, 298,92 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли K_2CO_3 (82,63 мг, 597,84 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (30 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-(4-этинил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (50 мг, 202,91 мкмоль, выход 67,8%, чистота 97,1%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,51 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 3H), 3,36-3,36 (m, 1H), 2,27 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 240,1 $[M+H]^+$.

Этап 3: **2-Метил-N-[2-метил-4-[2-(2-пиридил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (I58)**

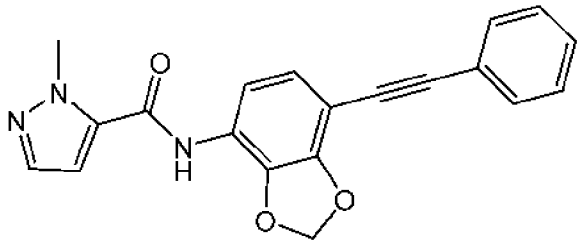


[00263] К раствору *N*-(4-этинил-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 202,91 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли ТЭА (61,60 мг, 608,72 мкмоль, 84,73 мкл, 3 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7,12 мг, 10,15 мкмоль, 0,05 экв.), CuI (3,86 мг, 20,29 мкмоль, 0,1 экв.) и 2-бромпиридин (48,09 мг, 304,36 мкмоль, 28,97 МКЛ, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (30 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-

ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-[2-(2-пиридил)этинил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (28,57 мг, 73,39 мкмоль, выход 36,1%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,84 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,62 (dt, *J* = 1,5, 8,0 Гц, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,03 (ddd, *J* = 1,3, 6,1, 7,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 317,1 $[M+H]^+$.

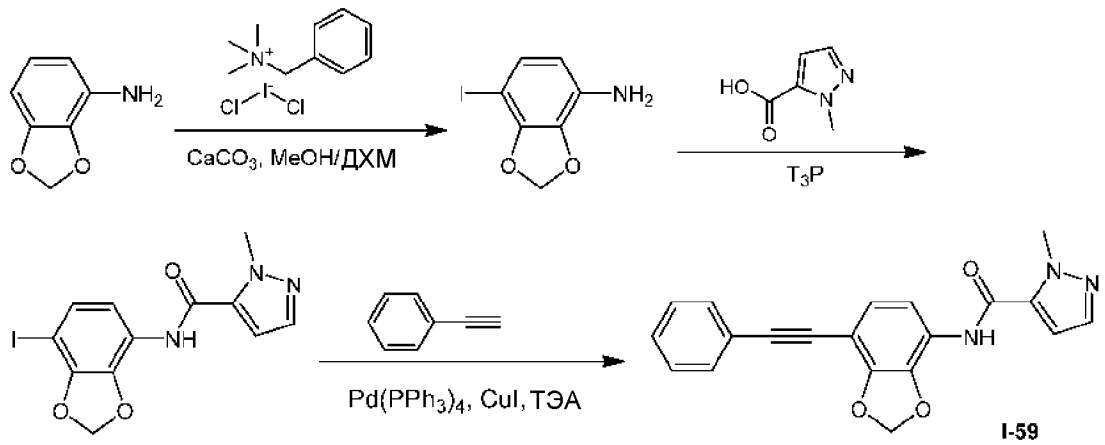
Пример 47

Синтез I-59

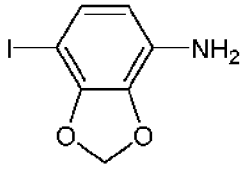


I-59

Схема синтеза:

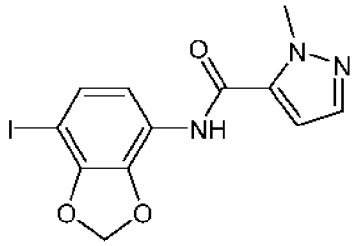


Этап 1: **7-Иод-1,3-бензодиоксол-4-амин**



[00264] К смеси дихлориодата бензилтриметиламмония (558,36 мг, 1,60 ммоль, 1,1 экв.) и $CaCO_3$ (190,00 мг, 1,90 ммоль, 1,30 экв.) в MeOH (3 мл) и ДХМ (6 мл) порциями добавляли 1,3-бензодиоксол-4-амин (200 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 30 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,51), получая указанный продукт 7-иод-1,3-бензодиоксол-4-амин (170 мг, 646,31 мкмоль, выход 44,3%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц ДМСО-*d*$_6$) 5 ppm 6,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,14 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,06 (s, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 263,9 $[M+H]^+$.

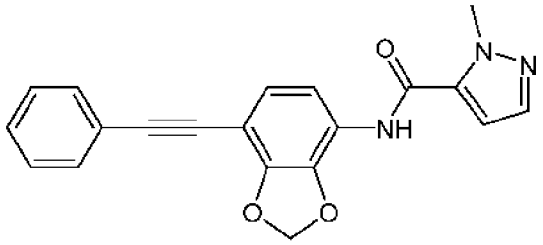
Этап 2: **N-(7-Иод-1,3-бензодиоксол-4-ил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00265] К раствору 7-иод-1,3-бензодиоксол-4-амина (170 мг, 646,31 мкмоль, 1 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (85,58 мг, 678,62 мкмоль, 1,05 экв.) в пиридине (5 мл) добавляли T_3P (1,23 г, 1,94 ммоль, 1,15 мл, 50%, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления раствора $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,36), получая указанный продукт *N*-(7-иод-1,3-бензодиоксол-4-ил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (205 мг, 521,99 мкмоль, выход 80,8%, чистота 94,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 7,58-

7,49 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 371,9 $[M+H]^+$.

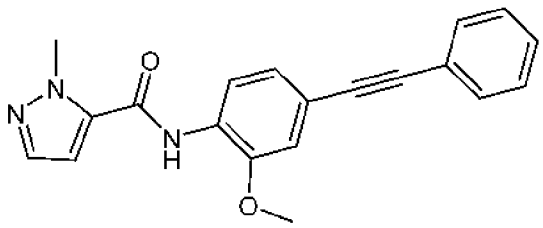
Этап 3: **2-Метил-N-[7-(2-фенилэтинил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиразол-3-карбоксамид (I-59)**



[00266] К раствору *N*-(7-иод-1,3-бензодиоксол-4-ил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (80 мг, 203,70 мкмоль, 1 экв.) и этинилбензола (20,80 мг, 203,70 мкмоль, 22,37 мкл, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (61,84 мг, 611,11 мкмоль, 85,06 мкл, 3,0 экв.), CuI (7,76 мг, 40,74 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (23,54 мг, 20,37 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[7-(2-фенилэтинил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиразол-3-карбоксамид (42,52 мг, 110,92 мкмоль, выход 54,4%, чистота 99,6%, HCl) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,537,46 (m, 3H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 4,14 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 346,2 $[M+H]^+$.

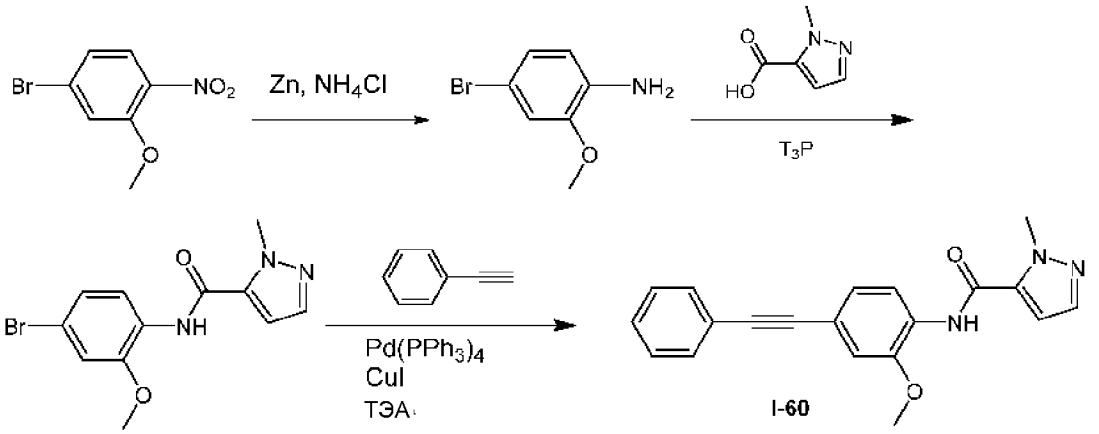
Пример 48

Синтез I-60

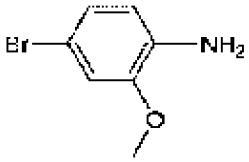


I-60

Схема синтеза:

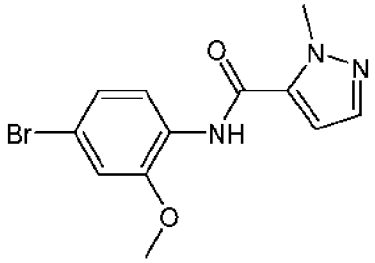


Этап 1: **4-Бром-2-метокси-анилин**



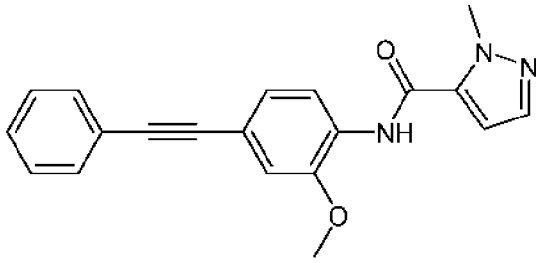
[00267] К раствору 4-бром-2-метокси-1-нитро-бензола (1,07 г, 4,63 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Zn (3,03 г, 46,30 ммоль, 10 экв.) и NH_4Cl (2,48 г, 46,30 ммоль, 1,62 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и добавляли воду (80 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая 4-бром-2-метокси-анилин (830 мг, 4,11 ммоль, выход 88,7%, неочищенный) в виде черного твердого вещества который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 6,89 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 204,0, 206,0 $[M+H]^+$.

Этап 2: N-**(4-Бром-2-метокси-фенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00268] Смесь 4-бром-2-метокси-анилина (750 мг, 3,71 ммоль, 1 экв.), 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (468,13 мг, 3,71 ммоль, 1 экв.) и ТЗР (3,54 г, 5,57 ммоль, 3,31 мл, 50%, 1,5 экв.) в пиридине (15 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали и добавляли насыщенный $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,32), получая *N*-(4-бром-2-метокси-фенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (370 мг, 1,19 ммоль, выход 32,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,32 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 312,0, 314,0 $[M+H]^+$.

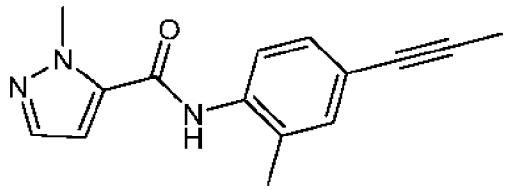
Этап 3: ***N*-[2-Метокси-4-(2-фенилэтинил)фенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I-60)**



[00269] Смесь *N*-(4-бром-2-метокси-фенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (100 мг, 322,43 мкмоль, 1 экв.), этинилбензола (32,93 мг, 322,43 мкмоль, 35,41 мкл, 1 экв.), ТЭА (97,88 мг, 967,29 мкмоль, 134,64 мкл, 3 экв.), CuI (12,28 мг, 64,49 мкмоль, 0,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (37,26 мг, 32,24 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[2-метокси-4-(2-фенилэтинил)фенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (31,76 мг, 86,34 мкмоль, выход 26,8%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,05 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,96 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 332,1 $[M+H]^+$.

Пример 49

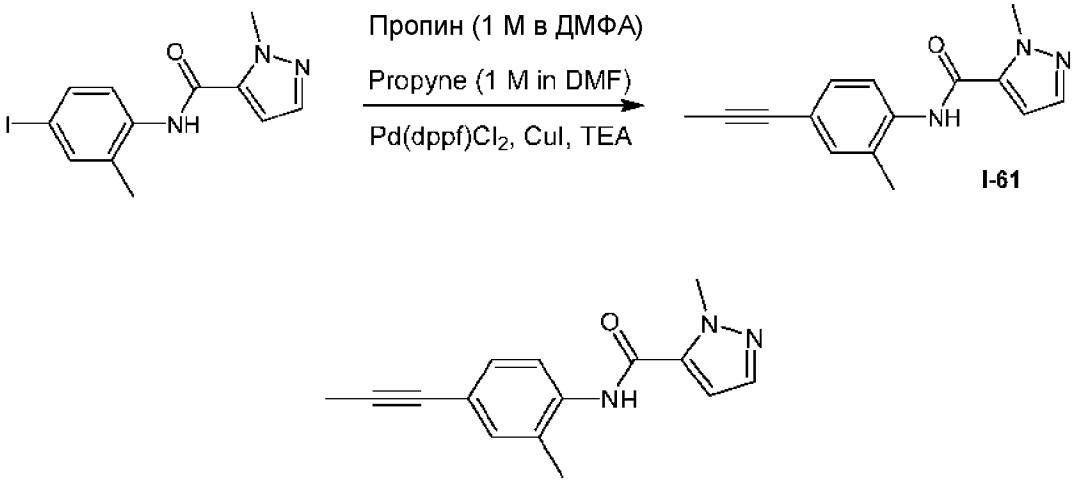
Синтез I-61



I-61

Схема синтеза:

Этап 1: **2-метил-N-(2-метил-4-проп-1-инил-фенил)пиразол-3-карбоксамид (I-61)**

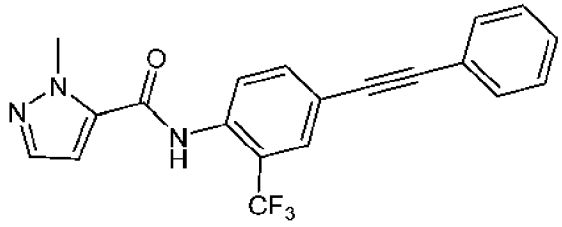


[00270] Смесь *N*-(4-иод-2-метилфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (60 мг, 175,88 мкмоль, 1 *экв.)*, проп-1-ин (1 М, 879,39 мкл, 5 *экв.)*, ТЭА (53,39 мг, 527,63 мкмоль, 73,44 мкл, 3 *экв.)*, CuI (6,70 мг, 35,18 мкмоль, 0,2 *экв.)* и Pd(dppf)Cl2 (12,87 мг, 17,59 мкмоль, 0,1 *экв.)* в ДМФА (1 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-(2-метил-4-проп-1-инил-фенил)пиразол-3-карбоксамид (25,99 мг, 89,70 мкмоль, выход 51,0%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,52 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 254,1 $[M+H]^+$.

ТЭА

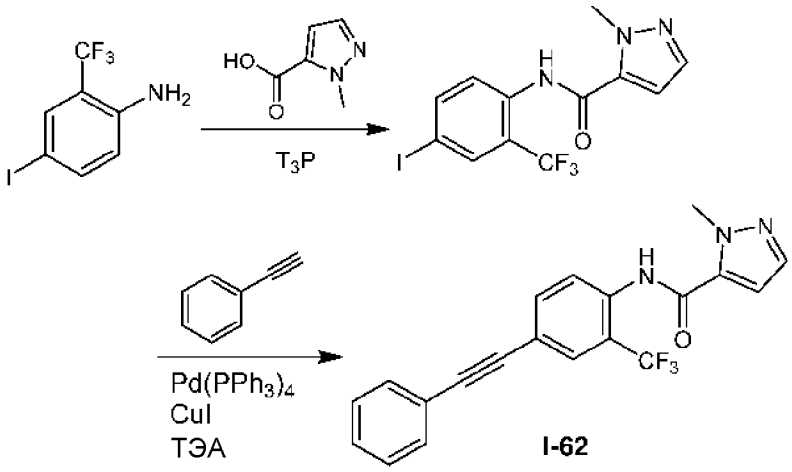
Пример 50

Синтез I-62

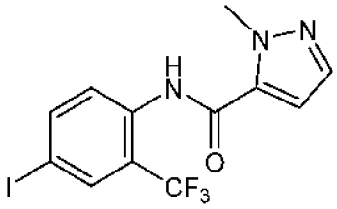


I-62

Схема синтеза:



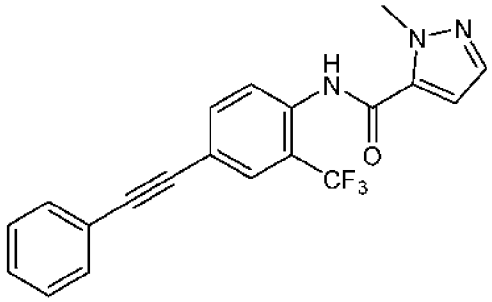
Этап 1: ***N*-[4-Иод-2-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00271] Смесь 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (145,00 мг, 1,15 ммоль, 1,1 *экв.)*, 4-иод-2-(трифторметил)анилина (300 мг, 1,05 ммоль, 1 *экв.)*, T3P (2,00 г, 3,14 ммоль, 1,86 мл, 50%, 3 *экв.)* в пиридине (3 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2 Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-[4-иод-2-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (350 мг, 708,65 мкмоль, выход 67,8%,

чистота 80,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,10-8,01 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 396,0 $[M+H]^+$.

Этап 2: **2-Метил-N-[2-метил-4-(2-фенилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-62)**

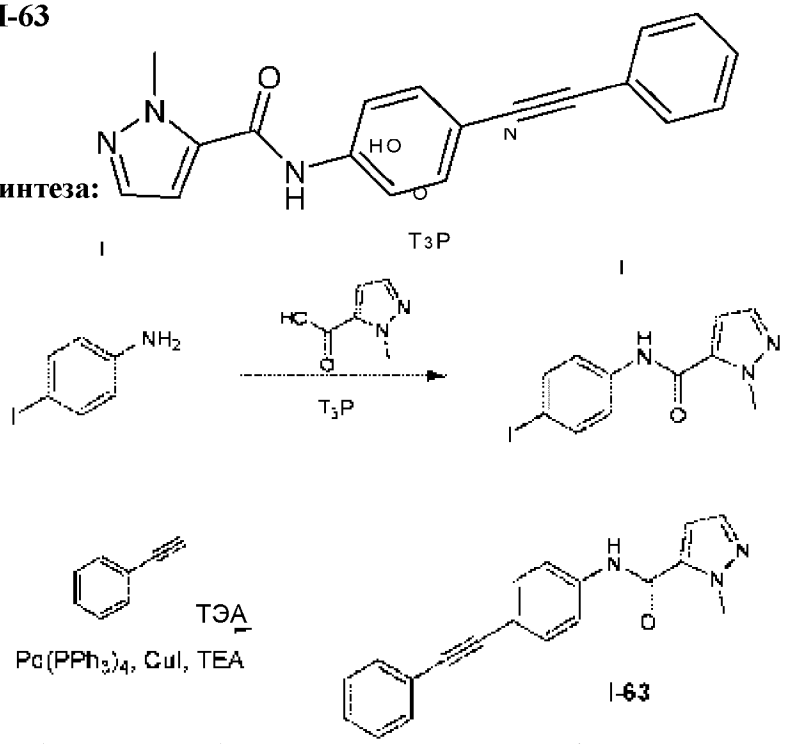


[00272] Смесь *N*-(2-фтор-4-иод-фенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (80 мг, 231,81 мкмоль, 1 *экв.)*, этинилбензола (23, 68 мг, 231,81 моль, 25,46 мкл, 1 *экв.)*, $Pd(PPh_3)_4$ (26,79 мг, 23,18 мкмоль, 0,1 *экв.)*, ТЭА (70,37 мг, 695,43 мкмоль, 96,80 мкл, 3 *экв.)* и CuI (8,83 мг, 46,36 мкмоль, 0,2 *экв.)* в ДМФА (2 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%,10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[2-метил-4-(2-фенилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (22,38 мг, 55,15 мкмоль, выход 23,8%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 3H), 6,96 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 370,1 $[M+H]^+$.

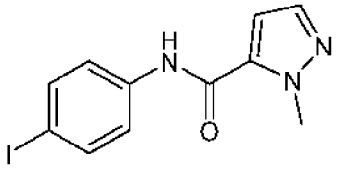
Пример 51

Синтез I-63

Схема синтеза:



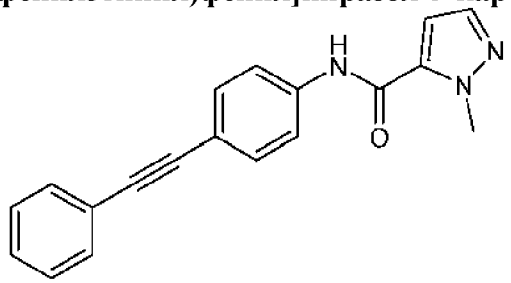
Этап 1: **N-(4-Иодфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид**



[00273] Смесь 4-иоданилина (500 мг, 2,28 ммоль, 1 *экв.)*, 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (287,90 мг, 2,28 ммоль, 1 *экв.)*, T3P (4,36 г, 6,85 ммоль, 4,07 мл, 50%, 3 *экв.)* в пиридине (2 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-(4-иодфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (450 мг, 1,10 ммоль, выход 48,2%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,70-7,68 (m, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 6,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,14 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 328,0 $[M+H]^+$.

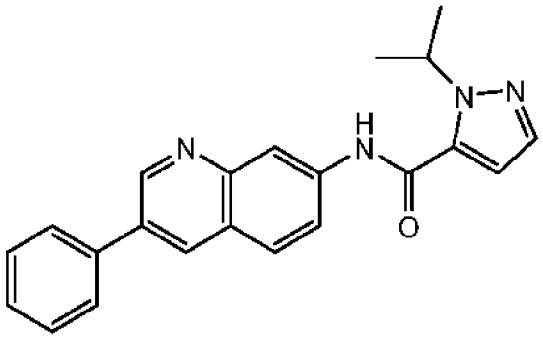
Этап 2: **2-Метил-N-[4-(2-фенилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (I-63)**



[00274] Смесь *N*-(4-иодфенил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (100 мг, 244,56 мкмоль, 1 *экв.)*, этинилбензол (24,98 мг, 244,56 мкмоль, 26,86 мкл, 1 *экв.)*, ТЭА (74,24 мг, 733,68 мкмоль, 102,12 мкл, 3 *экв.)*, CuI (9,32 мг, 48,91 мкмоль, 0,2 *экв.)* и $Pd(PPh_3)_4$ (28,26 мг, 24,46 мкмоль, 0,1 *экв.)* в ДМФА (3 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[4-(2-фенилэтинил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (41,71 мг, 123,47 мкмоль, выход 50,5%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,76-7,71 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,40-7,32 (m, 3H), 6,98 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 302,2 $[M+H]^+$.

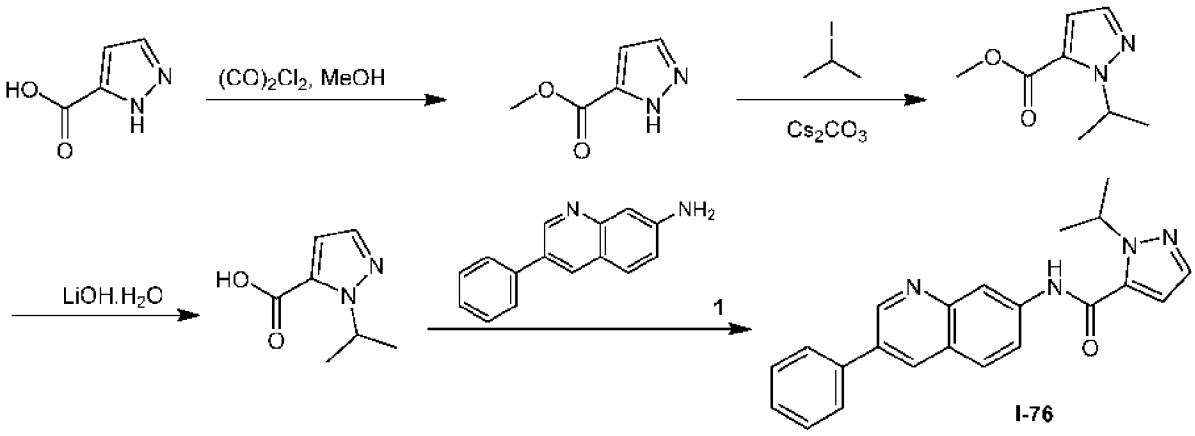
Пример 52

Синтез I-76

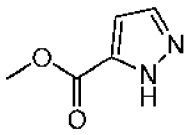


I-76

Схема синтеза:

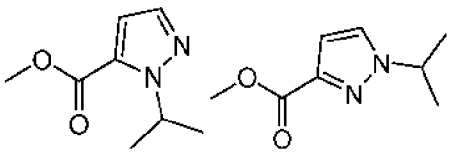


Этап 1: **Метил-1H-пиразол-5-карбоксилат**



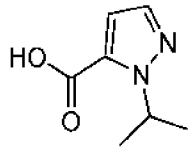
[00275] К смеси 1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (3 г, 26,77 ммоль, 1 экв.) и ДМФА (0,5 мл) в ДХМ (20 мл) добавляли оксалилхлорид (6,79 г, 53,53 ммоль, 4,69 мл, 2 экв.) по каплям при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и добавляли MeOH (20 мл). После этого перемешивали при 15 °C в течение 0,5 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении, получая метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (6 г, 25,83 ммоль, выход 96,5%, чистота 70%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,87 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 150,1 $[M+Na]^+$

Этап 2: **Метил 2-изопропилпиразол-3-карбоксилат**



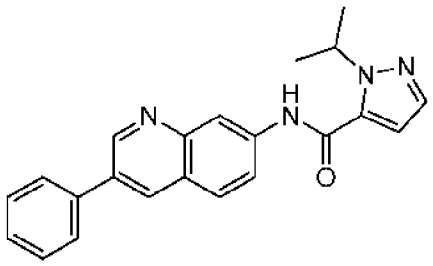
[00276] К смеси метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (6 г, 25,83 ммоль, 1 экв., HCl) и Cs_2CO_3 (25,25 г, 77,50 ммоль, 3 экв.) в MeCN (60 мл) добавляли 2-иодпропан (4,83 г, 28,42 ммоль, 2,84 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,7 (P1), R_f = 0,3 (P2)), получая метил-2-изопропилпиразол-3-карбоксилат (1,5 г, 8,47 ммоль, выход 32,8%, чистота 95%, R_f = 0,7) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 7,51 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* =2,0 Гц, 1H), 5,62-5,47 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H), и метил-1-изопропилпиразол-3-карбоксилат (1,9 г, 10,73 ммоль, выход 41,5%, чистота 95%, R_f = 0,3) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5 ppm 7,44 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H). ЭР-ЖХМС *m/z* 169,2 $[M+H]^+$.

Этап 3: **2-Изопропилпиразол-3-карбоновая кислота**



[00277] К раствору метил-2-изопропилпиразол-3-карбоксилата (500 мг, 2,82 ммоль, 1 экв.) в H_2O (5 мл) добавляли раствор HCl (12 М, 5,00 мл, 21,25 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-изопропилпиразол-3-карбоновую кислоту (500 мг, 2,36 ммоль, выход 83,6%, чистота 90%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 7,51 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,65-5,53 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 156,1 $[M+H]^+$.

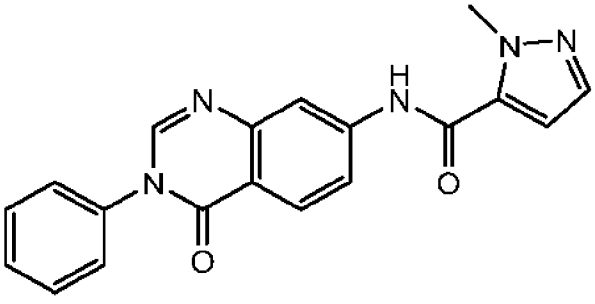
Этап 4: **2-Изопропил-N-(3-фенил-7-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (I-76)**



[00278] К раствору 2-изопропилпиразол-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,42 ммоль, 1 экв., HCl) и T3P (8,03 г, 12,61 ммоль, 7,50 мл, чистота 50%, 8,90 экв.) в пиридине (10 мл) добавляли 3-фенилхинолин-7-амин (346,65 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 36 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали и добавляли воду (20 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc/MeOH (об./об. = 10/1, 50 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-изопропил-*N*-(3-фенил-7-хинолил)пиразол-3-карбоксамид (76,3 мг, 208,14 мкмоль, выход 14,7%, чистота 97,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 357,1 $[M+H]^+$.

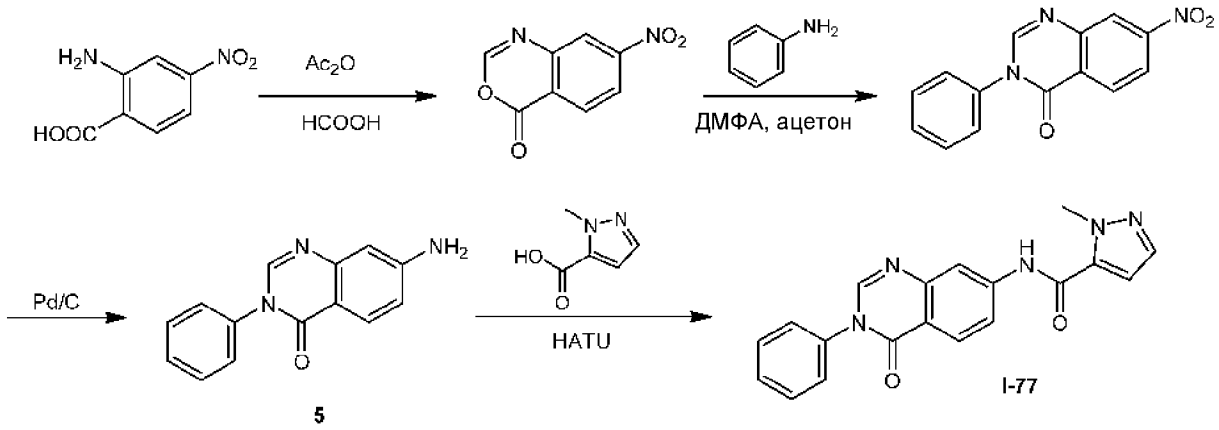
Пример 53

[00279] Синтез I-77

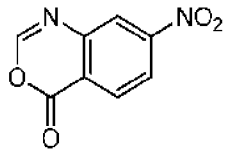


I-77

Схема синтеза:

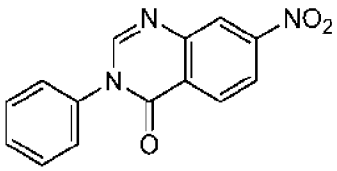


Этап 1: **7-Нитро-3,1-бензоксазин-4-он**



[00280] К раствору Ac_2O (17,94 г, 175,69 ммоль, 16,46 мл, 32 экв.), охлажденному до 0 °С, по каплям добавляли муравьиную кислоту (10,02 г, 208,64 ммоль, 38 экв.). Смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин и нагревали до 50 °С в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0 °С и порциями добавляли 2-амино-4-нитро-бензойную кислоту (1 г, 5,49 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали до 50 °С в течение 30 мин и перемешивали в течение 48 ч при 20 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 7-нитро-3,1-бензоксазин-4-он (1 г, 5,20 ммоль, выход 94,8%, чистота неочищенного продукта) в виде твердого вещества серого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 5 ppm 8,37-8,32 (m, 3H), 7,97 (d, J = 7,1 Гц, 1H).

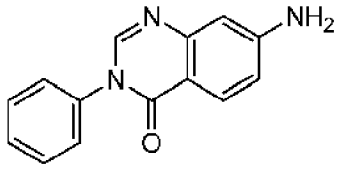
Этап 2: **7-Нитро-3,1-бензоксазин-4-он**



[00281] К раствору 7-нитро-3,1-бензоксазин-4-она (1 г, 5,20 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (30 мл) по каплям добавляли раствор анилина (581,65 мг, 6,25 ммоль, 570,25 мкл, 1,2 экв.) в ацетоне (20 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч и концентрировали при 20 °С для удаления

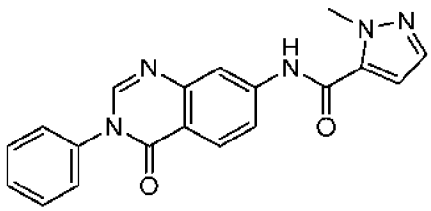
половины первоначального количества. Остаток охлаждали до 0 °C и фильтровали для сбора твердого вещества. К кипящей ДМФА (30 мл) по частям добавляли указанное выше твердое вещество и смесь перемешивали при 155 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления 20 мл ДМФА, добавляли H_2O (30 мл), фильтровали и собирали твердое вещество. Твердое вещество разбавляли MeOH (10 мл) и перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и собирали твердое вещество, сушили, получая 7-нитро-3-фенил-хиназолин-4-он (150 мг, 523,69 мкмоль, выход 10,1%, чистота 93,3%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 5 ppm 8,49-8,46 (m, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 268,1 $[M+H]^+$.

Этап 3: **7-Амино-3-фенил-хиназолин-4-он**



[00282] К раствору 7-нитро-3-фенил-хиназолин-4-она (150 мг, 561,30 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, влажн.) в атмосфере N_2. Смесь продували с помощью H_2 (15 psi) 3 раза и перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 7-амино-3-фенил-хиназолин-4-он (130 мг, 230,13 мкмоль, выход 41,0%, чистота 42,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 238,2 $[M+H]^+$.

Этап 4: **2-Метил-N-(4-оксо-3-фенил-хиназолин-7-ил)пиразол-3-карбоксамид (I-77)**

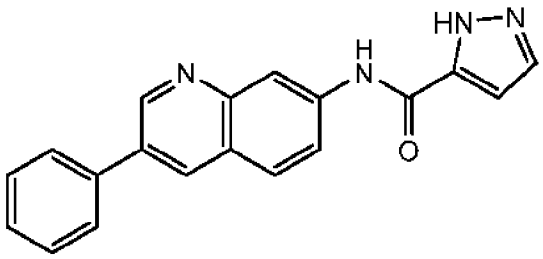


[00283] К раствору 7-амино-3-фенил-хиназолин-4-она (110 мг, 194,73 мкмоль, 1 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (36,84 мг, 292,09 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (5 мл)

добавляли HATU (148,08 мг, 389,45 мкмоль, 2,0 экв.) и DIEA (75,50 мг, 584,18 мкмоль, 101,75 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 31%-51%, 9 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-(4-оксо-3-фенил-хиназолин-7-ил)пиразол-3-карбоксамид (54,01 мг, 129,13 мкмоль, выход 66,3%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 10,70 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,61-7,50 (m, 6H), 7,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 346,1 $[M+H]^+$.

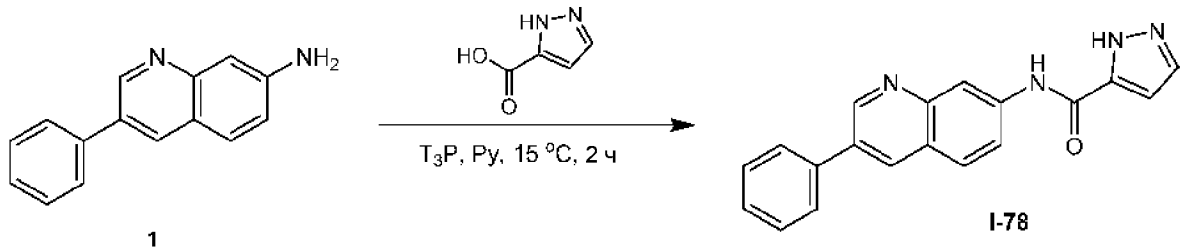
Пример 54

[00284] Синтез I-78

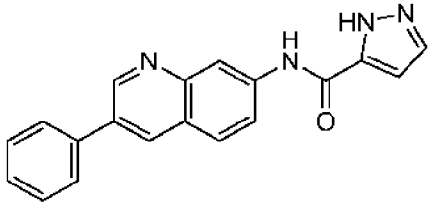


I-78

Схема синтеза:



Этап 1: **N-(3-Фенил-7-хинолил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (I-78)**

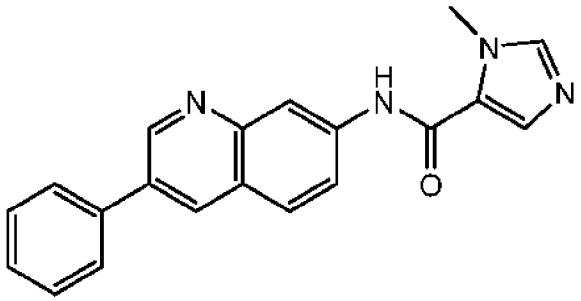


[00285] К раствору 3-фенилхинолин-7-амина (50 мг, 204,30 мкмоль, 1 экв.) и 1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (25,19 мг, 224,73 мкмоль, 1,1 экв.) в пиридине (5 мл) добавляли T3P (535,00

мг, 840,72 мкмоль, 0,5 мл, 50%, 4,12 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, получая остаток, который разбавляли H_2O (15 мл), экстрагировали EtOAc/MeOH (10/1, 20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм_25 мм_5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая остаток, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 22%-52%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-(3-фенил-7-хинолил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (21,03 мг, 53,50 мкмоль, выход 26,2%, чистота 98,5%, 2 HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,41 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 9,34 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 9,18 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,35 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 315,1 $[M+H]^+$.

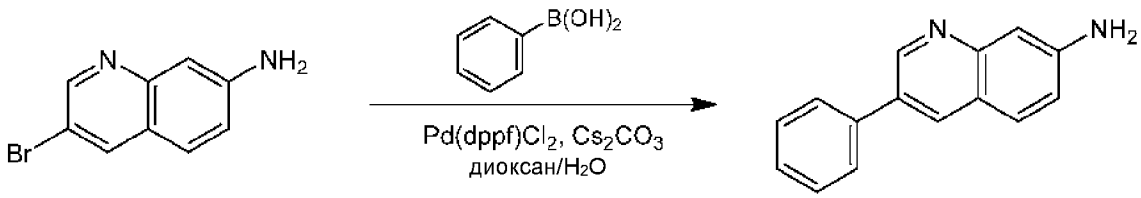
Пример 55

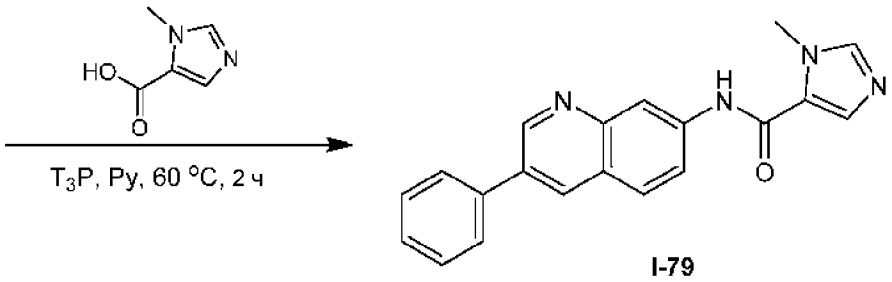
[00286] Синтез I-79



I-79

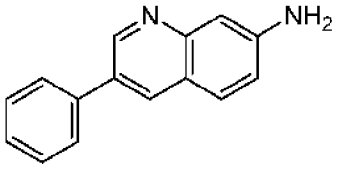
Схема синтеза:





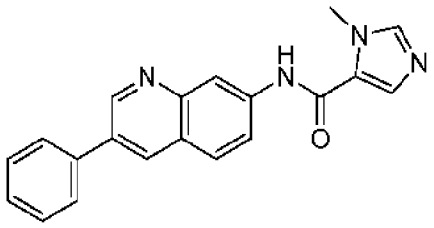
I-79

Этап 1: **3-Фенилхинолин-7-амин**



[00287] К смеси 3-бромхинолин-7-амина (0,5 г, 2,24 ммоль, 1 экв.) и фенилбороновой кислоты (355,29 мг, 2,91 ммоль, 1,3 экв.) в H_2O (4 мл) и 1,4-диоксане (16 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,19 г, 6,72 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (164,01 мг, 224,15 мкмоль), 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,18), получая 3-фенилхинолин-7-амин (500 мг, 2,04 ммоль, выход 91,1%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 8,84 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J* = 5,5, 7,9 Гц, 3H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 221,2 $[M+H]^+$.

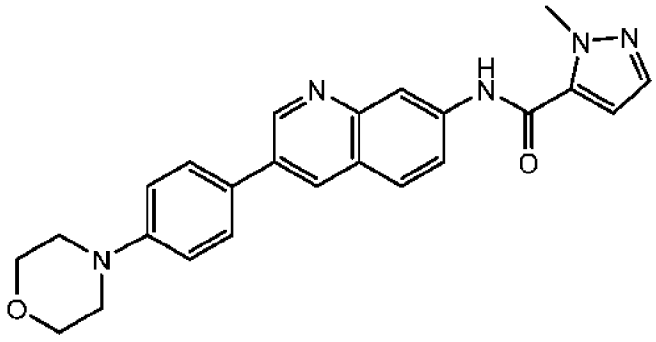
Этап 2: **3-Метил-N-(3-фенил-7-хинолил)имидазол-4-карбоксамид (I-79)**



[00288] К раствору 3-фенилхинолин-7-амина (50 мг, 204,30 мкмоль, 1 экв.) и 3-метилимидазол-4-карбоновой кислоты (28,34 мг, 224,73 мкмоль, 1,1 экв.) в пиридине (5 мл) добавляли T_3P (535,00 мг, 840,72 мкмоль, 0,5 мл, 50%, 4,12 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, получая остаток, который разбавляли H_2O (15 мл), экстрагировали EtOAc/MeOH (10/1, 20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм_25 мм_5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 3-метил-*N*-(3-фенил-7-хинолил)имидазол-4-карбоксамид (23,23 мг, 55,69 мкмоль, выход 27,3%, чистота 96,2%, 2 HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,35 (ушир. s, 1H), 8,31 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 4,16 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 329,2 $[M+H]^+$.

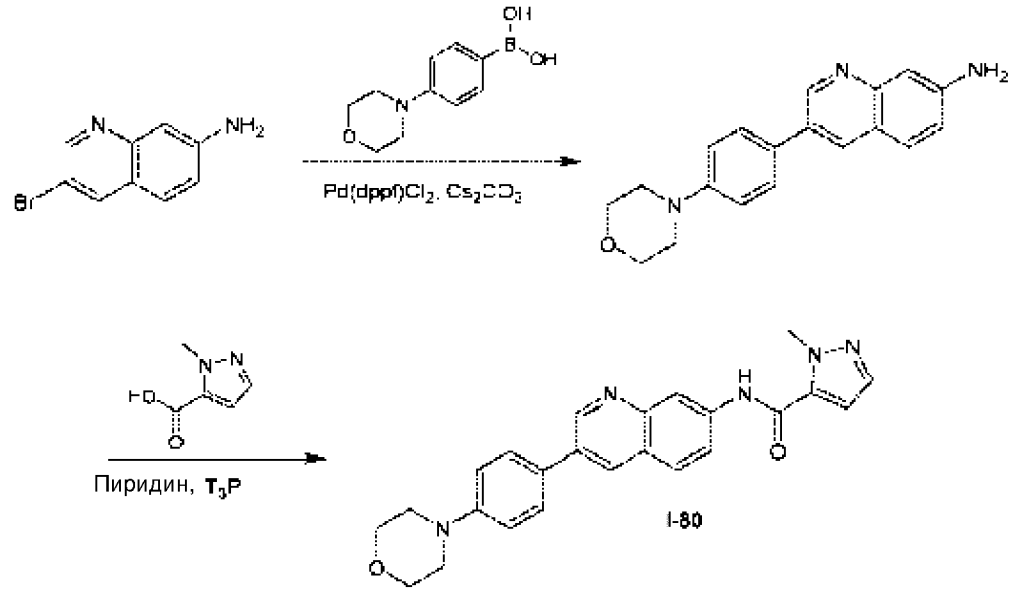
Пример 56

[00289] Синтез I-80

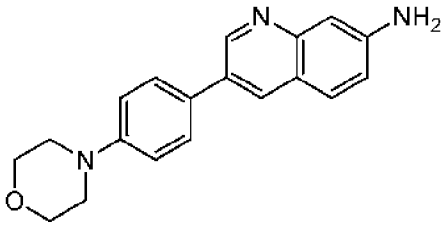


I-80

Схема синтеза:

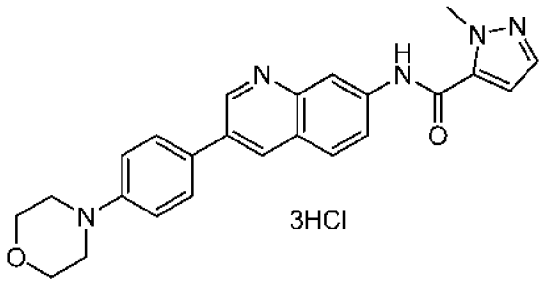


Этап 1: **3-(4-Морфолинофенил)хинолин-7-амин**



[00290] Смесь 3-бромхинолин-7-амин (50 мг, 224,15 мкмоль, 1 экв.), (4-морфолинофенил)бороновая кислота (60,33 мг, 291,40 мкмоль, 1,3 экв.), Cs_2CO_3 (219,10 мг, 672,45 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (8,20 мг, 11,21 мкмоль, 0,05 экв.) помещали в запечатанную пробирку в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (1 мл). Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH=100/1 до 10/1,ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,4), получая 3-(4-морфолинофенил)хинолин-7-амин (50 мг, 130,99 мкмоль, выход 58,4%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 8,84 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,127,06 (m, 4H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,24-3,19 (m, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 306,2 $[M+H]^+$

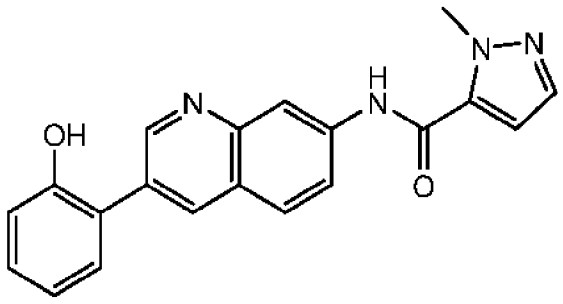
Этап 2: **2-Метил-N-[3-(4-морфолинофенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-80)**



[00291] К раствору 3-(4-морфолинофенил)хинолин-7-амина (50 мг, 130,99 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли T3P (250,07 мг, 392,96 мкмоль, 233,71 мкл, 50%, 3 экв.) и 2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (24,78 мг, 196,48 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 мин;), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-(4-морфолинофенил)-7-хинолил]пиразол-3 -карбоксамид (3,02 мг, 5,78 мкмоль, выход 4,4%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 ppm 9,44 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,15 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,96 (d, *J* = 4,2 Гц, 4H), 3,46 (s, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 414,2 $[M+H]^+$.

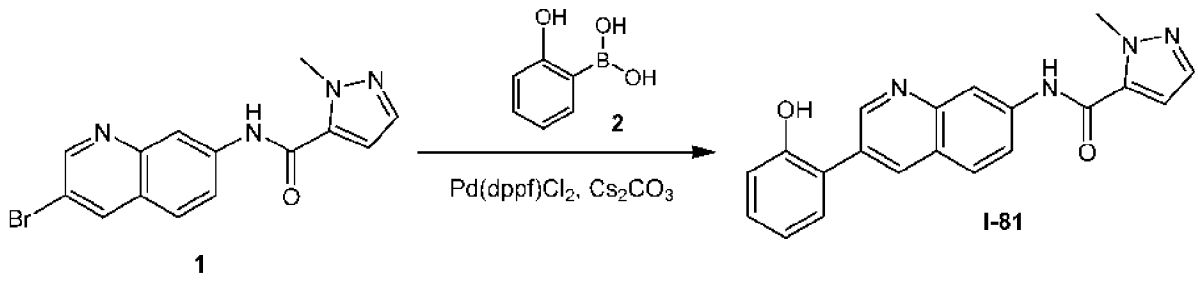
Пример 57

[00292] Синтез I-81

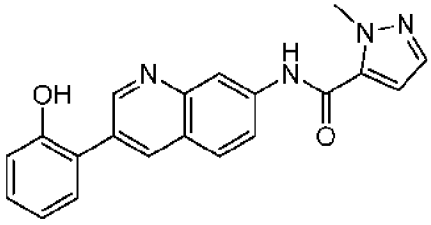


I-81

Схема синтеза:



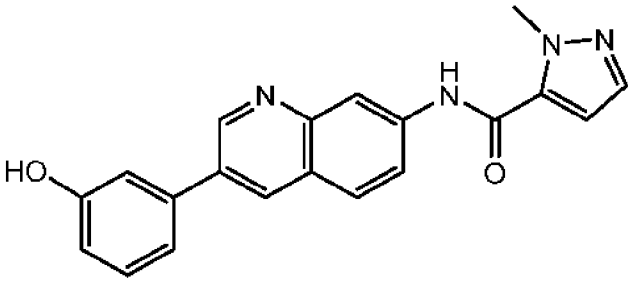
Этап 1: ***N*-[3-(2-Гидроксифенил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I-81)**



[00293] Смесь *N*-(3-Бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 150,98 мкмоль, 1 экв.), (2-гидроксифенил)бороновой кислоты (24,99 мг, 181,18 мкмоль, 1,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (8,37 мг, 15,10 моль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (196,77 мг, 603,92 мкмоль, 4 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл). Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[3-(2-гидроксифенил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (35,55 мг, 84,43 мкмоль, выход 55,9%, чистота 99,1%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,43 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,35 (d, *J*= 9,0 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*= 9,0 Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,14 (d, *J*= 2,2 Гц, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 4,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 345,2 $[M+H]^+$.

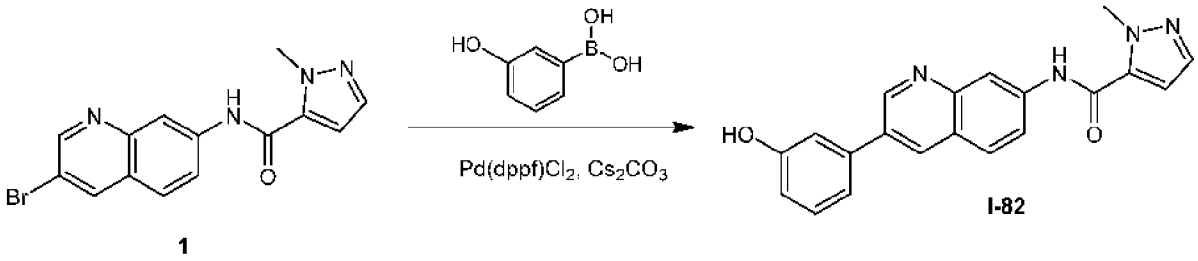
Пример 58

[00294] Синтез I-82



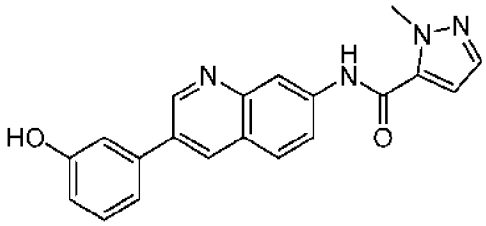
I-82

Схема синтеза:



1

Этап 1: *N*-**[3-(3-Гидроксифенил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I-82)**

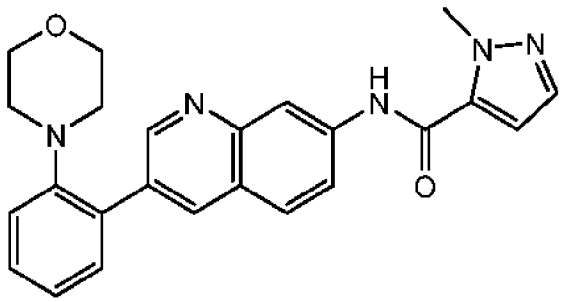


[00295] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 150,98 мкмоль, 1 экв.), (3-гидроксифенил)бороновой кислоты (24,99 мг, 181,18 мкмоль, 1,2 экв.) и DPPF (8,37 мг, 15,10 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (196,77 мг, 603,92 мкмоль, 4 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл). Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 23%-51%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[3-(3-гидроксифенил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (33,07 мг, 98,41 мкмоль, выход 65,2%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,43 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,07 (dd,

J = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J* = 1,6, 7,9 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 345,2 $[M+H]^+$.

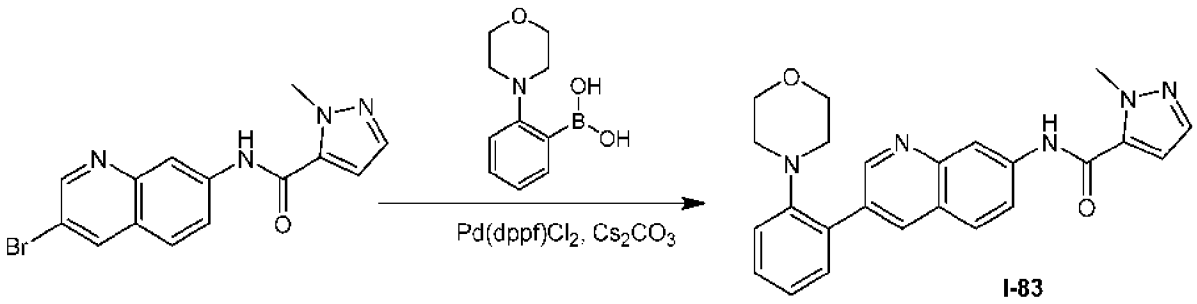
Пример 59

[00296] Синтез I-83

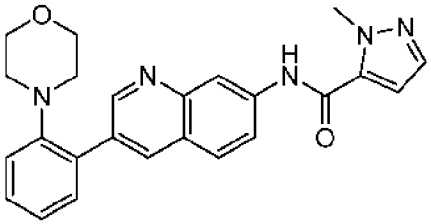


I-83

Схема синтеза:



Этап 1: **2-Метил-N-[3-(2-морфолинофенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-83)**

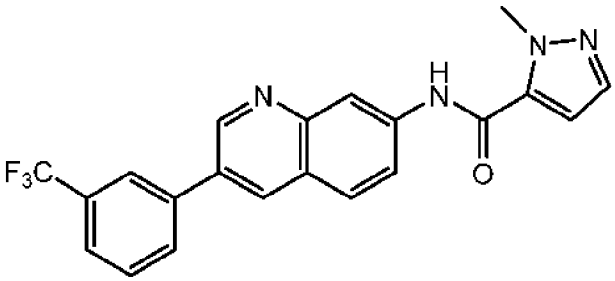


[00297] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (60 мг, 172,12 мкмоль, 1 экв.), (2-морфолинофенил)бороновой кислоты (42,76 мг, 206,54 мкмоль, 1,2 экв.), Cs_2CO_3 (168,24 мг, 516,36 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (12,59 мг, 17,21 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл).

Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм_25 мм_5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 9 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-(2-морфолинофенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (28,44 мг, 54,18 мкмоль, выход 31,5%, чистота 99,6%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,58 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 4H), 2,96-2,86 (m, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 414,2 $[M+H]^+$.

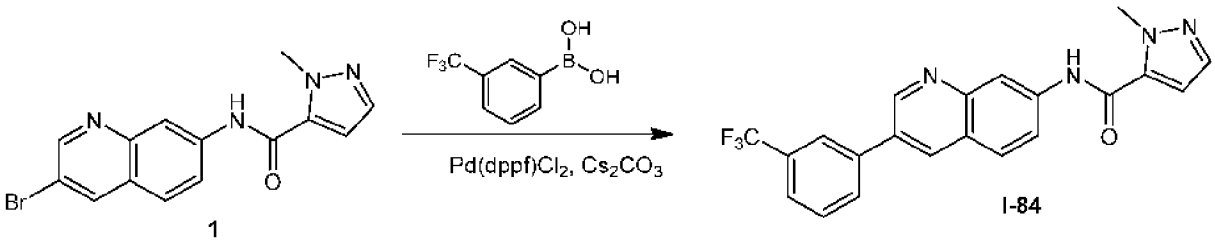
Пример 60

Синтез I-84

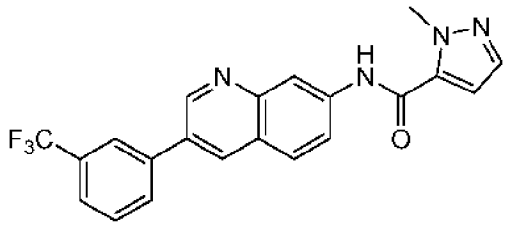


I-84

Схема синтеза:



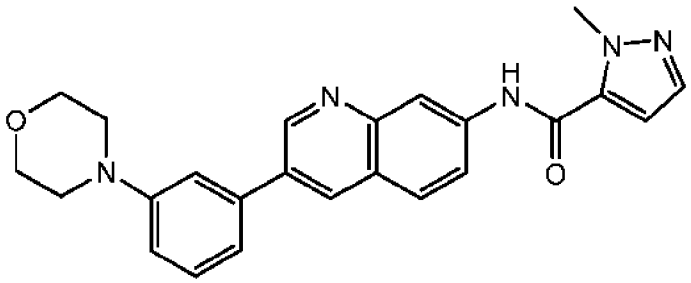
Этап 1: **2-Метил-N-[3-[3-(трифторметил)фенил]-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-84)**



[00298] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 143,43 мкмоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (27,24 мг, 143,43 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (140,20 мг, 430,30 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10,50 мг, 14,34 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и водой (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и затем продували с помощью N_2 в течение 1 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; B%: 37%-67%, 9 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-[3-(трифторметил)фенил]-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (49,98 мг, 106,50 мкмоль, выход 74,2%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,47 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,907,79 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 397,1 $[M+H]^+$.

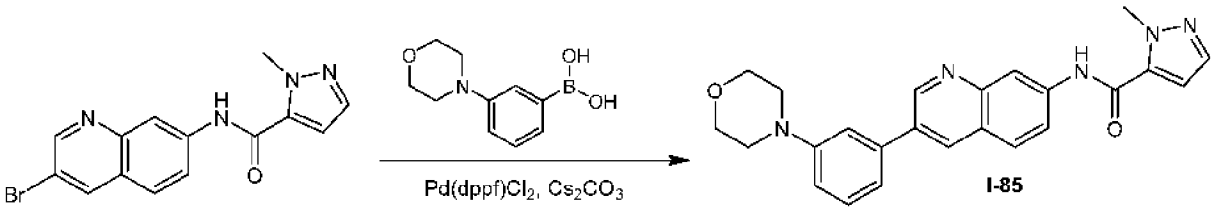
Пример 61

Синтез I-85

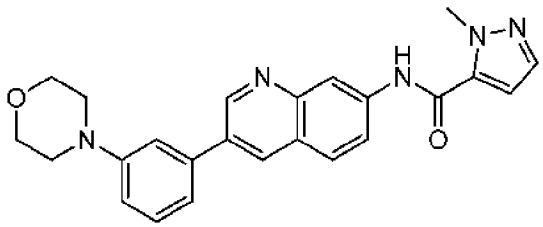


I-85

Схема синтеза:



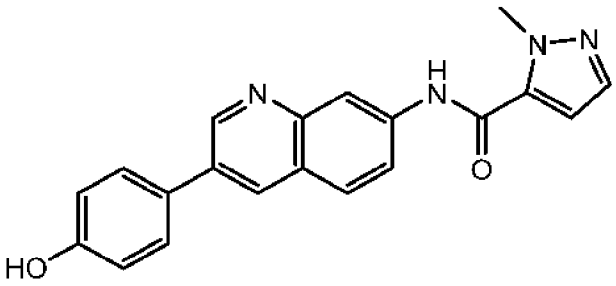
Этап 1: **2-Метил-N-[3-(3-морфолинофенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-85)**



[00299] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 147,96 мкмоль, 1 экв.), (3-морфолинофенил)бороновой кислоты (30,63 мг, 147,96 мкмоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (32,48 мг, 44,39 мкмоль, 0,3 экв.), Cs_2CO_3 (144,63 мг, 443,88 мкмоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 9 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-(3-морфолинофенил)-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (26,88 мг, 51,41 мкмоль, выход 34,8%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,56 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,42 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,16-8,09 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,15-4,08 (m, 4H), 3,76-3,66 (m, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 414,2 $[M+H]^+$.

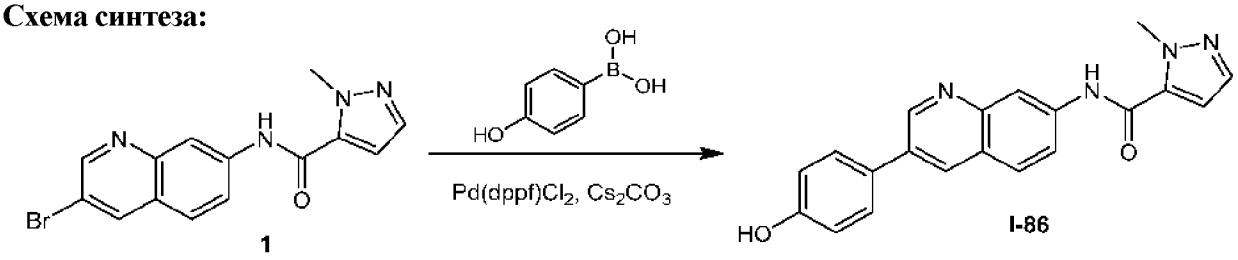
Пример 62

Синтез I-86

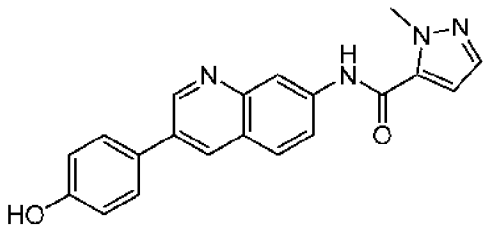


I-86

Схема синтеза:



[00300] Этап 1: *N*-**[3-(4-Гидроксифенил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (I86)**

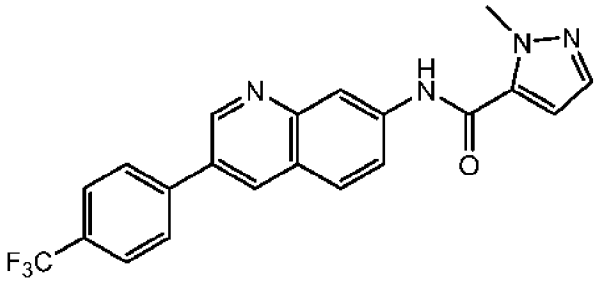


[00301] Смесь N-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 147,96 мкмоль, 1 экв.), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (26,53 мг, 192,35 мкмоль, 1,3 экв.), Cs_2CO_3 (241,04 мг, 739,81 мкмоль, 5 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10,83 мг, 14,80 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и затем продували с помощью N_2 в течение 1 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 мин) и далее проводили лиофилизацию, получая N-[3-(4-гидроксифенил)-7-хинолил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид (29,81 мг, 71,44 мкмоль, выход 48,3%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого

цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,36 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 9,24 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 9,11 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,31 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 4,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 345,2$[M+H]^+$.

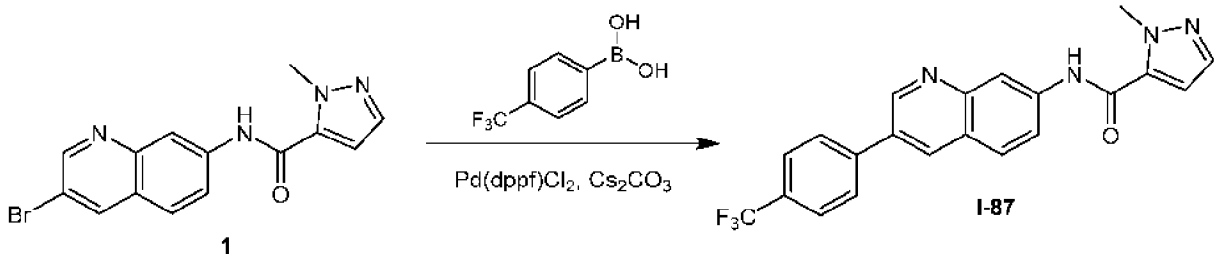
Пример 63

Синтез I-87

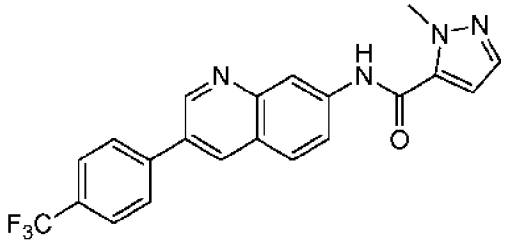


I-87

Схема синтеза:



Этап 1: **2-Метил-N-[3-[4-(трифторметил)фенил]-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-87)**

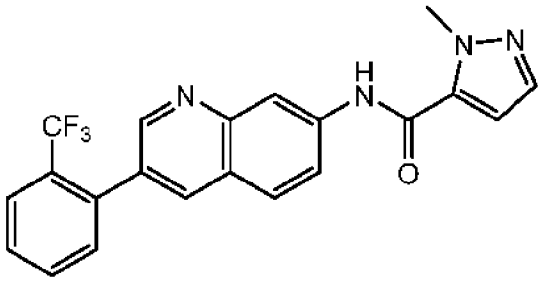


[00302] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (52,63 мг, 150,98 мкмоль, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (28,68 мг, 150,98 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (147,58 мг, 452,94 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (11,05 мг, 15,10 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-

диоксане (3 мл) и воде (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и затем продували с помощью N_2 в течение 1 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; B%: 40%-70%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-[4-(трифторметил)фенил]-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (46,24 мг, 98,53 мкмоль, выход 65,2%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,51 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 397,2 $[M+H]^+$.

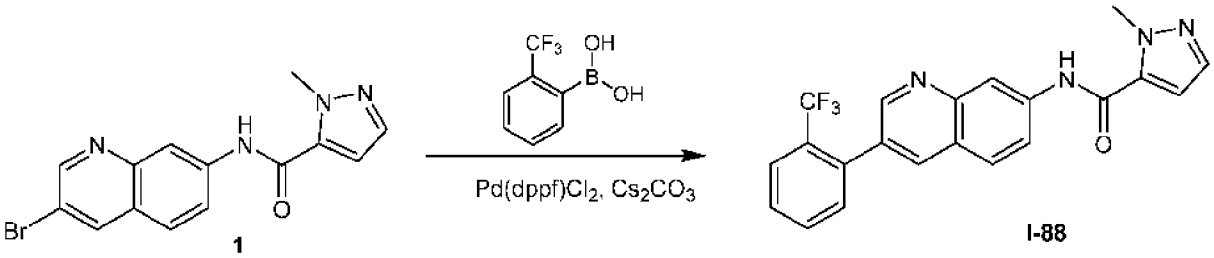
Пример 64

Синтез I-88

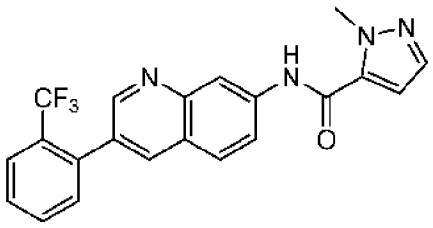


I-88

Схема синтеза:



Этап 1: **2-Метил-N-[3-[2-(трифторметил)фенил]-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (I-88)**



[00303] Смесь *N*-(3-бром-7-хинолил)-2-метилпиразол-3-карбоксамида (50 мг, 143,43 мкмоль, 1 экв.), [2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (27,24 мг, 143,43 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (140,20 мг, 430,30 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10,50 мг, 14,34 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и водой (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и затем продували с помощью N_2 в течение 1 мин. Запечатанную пробирку нагревали при 110 °C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; B%: 35%-65%, 8 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 2-метил-*N*-[3-[2-(трифторметил)фенил]-7-хинолил]пиразол-3-карбоксамид (32,65 мг, 82,37 мкмоль, выход 57,4%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,17 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,11 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 397,2 $[M+H]^+$.

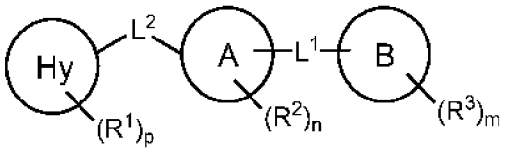
Пример 65

[00304] Дополнительные соединения согласно настоящему изобретению получают согласно способам, по существу аналогичным описанным в примере 55. Такие соединения включают соединения **I-89, I-90, I-91, I-92, I-93, I94, I-95, I-96, I-97, I-98, I-99** и **I-100**.

[00305] Несмотря на то, что авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых использованы соединения и способы согласно настоящему изобретению. Следовательно, очевидно, что объем настоящего изобретения определяется приложенной формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые приведены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I′**:

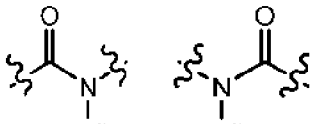


I′

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Ну отсутствует или представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота;

кольцо А выбрано из фенила, пиридила, пиримдинила, хинолинила, нафталенила, бензо[1,3]диоксолила, индолинила, хиноксалинила или хроменонила;

L^2 представляет собой  или ;

каждый R^x независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

кольцо В отсутствует или представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо; 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 независимо выбран из R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного

бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L_1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6}-членную линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную двухвалентную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено L^1 необязательно заменено на –Cy-, –O-, -S-, -NR-, -N=N-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2- или –SO_2N(R)-; и

-Cy- представляет собой 3-8-членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, -N(R)$_2$, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)$_2$, -N(R)SO_2R, -SO_2RN(R)$_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R или -SO_2R, или:

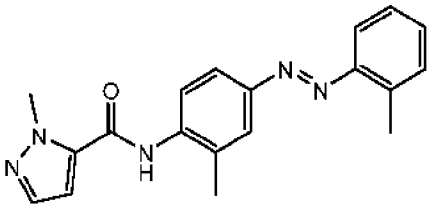
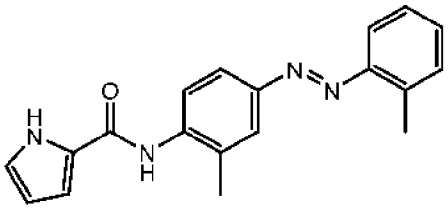
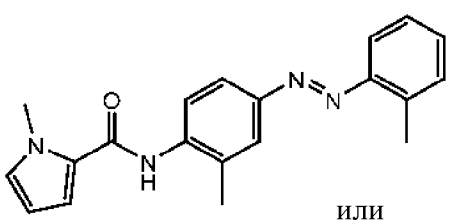
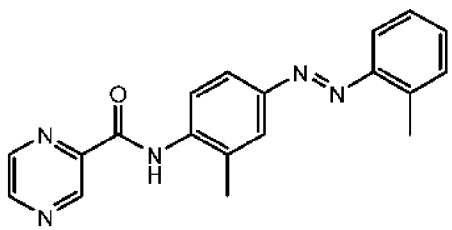
R^2 и R^x объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома в дополнение к атому азота, к которому присоединен R^x, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^2 и L^1 объединены с образованием необязательно замещенного 4-7-членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

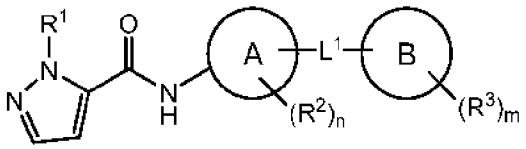
каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5; и

p равен 0, 1, 2 или 3,

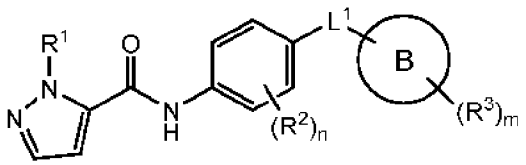
где указанное соединение не является:




или

.

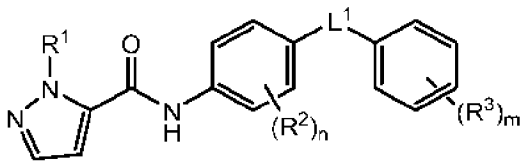
2. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e** и **I-f**:



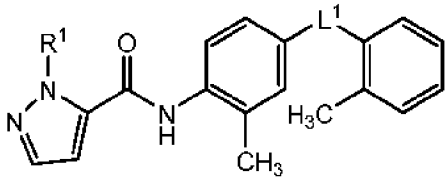
I-a



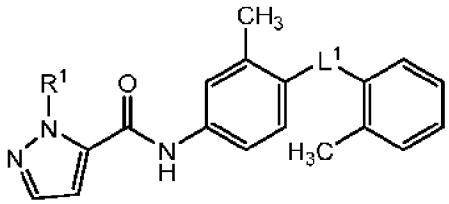
I-b



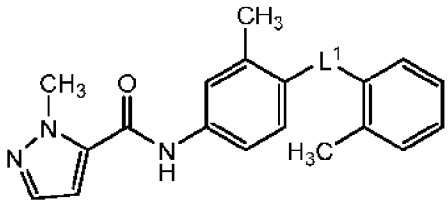
I-c



I-d



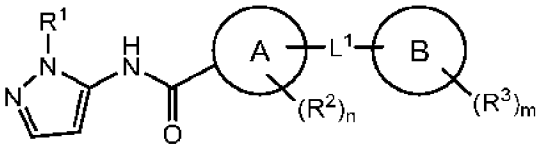
I-e



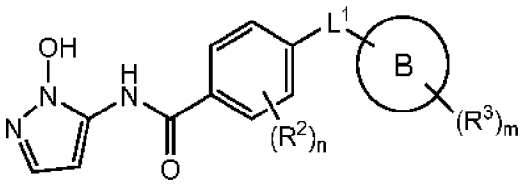
I-f

или их фармацевтически приемлемых солей.

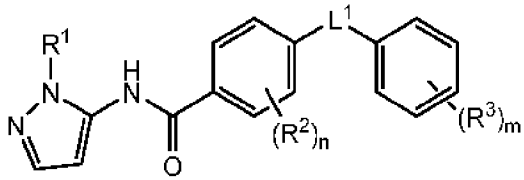
3. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e** и **II-f**:



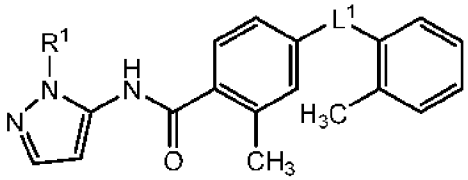
II-a



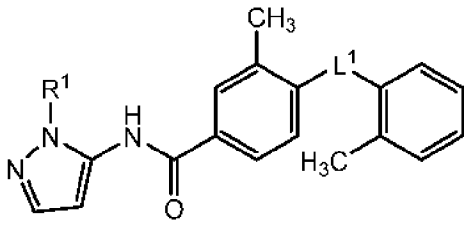
II-b



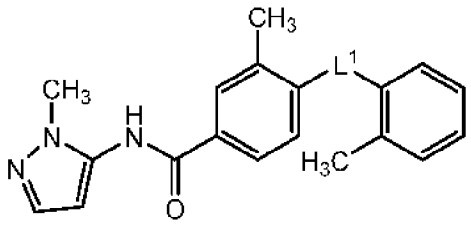
II-c



II-d



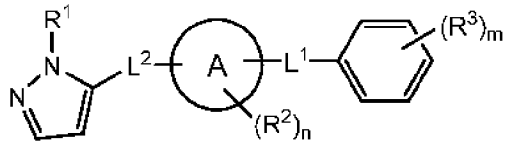
II-e



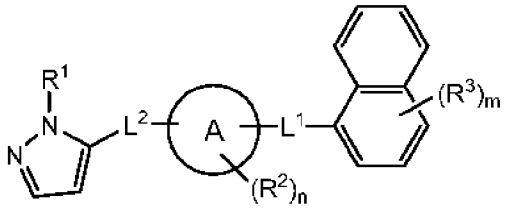
II-f

или их фармацевтически приемлемых солей.

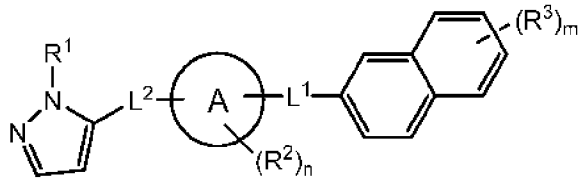
4. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i, III-j**, **III-k**, **III-l, III-m**, **III-n**, **III-o**, **III-p, III-q**, **III-r**, **III-s, III-t** и **III-u**:



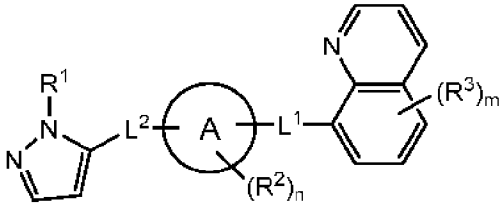
III-a



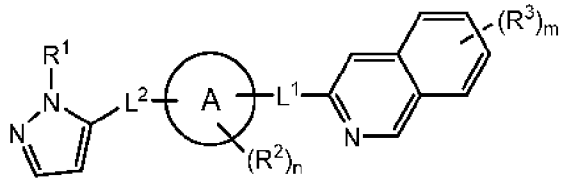
III-b



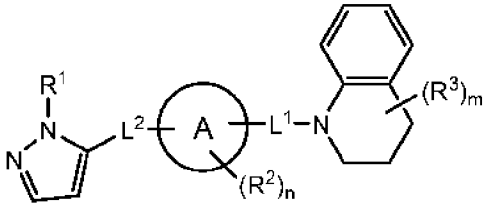
III-c



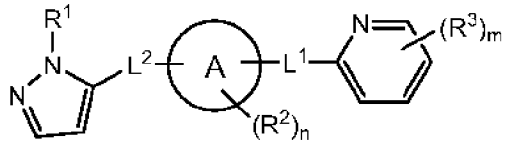
III-d



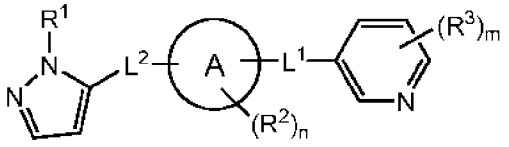
III-e



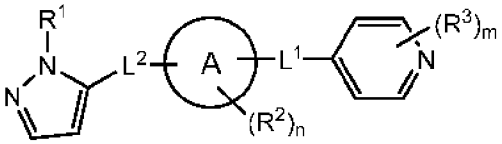
III-f



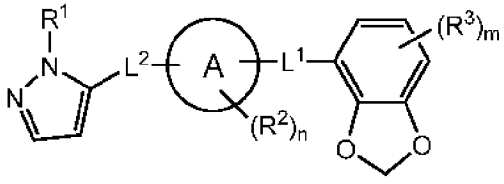
III-g



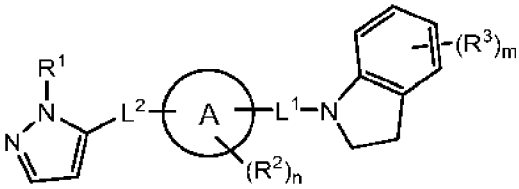
III-h



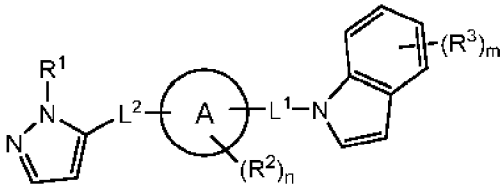
III-i



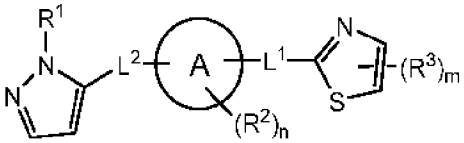
III-j



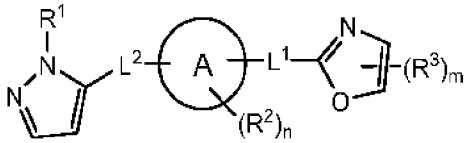
III-k



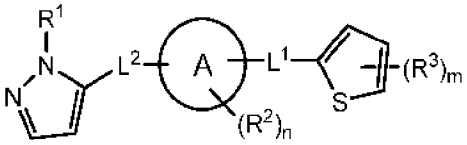
III-l



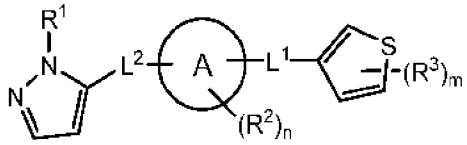
III-m



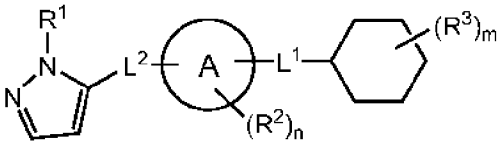
III-n



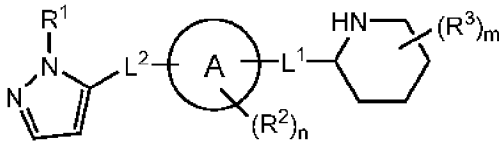
III-o



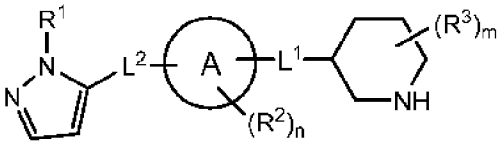
III-p



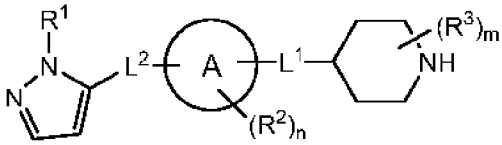
III-q



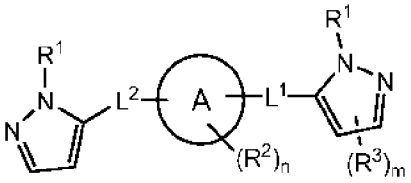
III-r



III-s



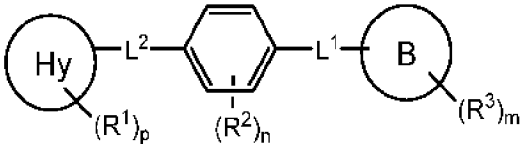
III-t



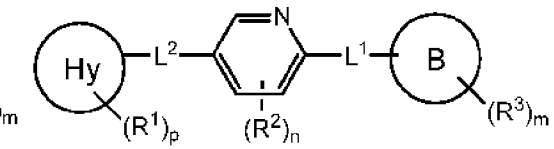
III-u

или их фармацевтически приемлемых солей.

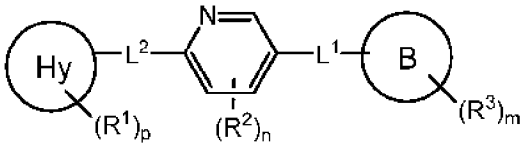
5. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул **IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-j, IV-k, IV-l, IV-m, IV-n** и **IV-o**:



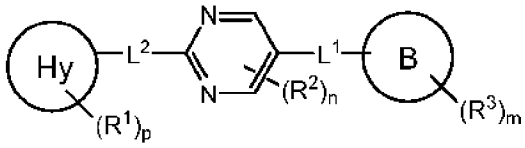
IV-a



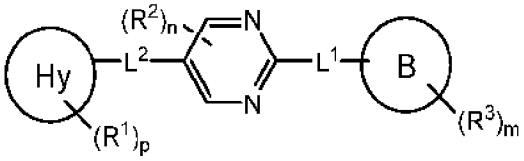
IV-b



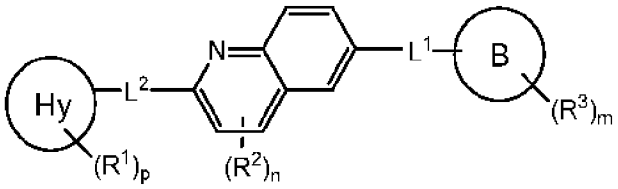
IV-c



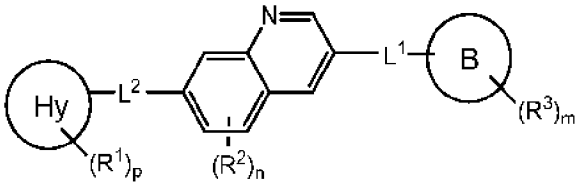
IV-d



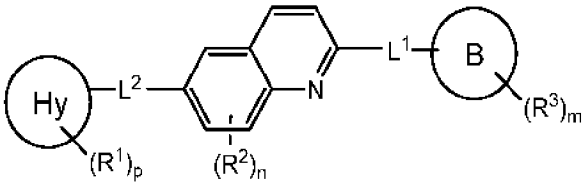
IV-e



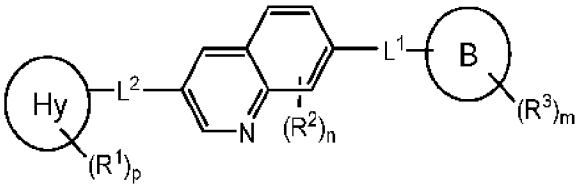
IV-f



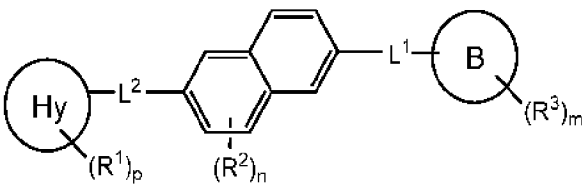
IV-g



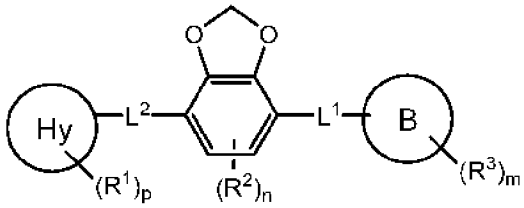
IV-h



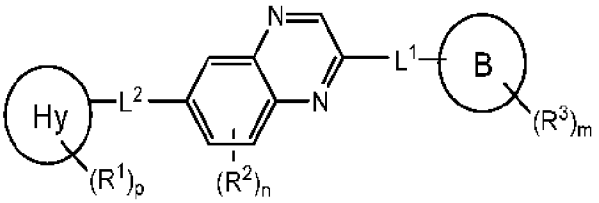
IV-i



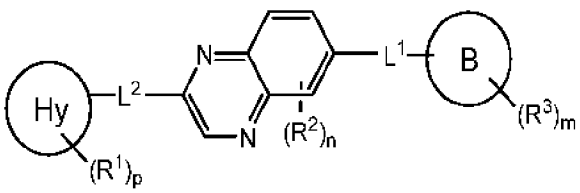
IV-j



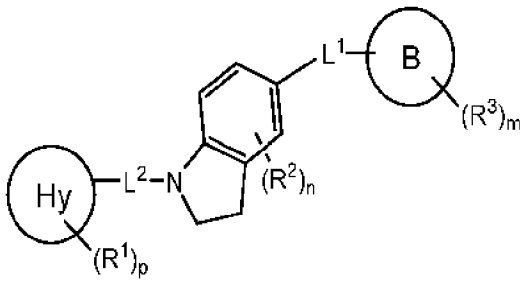
IV-k



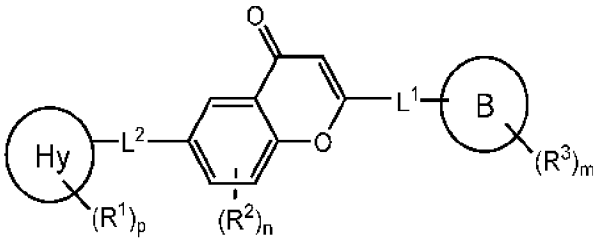
IV-l



IV-m



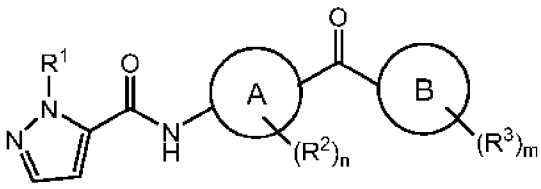
IV-n



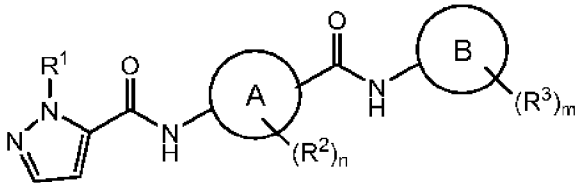
IV-o

или их фармацевтически приемлемых солей.

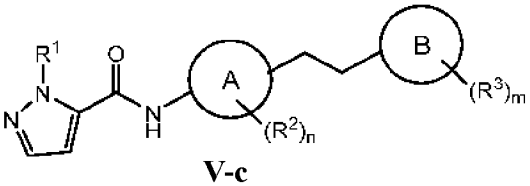
6. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, **V-h**, **V-i, V-j**, **V-k**, **V-l, V-m** и **V-n**:



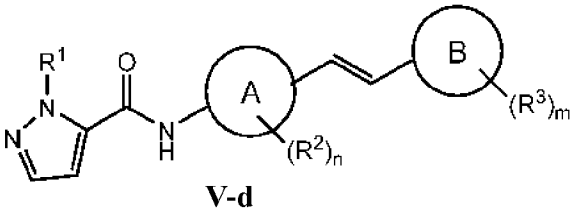
V-a



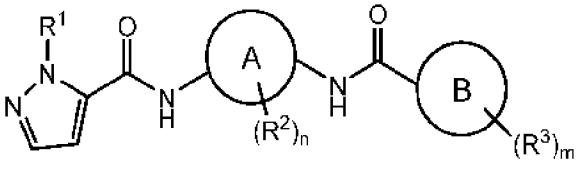
V-b



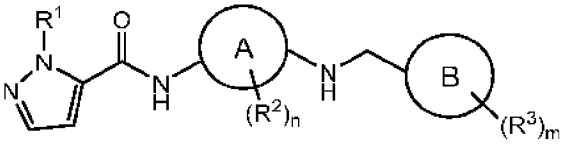
V-c



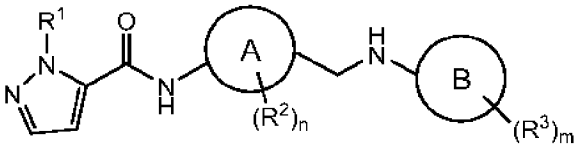
V-d



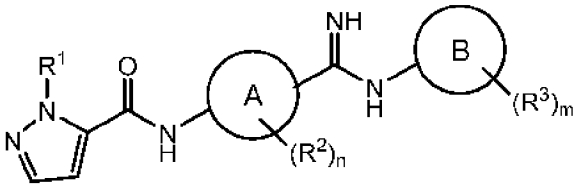
V-e



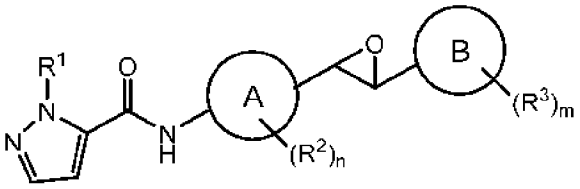
V-f



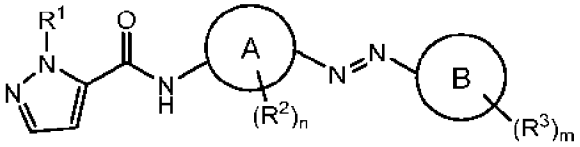
V-g



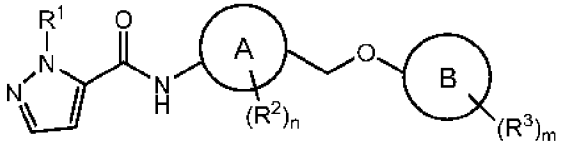
V-h



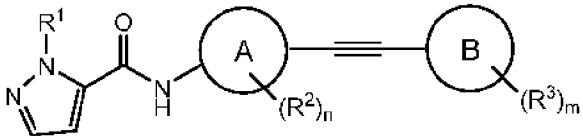
V-i



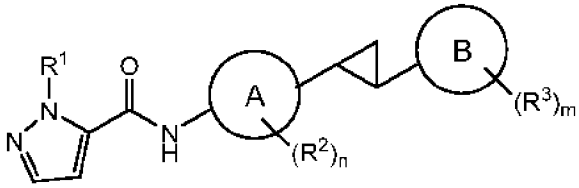
V-j



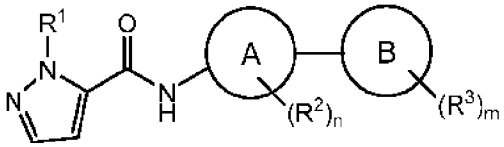
V-k



V-l



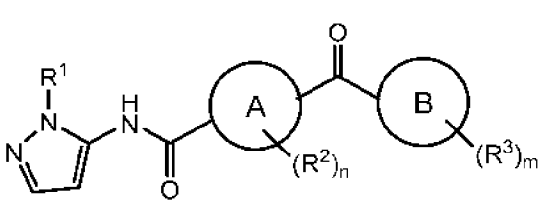
V-m



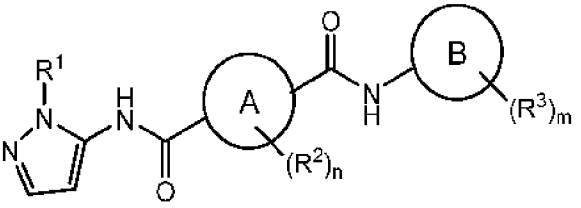
V-n

или их фармацевтически приемлемых солей.

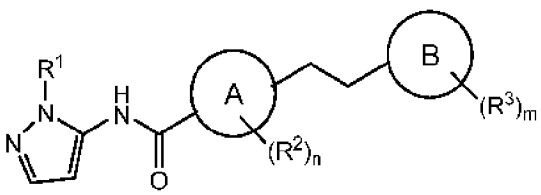
7. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, **VI-f**, **VI-g**, **VI-h**, **VI-i,** **VI-j**, **VI-k**, **VI-l**, **VI-m** и **VI-n**:



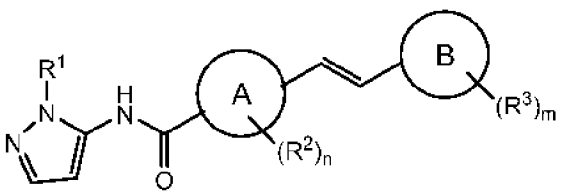
VI-a



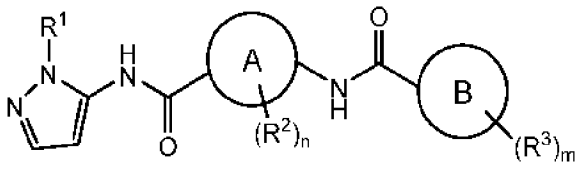
VI-b



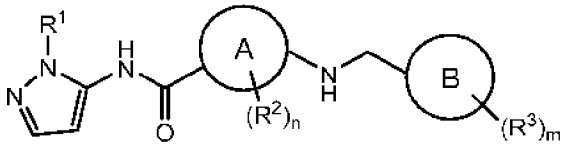
VI-c



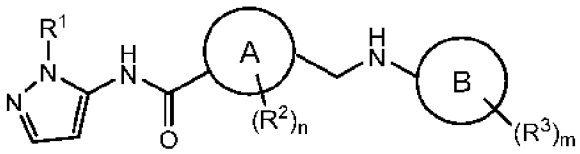
VI-d



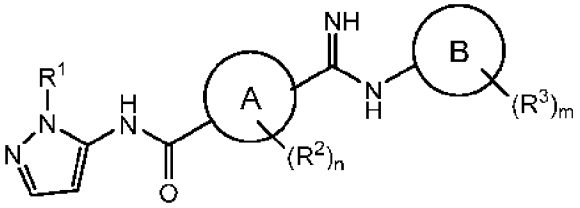
VI-e



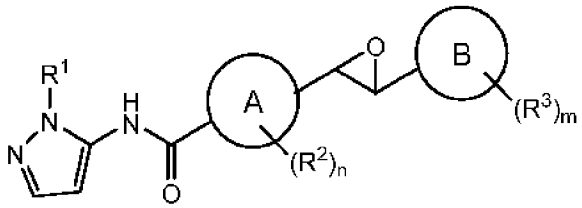
VI-f



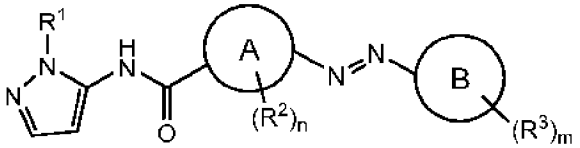
VI-g



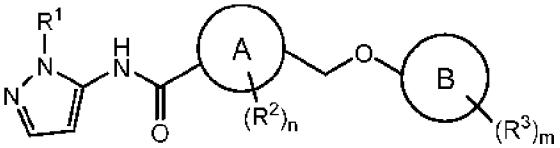
VI-h



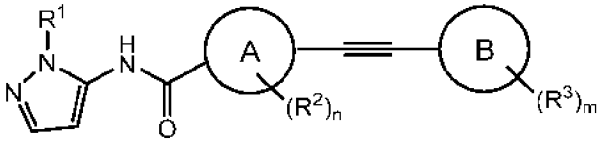
VI-i



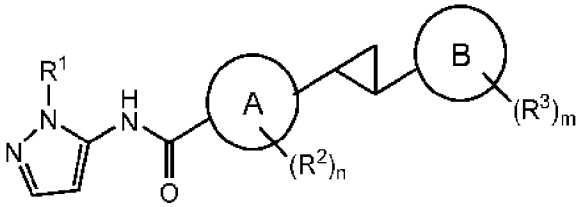
VI-j



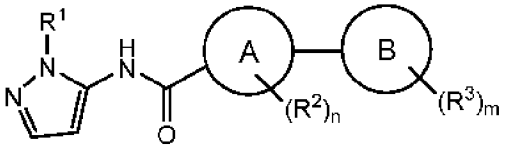
VI-k



VI-l



VI-m



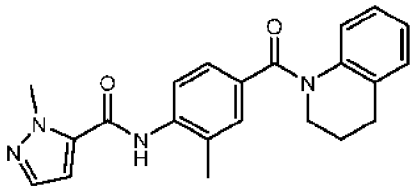
VI-n

или их фармацевтически приемлемых солей.

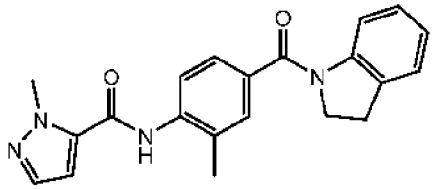
8. Соединение по любому из пп. 2-5, где L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C1-6-членную линейную или разветвленную двухвалентную насыщенную или насыщенную углеводородную цепь.

9. Соединение по любому из пп. 2-5, где L^1 представляет собой –CH=CH-, -C(O)NH-, -$NHCH_2$-, -N=N-, -CH_2O- или .

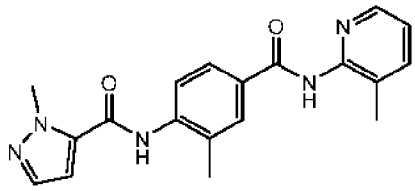
10. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из:



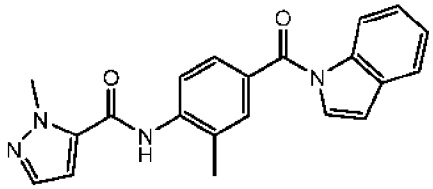
I-1



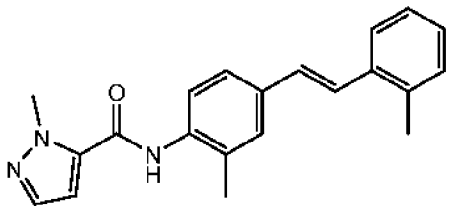
I-2



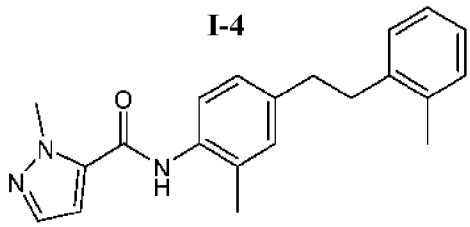
I-3



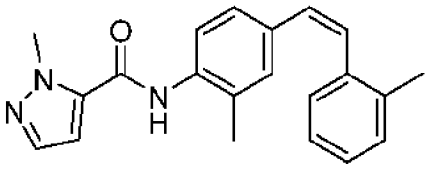
I-4



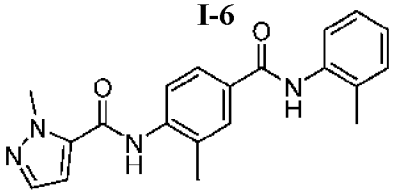
I-5



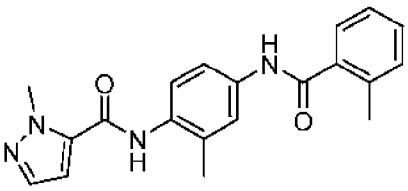
I-6



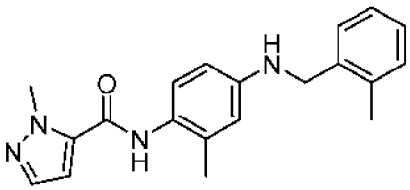
I-7



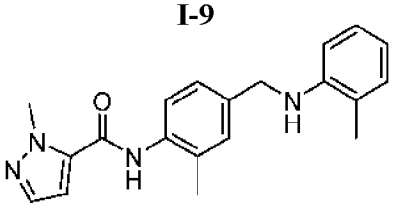
I-8



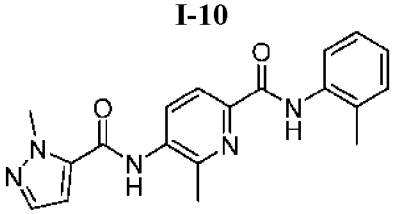
I-9



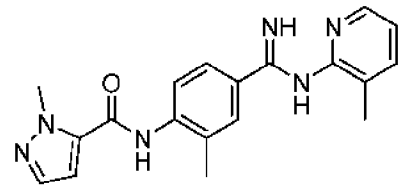
I-10



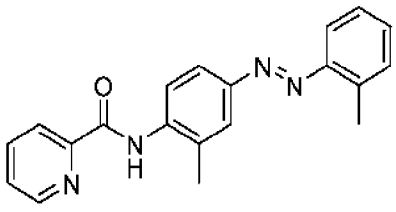
I-11



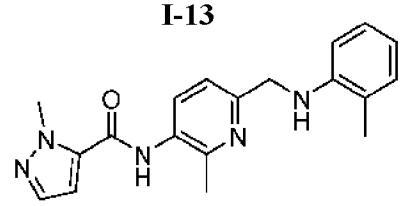
I-12



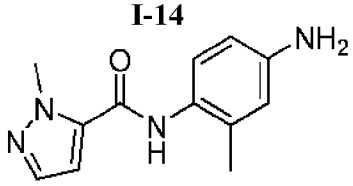
I-13



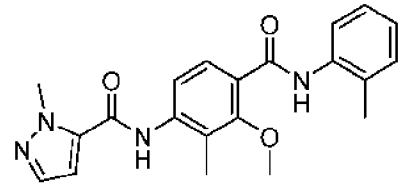
I-14



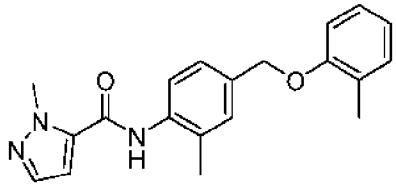
I-15



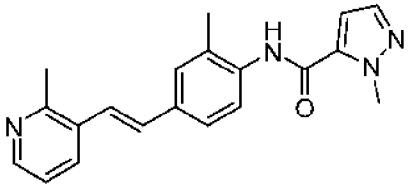
I-16



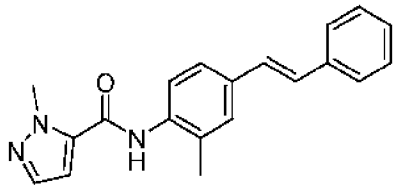
I-17



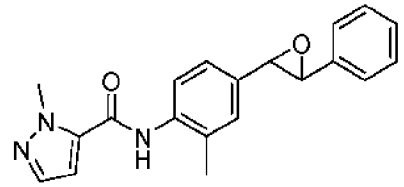
I-18



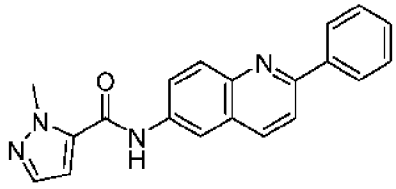
I-19



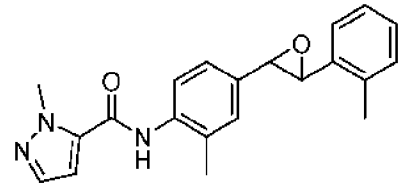
I-20



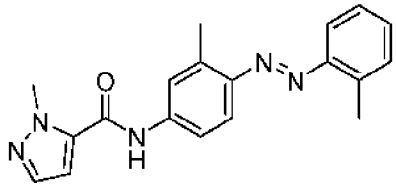
I-21



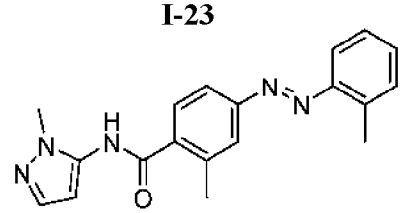
I-22



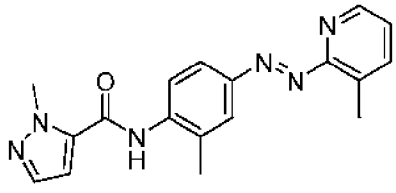
I-23



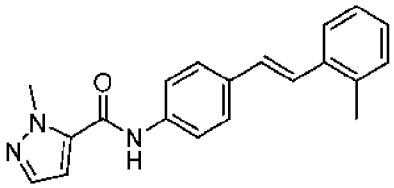
I-24



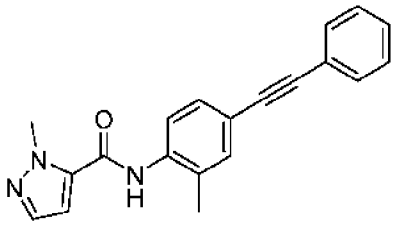
I-25



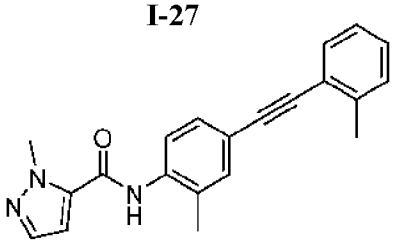
I-26



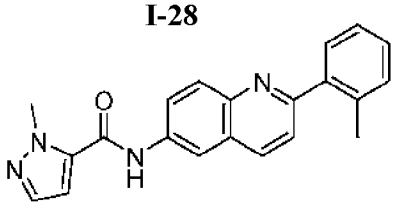
I-27



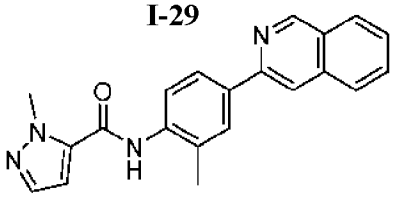
I-28



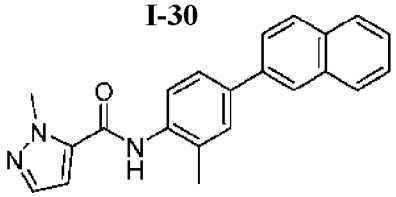
I-29



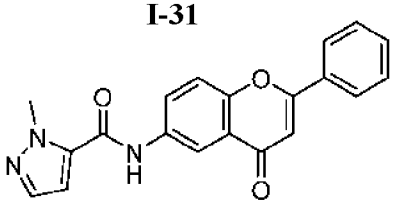
I-30



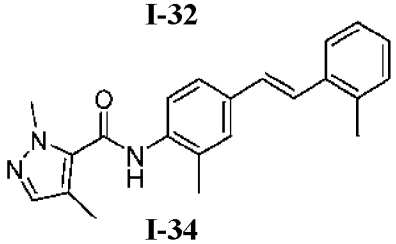
I-31



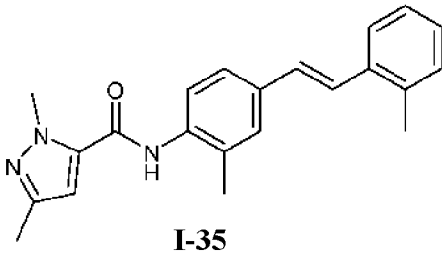
I-32



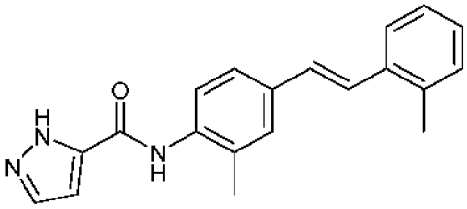
I-33



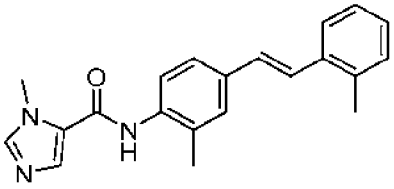
I-34



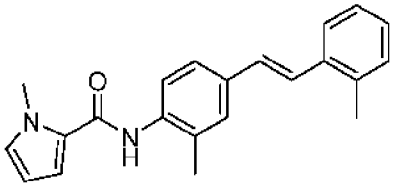
I-35



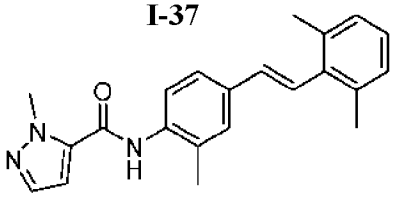
I-36



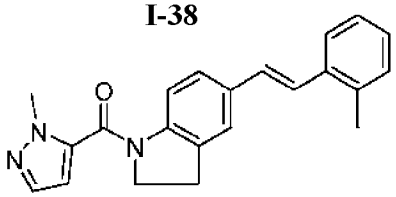
I-37



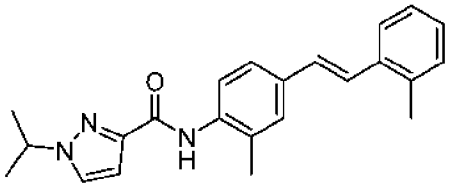
I-38



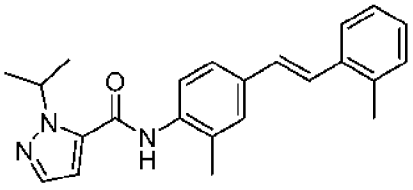
I-39



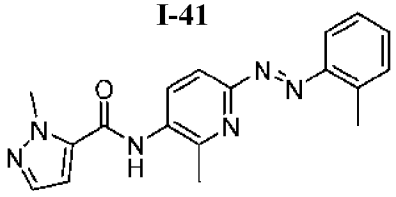
I-40



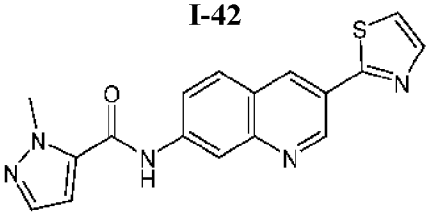
I-41



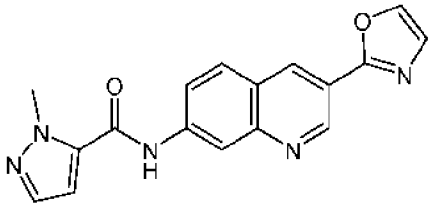
I-42



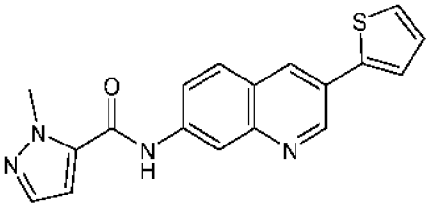
I-43



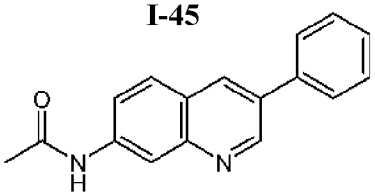
I-44



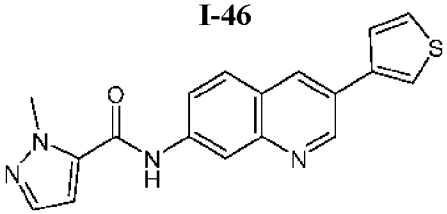
I-45



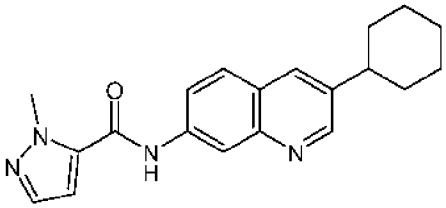
I-46



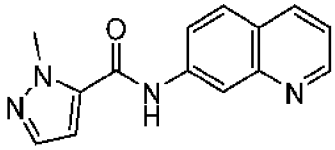
I-47



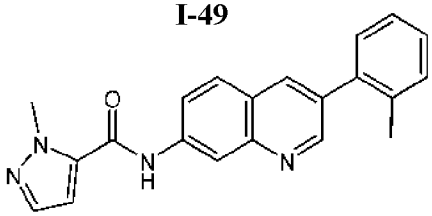
I-48



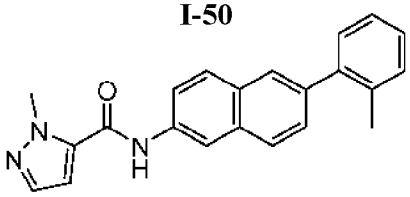
I-49



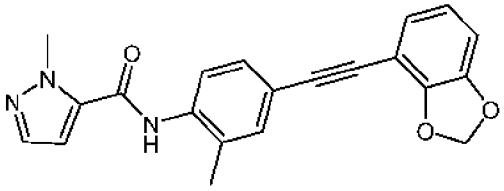
I-50



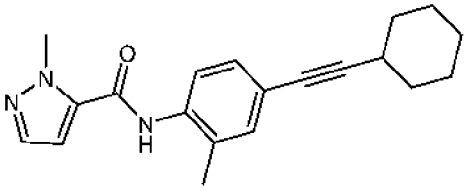
I-51



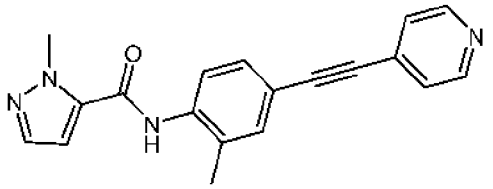
I-52



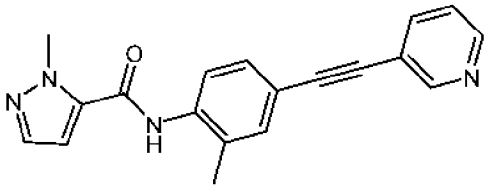
I-53



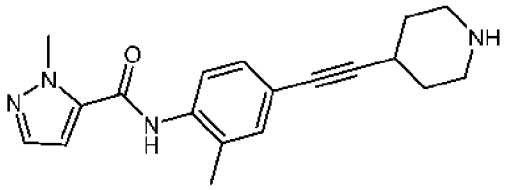
I-54



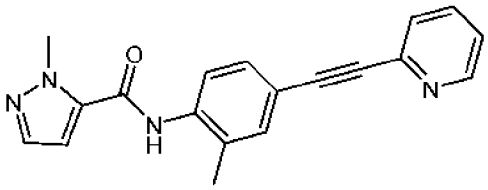
I-55



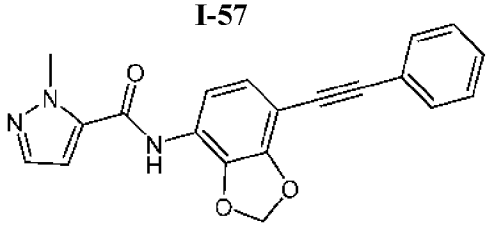
I-56



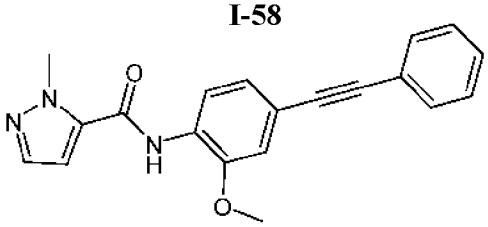
I-57



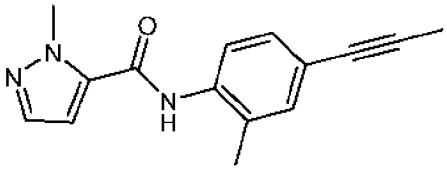
I-58



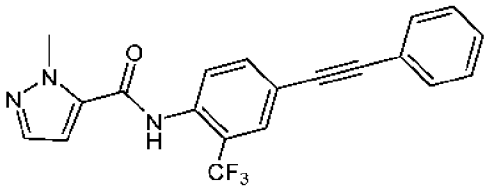
I-59



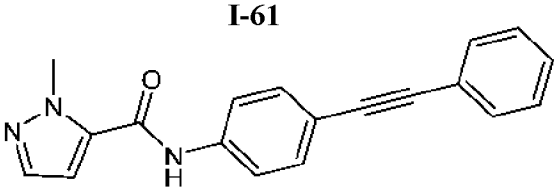
I-60



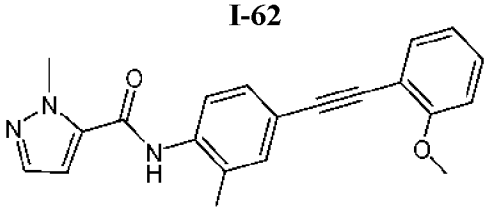
I-61



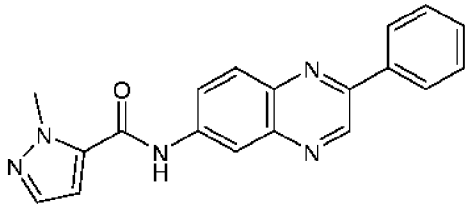
I-62



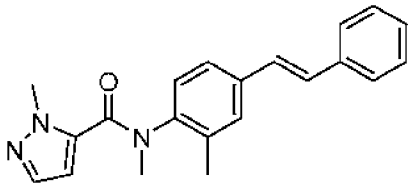
I-63



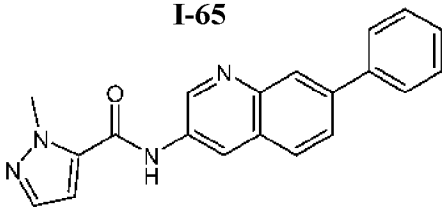
I-64



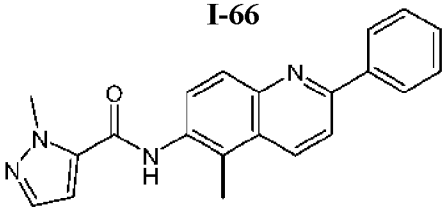
I-65



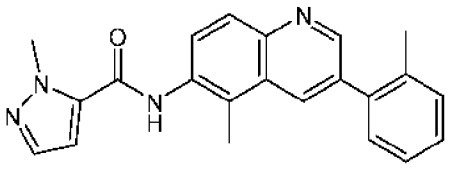
I-66



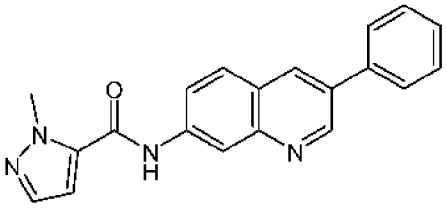
I-67



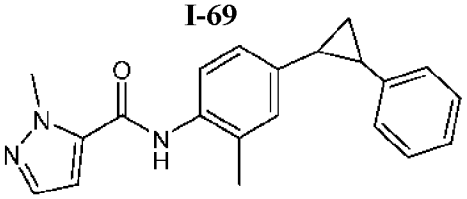
I-68



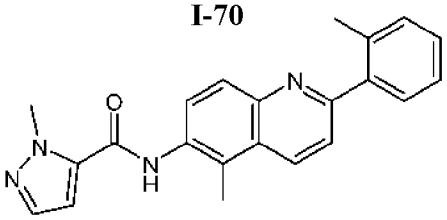
I-69



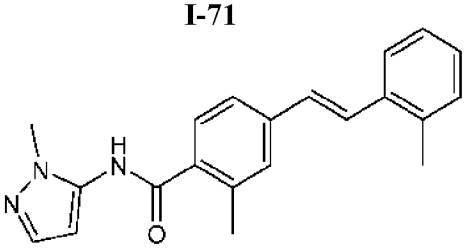
I-70



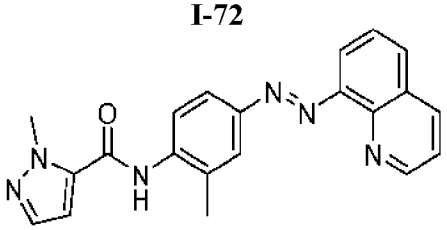
I-71



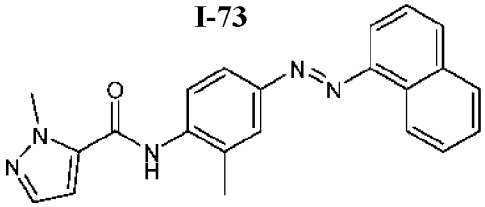
I-72



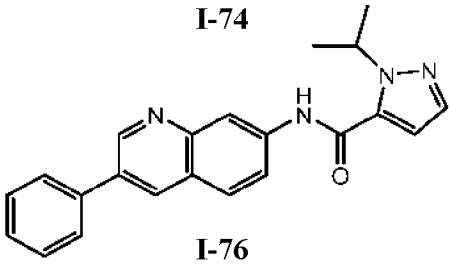
I-73



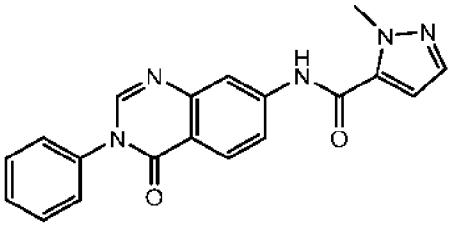
I-74



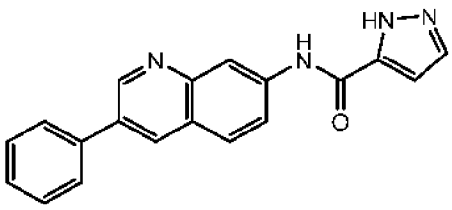
I-75



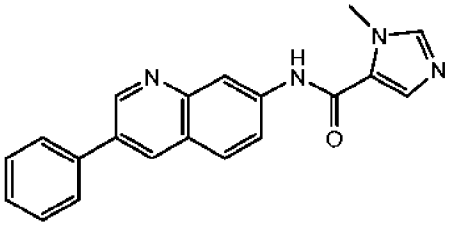
I-76



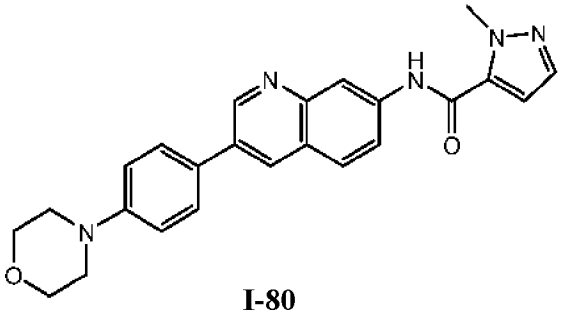
I-77



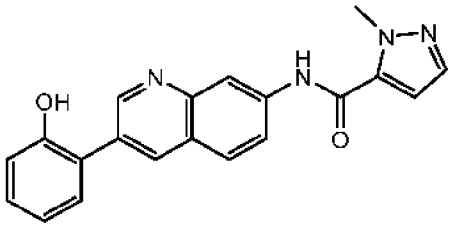
I-78



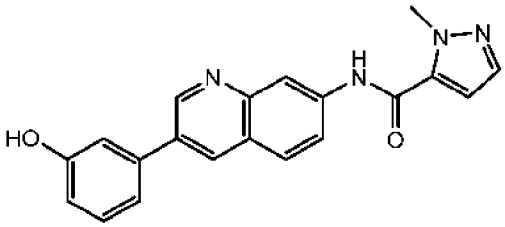
I-79



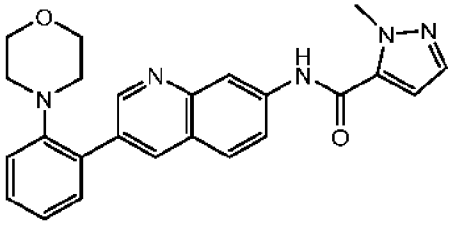
I-80



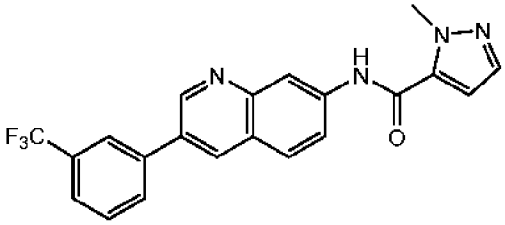
I-81



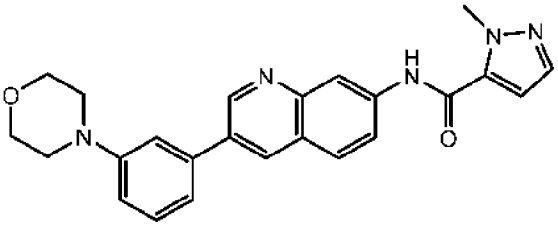
I-82



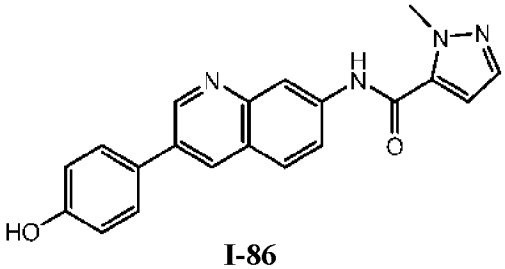
I-83



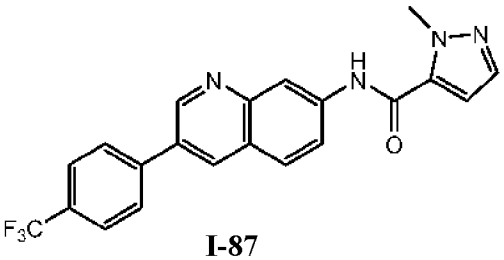
I-84



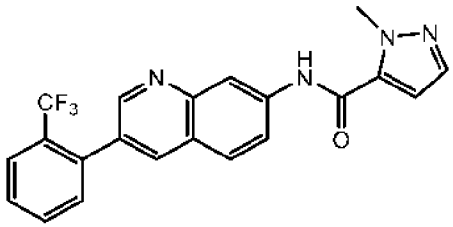
I-85



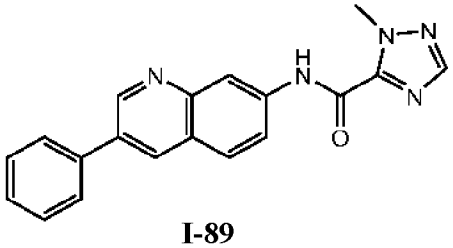
I-86



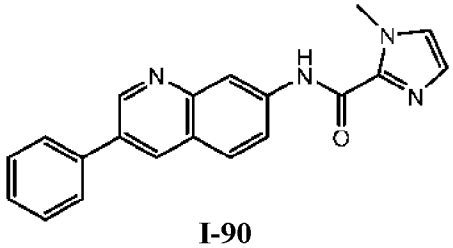
I-87



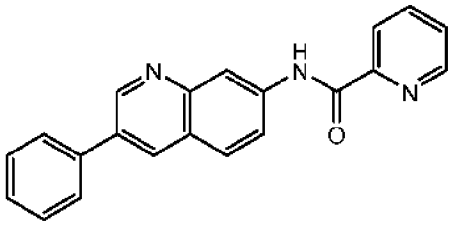
I-88



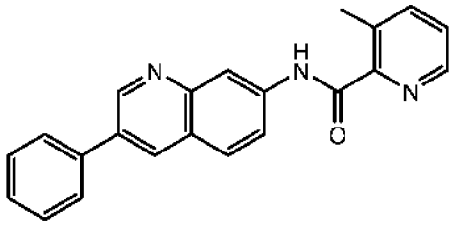
I-89



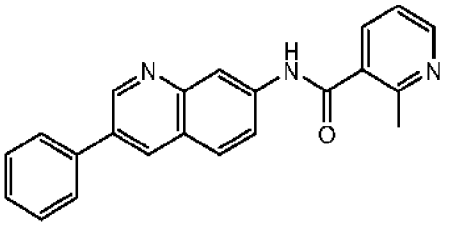
I-90



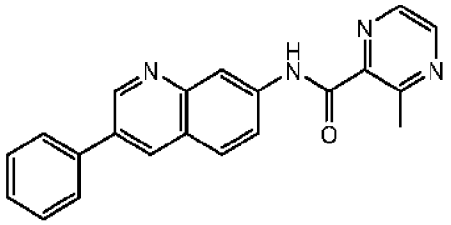
I-91



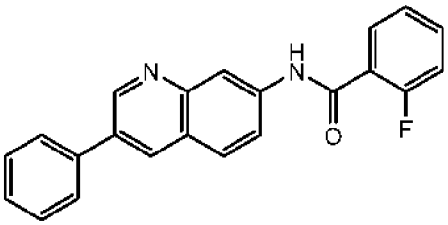
I-92



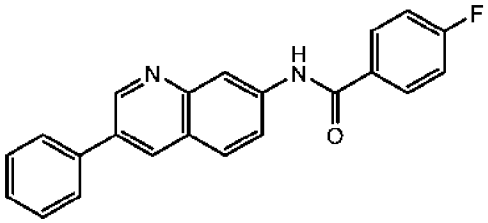
I-93



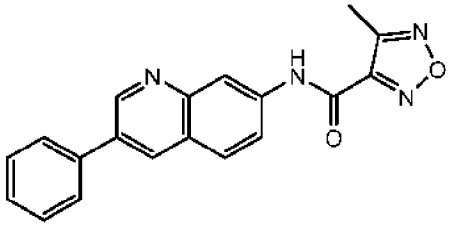
I-94



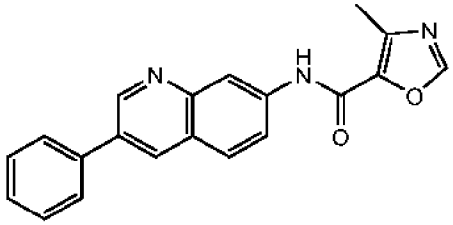
I-95



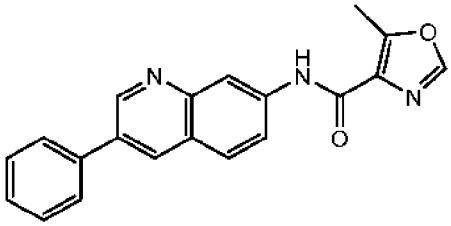
I-96



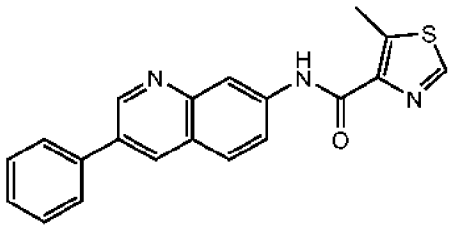
I-97



I-98



I-99



I-100

или их фармацевтически приемлемых солей.

11. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основу.

12. Композиция по п. 11, дополнительно содержащая дополнительный терапевтический агент.

13. Способ ингибирования арил-гидрокарбонового рецептора (AHR) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-10 или композиции по п. 11.

14. Способ ингибирования AHR в биологическом образце, включающий приведение указанного биологического образца в контакт с соединением по любому из пп. 1-10 или композицией по п. 11.

15. Способ лечения AHR-опосредованного нарушения у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-10 или композиции по п. 11.

16. Способ по любому из пп. 13-15, дополнительно включающий введение указанному пациенту дополнительного терапевтического агента.

17. Способ по п. 15, где указанное AHR-опосредованное нарушение представляет собой рак.

18. Способ по п. 17, дополнительно включающий введение указанному пациенту дополнительного химиотерапевтического агента.

19. Способ по п. 15, где указанное AHR-опосредованное нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

20. Способ по любому из пп. 13-15, где указанное соединение или композицию вводят перорально.